

# Papel de las neurociencias en la evolución histórica de la psicofarmacología

L.F. Alguacil, C. Pérez-García, L. Morales e I. Sancho

Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Ciencias Experimentales y Técnicas,  
Universidad San Pablo-CEU, Madrid

## I. Introducción

La concepción del cerebro como órgano esencial para las funciones del pensamiento queda plasmada en la obra de filósofos griegos muy anteriores a la era cristiana. Por otra parte, el uso de sustancias con fines terapéuticos para diversos trastornos nerviosos o mentales aparece en las más antiguas culturas conocidas, frecuentemente ligado a ceremonias religiosas u otros ritos. Desde siempre, en mayor o menor medida, el conocimiento del cerebro por un lado y el estudio de las acciones de los fármacos por otro se han interrelacionado positivamente, facilitando un progreso continuo en el conocimiento de la fisiopatología y la terapia farmacológica de los trastornos mentales.

Aunque esta sinergia siempre ha existido, en la actualidad cobra su máximo interés por dos razones fundamentales: en primer lugar, el progreso de la neurobiología y de la psicofarmacología han sido exponenciales en la última mitad de siglo, lo que fundamentalmente responde a progresos técnicos muy notables: en segundo lugar, la integración de los conocimientos acumulados en diversos ámbitos científicos ha constituido una tendencia muy clara durante los últimos tiempos, especialmente en la "década del cerebro", a cuyos últimos coletazos asistimos. En definitiva, cada vez se habla más de "neurociencia" y en este campo convergen morfólogos, fisiólogos, biólogos moleculares, farmacólogos experimentales y clínicos, etc., con el fin de profundizar en todos los aspectos de la función normal y patológica del sistema nervioso central.

Algunos autores marcan el inicio de la psicofarmacología moderna en los primeros años 50, haciéndola coincidir con la introducción de la

clorpromazina en psiquiatría; desde luego, la terapéutica de los trastornos mentales sufrió una revolución en esos momentos, y de esta forma pudo observarse por primera vez cómo los pacientes esquizofrénicos podían ser tratados de forma ambulatoria con resultados muy positivos. Este descubrimiento, sin embargo, no se derivaba de un conocimiento pormenorizado de los mecanismos neuroquímicos que determinaban las psicosis; de hecho, por estas fechas, la dopamina se consideraba tan sólo un intermediario en la síntesis de las catecolaminas, desconociéndose por tanto su importante papel en la neurotransmisión central y su conexión con el mecanismo de acción del mencionado antipsicótico. El desarrollo de nuevos fármacos basado en los progresos de la neurobiología no se produciría hasta algunos años después, por lo que se puede decir que el nivel de integración al que antes aludíamos no ha sido especialmente significativo hasta fechas muy recientes.

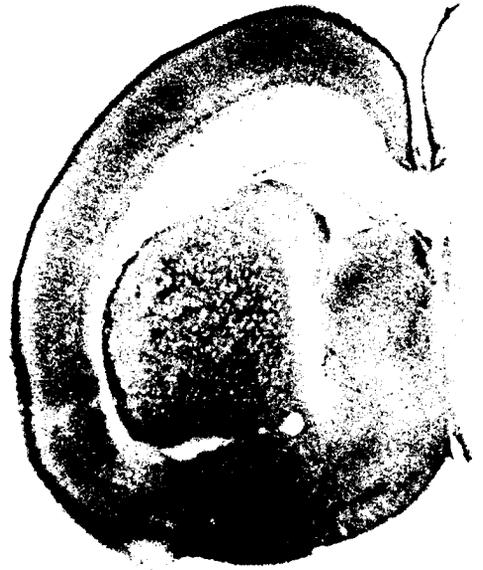
## II. La neurobiología hasta mediados de siglo

El principal objetivo de la neurobiología consiste en identificar los principios básicos y los mecanismos mediante los cuales el sistema nervioso es capaz de determinar el comportamiento. Tal conocimiento resulta básico para emprender un desarrollo científico y racional de nuevos fármacos destinados al tratamiento de los trastornos mentales. La mayor parte de los fármacos activos sobre el sistema nervioso central con utilidad terapéutica ejercen sus funciones modificando de una manera u otra los procesos de neurotransmisión, un fenómeno en el que todos sabemos intervienen moléculas

a las que llamamos neurotransmisores, que deben unirse específicamente a sus receptores para ejercer su acción. Nada de esto se conocía antes del presente siglo, al que se llegaba con un conocimiento muy rudimentario de la neurofisiología del sistema nervioso, fundamentalmente basado en la actividad eléctrica del cerebro que había determinado Galvani; por otra parte, el conocimiento microscópico de la estructura del sistema nervioso era por el momento tan sólo incipiente.

