

ACTUALIZACION POR TEMAS

Importancia de los péptidos de acción central en psiquiatría

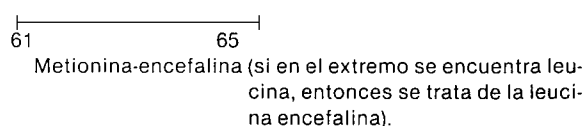
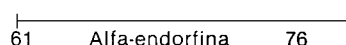
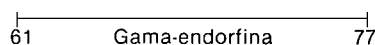
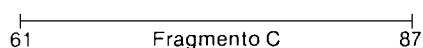
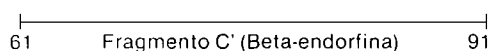
Dr. Rodrigo Garnica *
Dr. Roberto Treviño **

Hace 8 años, en el hospital del Colegio de Medicina de la Universidad de Florida, J R Cade (1973) observó que al hemodializar a una paciente nefrópata que presentaba además un cuadro de esquizofrenia, su sintomatología psicótica mejoraba conforme aumentaba el número de hemodiálisis. En base a estos resultados decidió asociarse con Wagemaker (1977) para repetir la experiencia en seis pacientes más, refiriendo que los resultados fueron igualmente útiles.

Posteriormente, Palmour y Ervin (1977) estudiaron el líquido extraído durante el dializado encontrando que el nivel de ciertas endorfinas se elevaba por encima de sus valores normales y que la fracción leucina-encefalina, que no se había aislado antes en seres humanos, alcanzaba proporciones muy altas en comparación con sustancias similares, mientras que al aumentar el número de diálisis, éstas disminuían al mismo tiempo que se iba reduciendo la sintomatología psicótica.

En noviembre de 1978, los mismos autores presentaron un informe en el Instituto Nacional de Neurología que ampliaba su casuística a 14 pacientes, corroborando los resultados (Palmour y Ervin 1978).

El hallazgo de la leucina-encefalina en el suero de pacientes esquizofrénicos resultó doblemente importante: primero, porque abría nuevas posibilidades en la investigación bioquímica de la enfermedad bajo la hipótesis de que era posible la existencia de una sustancia que podría actuar como factor etiopatogénico en este padecimiento. Segundo, por relacionar los estudios clínicos de la esquizofrenia con las investigaciones sobre las sustancias endoanalgésicas, de las cuales se tiene acumulada una gran cantidad de información desde el año de 1964, cuando Li y colaboradores identificaron la beta-lipotropina en un intento por encontrar un sustituto no adictivo de la morfina. Actualmente se sabe que en la estructura de la beta-lipotropina (molécula de 91 aminoácidos) se encuentran incluidas las estructuras de la hormona melanocitoestimulante, así como los péptidos opiáceos endógenos, según se observa en el siguiente esquema:



De la fragmentación de su porción terminal se deriva la beta-endorfina (fracción 61-91), también conocida como fragmento C, que tiene un poder analgésico 100 veces superior a la morfina en el gato y en la rata (Smyth y cols. 1978).

De la beta-endorfina se deriva a su vez el fragmento C-primo o C', que contiene un tetrapéptido menos, con lo cual pierde casi por completo su acción analgésica y las gama y alfa-endorfinas (fragmento 61-77 y 61-76, respectivamente), además de la leucina-encefalina y la metionina-encefalina (ambos del 61 al 65).

Todas estas sustancias tienen acción analgésica aun cuando no tengan la misma potencia. Lo anterior se atribuyó a sus diferentes resistencias a la acción metabólica de las peptidasas (Snyder, 1978), lo que impedía la producción de habituación y dependencia; sin embargo, estos fenómenos se han logrado experimentalmente con la administración continua de las sustancias, y su diferente acción analgésica se debe, probablemente, a que las moléculas grandes sirven de transportadores mientras que las encefalinas son las responsables de la acción.

En lo que a trastornos psicóticos se refiere, la molécula leucina-encefalina ha resultado ser la que más se relaciona con ellos puesto que se ha encontrado metionina-encefalina a niveles normales en el suero de los pacientes estudiados.