En los años inmediatamente anteriores y posteriores al cambio de siglo se producen una serie de descubrimientos e hipótesis que marcarían un hito en el progreso de la neurobiología. En 1891, Cajal demuestra que el tejido nervioso estaba formado por células independientes, lo que fue posible observar gracias a los avances metodológicos que habían supuesto técnicas de tinción como la que Golgi había publicado por primera vez en 1873. Unos años más tarde, en 1897, Sherrington propone que las neuronas se comunicaban unas con otras a través de estructuras llamadas sinapsis, formando así circuitos para la transmisión de información. En 1904, Elliott sugirió que la información se transmitía de una neurona a otra a través de la liberación de una sustancia química desde las fibras nerviosas; algunos años después, y abundando en este concepto, Langley, Dale y otros autores sugieren que existen "sustancias receptoras" en la unión neuromuscular que median en el proceso de contracción o en los tejidos inervados por el sistema nervioso autónomo. Este concepto de receptor podía explicar la especificidad química que exhibían diversos antiparasitarios a la hora de ejercer tanto sus efectos terapéuticos como su toxicidad, algo que ya había observado Ehrlich. Aunque muchos de estos hallazgos preliminares y las teorías que de ellos derivaban necesitaron confirmación posterior, las ideas iban por buen camino y las evidencias no tardarían en llegar.

En 1910, Harrison consigue observar el crecimiento de fibras nerviosas a partir de neuroblastos de rana aislados, lo que supuso un apoyo prácticamente definitivo a las conclusiones de Cajal. En 1921, Loewi demuestra la existencia de la neurotransmisión, al determinar que la estimulación del nervio vago conlleva la liberación de una sustancia química al líquido de perfusión; este sería el comienzo de una profusa tarea de investigación y descubrimiento de



**Fig. 1.** Un ejemplo de la utilización de técnicas inmunocitoquímicas para el estudio de receptores durante el desarrollo embrionario. En este caso, la inmunodetección revela presencia de receptores para GABA en el talamo de un embrión (E20) de rata. Imagen cedida por la Dra. Carmen González-Martín.

neurotransmisores y receptores, tanto en el sistema nervioso central como en la periferia. Al llegar a los años 50, por otra parte, pueden observarse ya con detalle las sinapsis y otras estructuras neuronales, gracias a la microscopía electrónica, y se introducen además las técnicas inmunocitoquímicas, que van a suponer un puente entre la neuroanatomía y la neuroquímica, al permitir conocer qué neurotransmisor utiliza cada neurona (Fig. 1).

No es aventurado afirmar, por tanto, que los fundamentos más importantes de la neurofarmacología actual se asientan en los años 50, justo cuando aparece en escena la clorpromazina, por caminos ajenos a esta evolución. En adelante, los progresos de la neurobiología tendrían mucha mayor repercusión en la evolución de la terapéutica y, al mismo tiempo, el conocimiento del mecanismo de acción de los fármacos contribuiría a determinar aquellos circuitos nerviosos que se encontraban alterados en diversas patologías del sistema nervioso central. Tal nivel de comunicación entre disciplinas llevó a acuñar el término de neuropsicofarmacología para definir un campo de estudio que supone el punto de encuentro entre la neurobiología, la psicología y la farmacología; como

muy bien define Willner, no se trata ya tan sólo de determinar el efecto de los fármacos sobre las enfermedades centrales, sino también de identificar los fenómenos subyacentes a los procesos mentales.

### III. La convergencia entre disciplinas

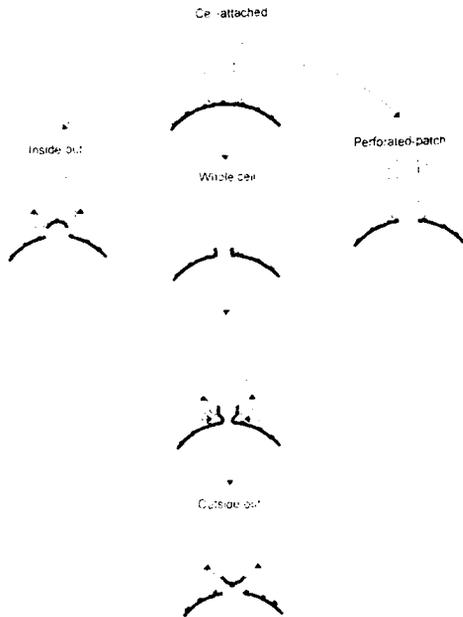
En la segunda mitad de nuestro siglo, los progresos técnicos son espectaculares. En farmacología, los estudios iniciales con agonistas y antagonistas habían permitido a científicos como Clark, Gaddum y Schild caracterizar receptores, aun careciendo de información estructural sobre los mismos. De esta forma, Ahlquist sugiere ya en 1948 la existencia de dos receptores distintos para noradrenalina (alfa y beta), basándose en el rango de actividad de la noradrenalina, la adrenalina y otros análogos sintéticos en diferentes tejidos; las evidencias, no obstante, seguían siendo claramente indirectas. En los años los 70, científicos como Snyder y Kuhar desarrollaron técnicas como la unión de radioligandos y la autorradiografía, que permitieron abundar en la caracterización de receptores farmacológicos, localizarlos en el sistema nervioso central o cuantificar sus alteraciones en diversas patologías; a esas técnicas radiométricas seguirían otras como la hibridación "in situ", que contribuirían posteriormente de forma importante a conocer la distribución de los receptores y el nivel de su expresión génica.

También durante los años 70, los avances en neuroquímica permiten identificar nuevas sustancias neuromoduladoras y caracterizar segundos mensajeros, lo que supone un progreso crucial en el conocimiento de los mecanismos de transducción que siguen a la interacción fármaco-receptor. Con la explosión de la biología molecular en los años 80 y 90, la información estructural y transduccional sobre los receptores farmacológicos se acumula y permite clasificar los receptores con mucha mayor precisión. La estructura primaria del receptor nicotínico para acetilcolina fue la primera en dilucidarse, alrededor de setenta y cinco años después de que se propusiera su existencia; en la actualidad, se conoce la secuencia de aminoácidos de gran número de receptores (incluso de algunos cuyo ligando endógeno se desconoce). Esta información se deduce habitualmente de las secuencias de nucleótidos del cDNA o del gen

que codifica para el receptor gracias a las técnicas de clonación y de la amplificación de DNA por PCR (*polimerase chain reaction*). También se conocen en buena medida los mecanismos de transducción acoplados a distintos receptores farmacológicos, de forma que, en la actualidad, es posible clasificar adecuadamente los receptores, integrando los datos puramente farmacológicos con una información estructural y transduccional accesible, un lujo que los pioneros de principios de siglo probablemente no hubiesen podido imaginar. Tal cantidad de información sobre la estructura y función de los receptores ha repercutido de forma importante en los métodos utilizados por la química farmacéutica para la investigación de nuevas moléculas con potencial terapéutico; en este sentido, la modelización molecular constituye un nuevo escalón posterior al estudio tradicional de la relación estructura-actividad cuantitativa.

Retomando la evolución de la neurobiología desde mitad de siglo, no debemos pasar por alto lo ocurrido en el campo de la electrofisiología. Los registros de la actividad neuronal se afinaron con la utilización de microelectrodos, de forma que, ya en 1952, Hodgkin y Huxley estudian los canales dependientes de voltaje para  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  en el axón gigante del calamar, mediante la técnica de fijación del voltaje. Estos estudios serían el embrión de las técnicas de "patch-clamp", desarrolladas a partir del trabajo original de Hamill, publicado en 1981 y muy difundidas en la actualidad; mediante estas técnicas pueden realizarse registros de corriente en áreas concretas de membrana con lo que se posibilita en gran manera el estudio pormenorizado de la función de los canales iónicos, otra de las dianas de distintos fármacos activos sobre el sistema nervioso central (Fig. 2). Como era de esperar, la biología molecular ha aportado en los últimos años los métodos necesarios para dilucidar la estructura de buena cantidad de aquellos canales.