La primera pregunta que surgió al encontrar las cifras altas de leucina-encefalina en los pacientes esquizofrénicos sometidos a hemodiálisis fue: ¿La leucina-encefalina se encontraba elevada debido al stress que producía la propia diálisis o este aumento tenía que ver con la enfermedad misma? Se sabe que bajo condiciones de stress se produce un aumento de ACTH intimamente relacionado con estas moléculas; más aún, estas sustancias se secretan juntas como respuesta a diversas amenazas, según ha demostrado Guillemin (1977); por otro lado, la dexametasona inhibe la secreción de una y otras, por lo que no parece existir duda de la relación que existe entre las hormonas hipotálamo-hipofisarias y el stress. Sin

* Médico adscrito al Servicio de Psiquiatría del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN)

** Residente de 3er. año del Curso Universitario de Psiquiatría (INNN).

embargo, el hecho de que en diálisis consecutivas (en las cuales el stress es similar) el nivel de leucina-encefalina decreciera progresivamente hasta alcanzar valores similares a los de la metionina-encefalina, invalidaron este argumento; por lo demás, esto coincidía con la remisión progresiva de los síntomas psicóticos del paciente. Terenius (1976), a su vez, refiere una disminución de endorfina en el líquido cefalorraquídeo de pacientes esquizofrénicos y maníacos en la medida en que mejoraba la sintomatología por el tratamiento.

Gessa (1978) informó acerca de la síntesis de dopamina (DA) que se produce cuando se aplica metionina-encefalina en el cuerpo estriado de la rata, que aumenta cuando se utiliza un análogo sintético. Sus hallazgos se correlacionan con los efectos de las beta-endorfinas que en estos animales producen estimulación motora, catalepsia y analgesia.

Se han encontrado otros resultados interesantes en los estudios con naloxona. Gunne (1977), basándose en el hecho de que la naloxona bloquea eficientemente los efectos del opio y sus derivados y suponiendo que las endorfinas (opiáceos endógenos) tienen receptores específicos que comparten ambos, planteó la hipótesis de que si las endorfinas producían realmente alucinaciones, éstas deberían suprimirse con naloxona a dosis altas (10 mg). Probó su hipótesis en un estudio de 6 pacientes esquizofrénicos paranoides, en los que obtuvo buenos resultados y que han sido confirmados por otros autores (Emrich y cols. 1978; Schenk y cols. 1978). Por otro lado, Davis (1977) también lo reproduce y sus resultados fueron negativos; Watson (1978) critica los resultados de Davis, atribuyéndolos a errores metodológicos y a dosis insuficientes, por lo que repitió el experimento atendiendo a estas objeciones; en esta ocasión, trató a 11 pacientes esquizofrénicos, en 6 de los cuales desaparecieron los síntomas unas horas después de la aplicación de la droga. Watson plantea, entonces, la posibilidad de probar un antagonista opiáceo de larga acción, como el naltrexone, y sugiere, que tomando en cuenta a las endorfinas habría varios subtipos de esquizofrenia: los que responden a la naloxona y los que no lo hacen.

Además de que los efectos de ambos son bloqueados por la naloxona, las endorfinas y los opiáceos comparten las acciones de bloquear el dolor aumentando su umbral, de deprimir el centro respiratorio y de provocar euforia, catatonía y constipación.

A pesar de estas similitudes, existen datos contradictorios acerca de la acción de derivados opiáceos sobre la conducta; así, por ejemplo, Tamminga (1978) reporta una disminución de la sintomatología psicótica con la administración de la apomorfina a ciertas dosis. Se sabe que la apomorfina eleva los niveles de DA, produciendo movimientos estereotipados y aumento del reflejo condicionado de huida en los animales de experimentación. Estos efectos son tan marcados que éste ha sido el modelo animal que se ha empleado para ensayar fármacos con posible acción neuroléptica.

El efecto antipsicótico de la apomorfina parece depender de la dosis y, según el autor, activaría los receptores presinápticos dopaminérgicos "con una disminución subsiguiente de la transmisión neuronal mediada por la DA", aunque esta explicación nos suena algo forzada a la luz de muchos otros estudios sobre la acción de la apomor-

fin a humanos y en animales de experimentación. Se quiere dar la misma explicación en el caso de la acción de la metadona, que al incrementar los niveles de prolactina, lleva a una menor producción de DA (Gold, 1977).