Hasta el momento, nos hemos centrado en cómo la evolución de las técnicas neurobiológicas y farmacológicas ha ido permitiendo conocer mejor las dianas de los fármacos y, por ende, ha podido orientar los procesos de síntesis de moléculas con actividad terapéutica. Sin embargo, no podemos olvidar que las enfermedades centrales son procesos muy complejos, en los que pueden jugar un papel importante diversos circuitos nerviosos, neurotransmisio-



**Fig. 2.** Distintas configuraciones de la técnica de registro en parches de membrana "patch-clamp". El procedimiento consiste en poner en contacto una micropipeta con la membrana celular para aislar eléctricamente un parche de membrana a través del cual se puede registrar el flujo de corriente; la técnica evita la utilización de electrodos intracelulares y permite estudiar el intercambio de iones a través de un único canal. Modificado de Ceña, 1996.

res, neuromoduladores, receptores, etc. Esto impone, en primer lugar, conocer en profundidad la fisiología y la fisiopatología del sistema nervioso, aplicando los conocimientos moleculares a sistemas de mayor complejidad; en segundo lugar, no podremos orientar convenientemente la síntesis de nuevos fármacos si no disponemos de sistemas experimentales que permitan modelizar en el laboratorio las enfermedades que queremos afrontar. Se puede decir que en psicofarmacología, como en otras ciencias, resulta imprescindible moverse bidireccionalmente entre el nivel molecular y el comportamental, tan alejados entre sí, para comprender el todo.

En consecuencia, los estudios experimentales sobre el sistema nervioso central que han repercutido en el desarrollo de la psicofarmacología contemplan el uso de sistemas biológicos que van, desde las fracciones subcelulares hasta los organismos enteros, y la enumeración siquiera breve de los mismos sería imposible de

recoger en unas pocas páginas. Gran cantidad de estudios "in vitro" sobre neuronas disociadas o rodajas de cerebro han proporcionado datos interesantes acerca de las propiedades electrofisiológicas de las neuronas o la transmisión sináptica. A un mayor nivel de complejidad, y gracias a los progresos que las técnicas de trazado de vías habían aportado a la neuroanatomía, se ha podido progresar en el conocimiento de cómo funcionan los circuitos neuronales "in vivo", mediante la aplicación de técnicas como la microdialisis intracerebral o la voltametría en animales de experimentación. La primera de éstas se describió por primera vez a mediados de los años 60, aunque ha sido recientemente cuando ha llegado a un notable perfeccionamiento técnico, en parte gracias a los trabajos de Delgado. El procedimiento permite administrar o recoger sustancias de sitios seleccionados a nivel del sistema nervioso central, a los que se accede mediante técnicas de estereotaxia; una vez implantadas las sondas de microdialisis puede estudiarse el contenido del dializado, mediante una técnica analítica apropiada (HPLC, por ejemplo), lo que permite estudiar fenómenos como la liberación de neurotransmisores ante determinados estímulos. La voltametría es una técnica muy relacionada, que permite analizar el contenido del medio prácticamente en tiempo real, aunque sólo es aplicable a determinadas sustancias. La microdialisis y la voltametría se han utilizado con frecuencia en combinación con registros electrofisiológicos de la actividad neuronal que pueden conseguirse mediante la implantación de electrodos sobre los mismos circuitos neuronales, también por técnicas de estereotaxia; todos estos métodos constituyen en su conjunto un ejemplo de las potentes herramientas experimentales de que disponemos en la actualidad, no sólo para el estudio de la fisiología del sistema nervioso central, sino también para el conocimiento del mecanismo de acción de los fármacos psicoactivos.

En los últimos años, además, se dispone de técnicas avanzadas de imagen cuyas aplicaciones al estudio de la anatomía y función del cerebro son cada vez mayores. En clínica las claras limitaciones de la radiología convencional fueron ampliamente superadas, primero mediante la tomografía axial computarizada (TAC), y más tarde mediante la utilización de técnicas de resonancia magnética nuclear (RMN) con fines diagnósticos. Además de

porcionar imágenes precisas del cerebro, existen aplicaciones funcionales para la RMN, pero es, sin embargo, la tomografía de emisión de positrones (TEP), la técnica que más progresos está proporcionando en este sentido. Mediante TEP pueden visualizarse, por ejemplo, de forma inocua, áreas concretas del cerebro, según el grado de activación biológica en un momento dado, lo que supone estar en condiciones de estudiar la fisiología y fisiopatología del cerebro directamente en el ser humano, sin necesidad de procedimientos invasivos o inaceptables desde un punto de vista ético. La técnica permite también estudiar las áreas sobre las que un determinado psicofármaco actúa y el efecto que provoca sobre la actividad cerebral, la unión de fármacos a receptores y otras variables de interés. La máxima resolución anatómica que la TEP proporciona es, sin embargo, muy inferior a la de los procedimientos experimentales ya descritos; esto hace que, a pesar de sus ventajas la TEP, no haya podido sustituir completamente a técnicas como la autorradiografía en animales de experimentación, ya que por el momento no proporciona una información comparable. No obstante, son de esperar nuevos progresos en el campo de la neuroimagen, que sigan aportando de forma creciente herramientas útiles al estudio de la psicofarmacología.

#### **IV. Los modelos animales de las enfermedades mentales**

Subiendo hasta el máximo de complejidad, dentro de los estudios preclínicos, entramos en la esfera del comportamiento. La evaluación experimental de la conducta permite estudiar los mecanismos responsables de la función cerebral a un nivel superior, ya que el tipo de respuesta biológica que se estudia y el efecto de diversas manipulaciones experimentales sobre la misma son claramente más complejos que en los procedimientos de laboratorio, ya descritos anteriormente. Los estudios de comportamiento no sólo son problemáticos por la enorme cantidad de variables que concurren en los experimentos, muchas de ellas incontrolables, sino también porque los protocolos experimentales más ambiciosos contemplan, en ocasiones, la utilización de otras técnicas de forma concomitante, muy a menudo de tipo analítico. Por ejemplo, puede estudiarse cómo un determina-

do comportamiento se acompaña de modificaciones en los niveles de acción de neurotransmisores y sus metabolitos en núcleos concretos del sistema nervioso central, aplicando procedimientos de microdiálisis en animales conscientes.

Desde el punto de vista de la psicofarmacología, la modelización de las enfermedades mentales en animales de laboratorio es a priori una aproximación crucial. En primer lugar, un modelo animal válido permite un mayor conocimiento de las alteraciones implicadas en la patología en estudio, ya que proporciona la posibilidad de explorar variables diversas mediante técnicas inaceptables en el ser humano. Para el farmacólogo, supone la posibilidad de comprobar la actividad biológica de nuevas sustancias en el supuesto más cercano posible a la enfermedad para la cual se han diseñado. En consecuencia, la búsqueda de modelos animales para la investigación de las enfermedades del sistema nervioso central ha sido una constante y, por otra parte, siempre ha chocado con las mismas dificultades.

El principal problema con que nos encontramos al utilizar modelos animales es que, desde su misma concepción, hay que asumir la imposibilidad de extrapolar los resultados al ser humano; incluso en el caso de los primates, nuestros parientes más cercanos, la barrera de especie aparece como un obstáculo fundamental. Este inconveniente básico se traduce además en múltiples dificultades a la hora de estudiar las diversas patologías: por ejemplo, resulta imposible reproducir la totalidad de la sintomatología observable en clínica, especialmente los signos subjetivos de las enfermedades.

Otro inconveniente importante es que, al desconocer la etiología de la enfermedad, los modelos se basan muchas veces en la inducción de determinados comportamientos mediante estímulos, cuya relación con la enfermedad desconocemos. Por ejemplo, existen modelos animales de depresión basados en el aislamiento de animales o la aplicación de un estímulo estresante, que si bien intuimos son estímulos asociados a la depresión en el ser humano, la relación causal puede ser muy discutible. Más lejanos aun a la situación clínica se sitúan los modelos en los que, por ejemplo, se realizan manipulaciones, tales como daños cerebrales selectivos, para dar lugar a una alteración del comportamiento.