Para complicar aún más la situación, citaremos un hecho conocido desde hace algún tiempo: dos antagonistas de la morfina, la nalorfina y la ciclozacin, llegan a producir alucinaciones y agitación como uno de sus efectos colaterales (Gilbert, 1976). Esto apoyaría el hecho, también ya conocido de que la morfina puede tener acción antipsicótica (Comfort, 1977).

Como ya lo sugirieron Palmour y Ervin (1977), en base a todos estos hechos podría postularse que la leucina-encefalina es un metabolito de formación exclusiva y exagerada en algunos pacientes esquizofrénicos, que sería responsable de la sintomatología por mecanismos tóxicos. Esto es lo que removería la diálisis con su consecuente beneficio clínico, sin embargo, se cuenta en la actualidad con reportes negativos sobre la utilidad de este método en la terapéutica de la esquizofrenia. Kroll y colaboradores (1978) comunicaron su fracaso en dos pacientes esquizofrénicos que eran nefróticas crónicas y que se hemodialisaron tres veces por semana durante mucho tiempo. En la bibliografía de su comunicación citan otros casos similares. También Weddington, Ferris y Levy, en cartas dirigidas al *American Journal of Psychiatry* (1977), refirieron su experiencia negativa con este método.

Tanto el número de casos que se han beneficiado como aquellos en que no se han obtenido beneficios, son bastante escasos, por lo que, de acuerdo a lo que dice Kroll, hace falta llevar a cabo más estudios controlados para poder valorar este hallazgo.

Por lo que se refiere al estudio del dolor, es interesante destacar el dato clínico, ya clásico, de la existencia de una mayor tolerancia al dolor en los pacientes esquizofrénicos y correlacionarlo con los estudios de Terenius y Whalstrom (1978) y de Akil (1978). Ambos trabajos reportan niveles bajos de endorfinas en LCR en pacientes con dolor irremediable, y el retorno a niveles normales después de la estimulación eléctrica de la sustancia gris periacueductal. En el estudio de Dehen (1977), realizado en un paciente con insensibilidad congénita al dolor y un grupo control, este autor informa haber encontrado un aumento de hasta 350% en su resistencia al dolor en relación al grupo control, nivel que decreció al 67% después de la administración de naloxona.

Aun se está lejos de precisar cuál es el verdadero papel de los opiáceos endógenos en la etiopatología de la esquizofrenia; por lo pronto, los estudios al respecto se multiplican, pudiendo obtenerse en la actualidad más de 300 reportes bibliográficos; es probable que esté sucediendo lo mismo que cuando aparecieron los primeros trabajos de Heath sobre la terexeina (una beta-Globulina), aislada en pacientes esquizofrénicos, o el hallazgo de la *pink-spot* (un catabolito de la DA) que aparecía en la orina de los enfermos y no en la de los controles sanos. Entonces se esperaba encontrar la respuesta etiológica del enorme problema clínico que representan las esquizofrenias, pero esta expectativa resultó ilusoria.

No obstante, y aun en el caso de que así fuera, generaría una gran cantidad de investigación valiosa y un conocimiento más amplio del funcionamiento cerebral.

REFERENCIAS

AKIL H, RICHARDSON D E, HUGHES J, BARCHAS J: Enkephalin-like material elevated in ventricular cerebro-

pinal fluid of pain patients after analgesic focal stimulation. *Science*, 201, 463-465, 1978.