**Fig. 3.** Montaje experimental para realizar el test de la natación forzada. El equipamiento mínimo necesario consiste en una cubeta rellena de agua, que se mantiene a temperatura constante mediante un termocirculador, dentro de la cual se coloca el cilindro relleno de agua en el que se sitúa el ratón (foto superior). El nivel de agua dentro del cilindro ha de ser suficiente como para que el animal no pueda alcanzar el fondo (foto inferior).

Para ilustrar las dificultades que hemos comentado, pongamos como ejemplo concreto un modelo basado en el estrés, que ha sido ampliamente utilizado para el estudio de la depresión: el test de la natación forzada, descrito inicialmente por el grupo del psicofarmacólogo Roger D. Porsolt, en los años 70, como una prueba para la valoración de compuestos antidepresivos. El procedimiento original utiliza ratones a los que se obliga a nadar en un cilindro de agua del que no pueden escapar (Fig. 3); después de un cierto tiempo, los animales quedan inmóviles, en lo que se interpreta como un estado de "desesperanza conductual" (*behavioral despair*), que refleja la incapacidad del animal para hacer frente a la situación. La desesperanza conductual puede argumentarse, es algo congruente con un estado de depresión, y puede servir para estudiar esta patología y determinar los efectos de sustancias potencialmente

útiles sobre ella. Contra éste y otros modelos basados en el estrés se ha argumentado que los datos epidemiológicos disponibles muestran cómo la incidencia de depresión en individuos sometidos a estrés no difiere de la incidencia de depresión en la población general, lo que, junto con otras evidencias, tiende a mostrar que el estrés no es seguramente un factor único a la hora de desencadenar una depresión. Por otra parte, y ya en el caso concreto de la desesperanza conductual, es obvio que el comportamiento en estudio es infinitamente más simple que una depresión e incluso existen evidencias que tienden a mostrar que el test simplemente refleja la adaptación de los animales a las condiciones experimentales.

A pesar de estas críticas, el test de la natación forzada y otros procedimientos estrechamente relacionados tienen una importancia enorme en la psicofarmacología de la depresión, ya que la mayor parte de los fármacos con actividad antidepresiva comprobada en clínica son capaces de disminuir el tiempo de inmovilidad de los animales en la prueba. Por su parte, otros psicofármacos, como los antipsicóticos o los ansiolíticos, son inactivos, y la actividad de algunos falsos negativos o falsos positivos, como los psicoestimulantes, puede verificarse mediante pruebas complementarias sencillas. La gran utilidad del procedimiento estriba por tanto en la posibilidad de identificar antidepresivos, más que en modelizar fielmente la depresión, fin para el que es mucho más limitado. Es por tanto una prueba adecuada para el "screening" de antidepresivos, lo que nos introduce en un punto importante: la contribución de las pruebas farmacológicas de este tipo al conocimiento y terapéutica de las enfermedades psiquiátricas.

En esta ocasión, el enfoque de la cuestión es inverso. Si ya tenemos psicofármacos eficaces, examinemos su actividad farmacológica general y tratemos de correlacionar alguno de sus efectos en el animal de experimentación con la actividad clínica. No se persigue simular la patología, sino investigar mecanismos neuroquímicos y conductuales posiblemente implicados en ella y valorar nuevos fármacos a partir por un mecanismo de acción relacionado. Esta aproximación experimental, eminentemente farmacológica, ha resultado muy útil en diversas situaciones, como ilustra el caso de los estudios realizados también con antidepresivos.