- BIGGIO G, CASU M, CORDA G, DIBELLO C, GESSA G L: Stimulation of dopamine synthesis in caudate nucleus by intrastriatal enkephalins and antagonism by naloxone. *Science* 200, 552-554, 1978.
- COMFORT A: Morphine as an antipsychotic. Points of view. *Lancet* II, 448-449, 1977.
- DAVIS G C, BUNNEY W E, DE FRAITES, E G: Intravenous naloxone administration in schizophrenia and affective illness. *Science* 197, 74-77, 1977.
- DEHEN H, WILLER J C, BOUREAU F, CAMBIER J: Congenital insensitivity to pain and endogenous morphine-like substances. *Lancet* II, Lett I., 293-294, 1977.
- EMRICH H M, CORDING C, LASPE H, PIRRE S, KOLLING A, MOLLER H J, VON ZERSSEN D, HERZ A: Actions of naloxone in psychiatric patients. Ponencia del II Congreso Mundial de Psiquiatría Biológica. Barcelona, 1978.
- GOLD M S, DONABEDIAN R K, DILLARD M, SLOBELZ F W, RIORDANCE C E, KLEBER H D: Antipsychotic effect of opiate agonists. *Lancet* II. Lett 2, 398-399, 1977.
- GUILLEMIN R, VARGO Th, ROSSIER J, MINICK S, LING N, RIVIER C, VALE W, BLOOM F: Beta-endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland? *Science* 197, 1367-1369, 1977.
- GUNNE L M y cols. Citado en: WATSON S J, AKIL H, BERGER A, BARCHAS J D: Some observations on the opiate peptides and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 36, 35-41, 1979.
- JAFFE J H, MARTIN R M: Narcotic analgesics and antagonists. En: GOODMAN L S, GILMAN A. *The Pharmacological Basis of Therapeutic*, Quinta edición. MacMillan Pub. Co. Inc., Nueva York, p. 275, 1975.
- KROLL Ph, PORT F K, KENNETH R S: Hemodialysis and schizophrenia. A negative report. *J. Nerv. Ment. Dis.* 166, 291-293, 1978.
- LINDSTROM L H, WIDERLOV E, GUNNE L M, WASHLSTROM A, TERENIUS L: Endorphins in human cerebrospinal fluid: clinical correlations to some psychotic states. *Acta Psychiat. Scand.* 58, 153-164, 1978.
- LI C H, BARNAFI L, CHRETIEN M, CHUNG D: Isolation and aminoacid sequence of beta LPH from sheep pituitary glands. *Nature* 208, 1093-1094, 1965.
- PALMOUR R M, ERVIN F R: Characterization of a peptide derived from the serum of psychiatric patients. Abstract num. 1029, presentado a *The Society for Neuroscience*. California nov. 8, 1977.
- PALMOUR R M, ERVIN F R, WAGEMAKER H: Simposio *Avances Recientes en Neurobiología*. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México, noviembre 1978.
- SCHENK G K, ENGELMEIER M P, HERDEMERTEN S, MATZ D, PACH J: High dosages naloxone in the target syndrome stupor. Ponencia del II Congreso Mundial de Psiquiatría Biológica, Barcelona, 1978.
- SMYTH D G, AUSTEN B M, BRADBURY M J, GEISOW M J, SNELL C R: Biogenesis and metabolism of opiate active peptides. En: *Central Acting Peptides*, ed. por Hughes J. University Park Press, Baltimore, p. 234, Baltimore, 1978.
- SNYDER S, UHL G R, KIHAR M J: Comparative features of enkephalin and neurotensin in the mammalian central nervous system. En: *Central Acting Peptides*, ed. por Hughes J. University Park Press, p. 86. Baltimore, 1978.
- TAMMINGA C A, SHAFFER M H: Schizophrenic symptoms improve with apomorphine. *Science* 200, 567-568, 1978.
- TERENIUS L, WASHLSTRÖM A, LINDSTROM L, WIDERLOV E: Increased CSF levels of endorphins in chronic psychosis. *Neurosciences*. Lett 3. 157-162.
- TERENIUS L, WASHLSTROM A: Physiological and clinical relevance of endorphins. En: *Central Acting Peptides*. ed. Hughes J. University Park Press, p. 169, Baltimore, 1978.
- WAGEMAKER H, CADE R: The use of hemodialysis in chronic schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 134, 684-685.
- WATSON S J, BERGER P A, AKIL H, MILLS M J, BARCHAS J D: Effects of naloxone on schizophrenia: Reduction in hallucinations in a subpopulation of subjects. *Science* 201, 73-76, 1978.
- WEDDINGTON W W, FERRIS G N, LEVY N B: Can dialysis help the chronic schizophrenic. *Am. J. Psychiatry* 134, Letters 1, 2, 3, 1310-1311, 1977.