El hecho de que los primeros antidepresivos clínicamente eficaces de que se dispuso, la

pramina y la iproniazida, tuvieron en común su capacidad de potenciar mecanismos aminérgicos centrales, condujo al estudio de una posible correlación entre estos mecanismos y la depresión. Las evidencias acumuladas permitieron proponer, ya a mediados de los años 60, una teoría sobre la etiología de la depresión, que relacionaba este trastorno afectivo con una hipofunción de las vías catecolaminérgicas. Aunque hoy en día dicha teoría resulta excesivamente sencilla, el hecho es que conserva en buena parte su validez y en definitiva supuso un avance muy importante para el conocimiento de la fisiopatología de la depresión. Por otra parte, la citada correlación entre actividad antidepressiva e incremento del funcionalismo catecolaminérgico dio lugar al diseño de diversas pruebas farmacológicas para valoración de antidepressivos, basadas en la interacción de estas sustancias con otros moduladores conocidos de la actividad catecolaminérgica; estas pruebas se complementaron con otras similares que evalúan la potenciación serotoninérgica, otro mecanismo por el que los primeros antidepressivos parecían ejercer sus efectos (Tabla I). Buena parte del progreso en el desarrollo de nuevos antidepressivos se basa en los conocimientos acumulados por aplicación de estos y otros tests, cuyo fundamento está en principio muy alejado de simular la depresión en el laboratorio. No obstante, hay que resaltar que este tipo de pruebas sólo detectan fármacos que actúan por un mecanismo de acción estrechamente relacionado con el de los antidepressivos prototípicos, por lo que no permiten vislumbrar nuevas vías farmacológicas de actuación sobre la patología; para este último fin, resulta imprescindible contar con un modelo más aproximado a la patología real.

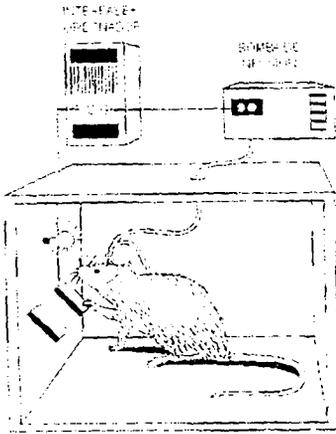
En líneas generales, las ideas y los enfoques experimentales anteriores no sólo son aplicables a la depresión, sino también a otras enfermedades psiquiátricas. En la práctica, la modelización de dichas enfermedades en el laboratorio ha experimentado una evolución dispar, de forma que, en algunos casos, se han encontrado modelos muy satisfactorios y en otros las variables de estudio son mucho menos convincentes. Como ejemplo de la primera situación podemos hacer referencia a los estudios de autoadministración intravenosa de drogas como modelo de drogodependencia (Fig. 4). Se han podido elaborar protocolos en que los animales se autoadministran drogas, mediante conductas aprendidas,

**TABLA I. Pruebas farmacológicas para "screening" de antidepressivos, basadas en la potenciación de mecanismos catecolaminérgicos y serotoninérgicos**

<b>POTENCIACIÓN DE MECANISMOS NORADRENÉRGICOS</b>	
Especie	Tests
Rata, ratón	Antagonismo de la hipotermia, ptosis, sedación o depleción de noradrenalina inducidas por reserpina o tetrabenacina.
Gato	Potenciación de la contracción de la membrana nictitante inducida por noradrenalina.
Perro	Potenciación de la hipertensión inducida por noradrenalina.
<b>POTENCIACIÓN DE MECANISMOS DOPAMINÉRGICOS</b>	
Especie	Tests
Ratón	Potenciación de la hiperactividad, hipertermia, anorexia, estereotipias o midriasis inducidas por amfetamina.
<b>POTENCIACIÓN DE MECANISMOS SEROTONINÉRGICOS</b>	
Especie	Tests
Ratón	Potenciación del cabeceo y los temblores inducidos por 5-hidroxitriptófano.
Rata	Potenciación de la hipertermia inducida por fenfluramina.
Pollo	Potenciación del sueño inducido por serotonina.

Modificada de Alguacil y cols., 1996.

en una forma que emula en buena medida los patrones de consumo humanos; estas pruebas han supuesto un avance esencial, tanto desde un punto de vista teórico como práctico, en el estudio experimental de las drogodependencias, sobre todo en comparación con los protocolos tradicionales de autoadministración intravenosa de drogas. Por el contrario, un campo en el que no se ha podido avanzar tanto es el de la modelización de los trastornos psicóticos, especialmente la esquizofrenia. En una revisión reciente sobre las estrategias de in-



**Fig. 4.** Autoadministración intravenosa de drogas. La presión de una palanca de acuerdo con un programa de reforzamiento se acopla a una infusión intravenosa en la vena yugular. Un soporte adherido al cráneo del animal asegura la inmovilidad del catéter durante el procedimiento.

investigación en la esquizofrenia, Lipska y Weinberger destacan la inexistencia de modelos experimentales de la enfermedad que estén basados en consideraciones teóricas razonables y que tengan capacidad de predecir el efecto de nuevos fármacos con posible actividad antipsicótica. Estos dos conceptos se denominan habitualmente valor de construcción y valor predictivo de un test, respectivamente: para muchos autores, como por ejemplo Willner, un modelo sólo es aceptable cuando existe una similitud entre el mismo y la patología que trata de simular y además tiene valor de construcción y valor predictivo. En el caso de la esquizofrenia, por el momento, las pruebas más extendidas para valoración de antipsicóticos presuponen determinados mecanismos de acción como son el antagonismo de receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos o de receptores NMDA para glutamato.

También las modernas técnicas de biología molecular han incidido en el desarrollo de nuevos modelos animales de diversas patologías, y de hecho los animales transgénicos constituyen quizá uno de los más prometedores biomodelos de que disponemos en la actualidad, en este sentido. Gracias a las técnicas de DNA recombinante, se pueden conseguir animales que expresen determinados genes exógenos o, lo que puede ser incluso más interesante, que carezcan del gen que codifica para una deter-

minada proteína. Estos últimos animales son los denominados "knockouts" que se vienen utilizando en los últimos años con el fin de determinar la participación de genes concretos en una determinada patología. En otro capítulo de esta misma obra se hace referencia a la aplicación de estas técnicas en el campo de las drogodependencias. La contribución de este tipo de estudios al conocimiento de las enfermedades mentales y a su posible tratamiento puede ser la clave del futuro de la psicofarmacología, así como lo puede ser de la terapéutica en general.

## V. Conclusión

El descubrimiento por azar de la actividad terapéutica de un psicofármaco parece más bien algo característico del pasado; aunque los hallazgos casuales podrán seguir produciéndose en el futuro, los progresos de las distintas ramas de las neurociencias durante el último siglo han proporcionado medios teóricos y prácticos suficientes como para que el desarrollo de nuevos psicofármacos sea mucho más racional y se base en un conocimiento más profundo de las enfermedades mentales. La modernización paralela de la química terapéutica, con la introducción de las técnicas de modelización molecular y las nuevas tecnologías de DNA recombinante, contribuirán sin duda al establecimiento de perspectivas terapéuticas novedosas.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Dra. Carmen González-Martín la cesión de material fotográfico y su revisión del manuscrito.

## Bibliografía

1. Alguacil LF, Álamo C e Iglesias V. Contribución de los estudios preclínicos al conocimiento terapéutica de la depresión. *Psicothema* 8: 667, 1996.
2. Ambrosio E, Alguacil LF, Iglesias V, García-Lecumberri C y Crespo JA. Métodos actuales para el estudio experimental de la drogadicción: una evaluación crítica. *Farmacología y SNC* 9: 139-159, 1995.
3. Armengol JA y Miñano FJ (eds.). Bases experimentales para el estudio del sistema nervioso. Universidad de Sevilla, 1995.

4. Ceña V. Transporte de iones a través de canales iónicos. En: *Receptores para neurotransmisores*. García-Sevilla JA (ed.). Ediciones en Neurociencias, Barcelona, 1996.
5. Cooper JR, Bloom FE y Roth RH. *The biochemical basis of neuropharmacology*. Oxford University Press, Oxford, 1996.
6. Lipska BK y Weinberger DR. Novel research strategies in the pharmacology of schizophrenia. *Drugs of Today* 33: 103-113, 1997.
7. Shepherd GM. *Neurobiology*. Oxford University Press, Oxford, 1994.
8. Trist DG, Humphrey PPA, Leff P, Shankley NP (eds.) *Receptor classification: The integration of operational, structural and transductional information*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 812. New York, 1997.
9. Van Haaren F (ed.) *Methods in behavioral pharmacology*. Elsevier, Amsterdam, 1993.
10. Willner . (ed.) *Behavioural models in psychopharmacology*. Cambridge University Press, Cambridge, 1991.