

Compuestos de coordinación, un enfoque alternativo a la farmacología de la esquizofrenia

**Daniela Betanzos Lara, María Isabel Fierros Ríos,
Daniel Plasencia de Jesús, Mauricio Zavala Vargas**

Universidad Nacional Autónoma de México

La esquizofrenia es un síndrome heterogéneo que se caracteriza por perturbaciones en el lenguaje, la percepción, el pensamiento, la relación social, el afecto y la voluntad². Afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo¹ y se asocia a una discapacidad considerable, pudiendo impactar al desempeño educativo y laboral. Sus orígenes aún no son concluyentes, pero la hipótesis más aceptada y de la cual se fundamentan los actuales fármacos sugiere la regulación de la dopamina como tratamiento². En esta revisión se examinan dos investigaciones bioquímicas que utilizan compuestos de coordinación en la regulación de la actividad dopaminérgica. Se encontró que en ambos estudios los resultados son prometedores pues existe una respuesta dopaminérgica deseable, alentando la atención a la investigación de compuestos de coordinación para su potencial uso terapéutico.

Abstract

Schizophrenia is a heterogeneous syndrome characterized by disturbances in language, perception, thought, social relationships, affect and will. It affects 21 million people worldwide and is associated with considerable disability, asking to impact educational and work performance. Its origins are still inconclusive, but the most accepted hypothesis, on which current drugs are based, suggests dopamine regulation as a treatment. In this review we examine two biochemical investigations using coordinating compounds in the regulation of dopaminergic activity. We found that in both studies the results are promising as there is a

desirable dopaminergic response, encouraging attention to the investigation of coordination compounds for potential therapeutic use.

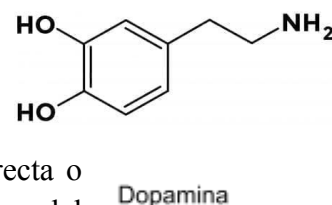
Introducción

La esquizofrenia es un trastorno mental grave que afecta a más de 21 millones de personas en todo el globo, 0.85% de la población mundial¹. Las personas con esquizofrenia tienen entre 2 y 2,5 veces más probabilidades de morir a una edad temprana que el conjunto de la población². En México su prevalencia no difiere, ocurriendo cada año alrededor de 100000 episodios de esquizofrenia aguda al año.

Este síndrome se caracteriza por una distorsión del pensamiento, las percepciones, las emociones, el lenguaje, la conciencia de sí mismo y la conducta. No tiene manifestaciones exclusivas de sí misma. Suele aparecer en los últimos años de la adolescencia, su comienzo es insidioso (menos común, agudo) y su pronóstico es adverso ya que el paciente avanza desde el retraimiento social y las distorsiones de la percepción hasta un estado crónico de ideación delirante y alucinaciones².

Se trata de una alteración en el funcionamiento del cerebro, el cual contiene miles de millones de neuronas, cada una con terminales que transmiten y reciben mensajes de otras neuronas. Estas terminales producen sustancias químicas, neurotransmisores, que llevan información de la punta de una terminal hasta la punta de otra. En el cerebro de los pacientes con esquizofrenia, existe una alteración en este sistema de comunicación, de neurotransmisión.

Existe la *hipótesis* de que la dopamina, uno de los principales neurotransmisores, está involucrada en el génesis de la esquizofrenia³. Algunos tratamientos se enfocan en controlar (directa o indirectamente) la actividad dopaminérgica en el sistema nervioso del paciente.



Por desgracia los tratamientos actuales, sea que actúen enfocados en la dopamina o no, no logran detener el avance de la enfermedad y pueden presentar efectos adversos. Como alternativa en el tratamiento de la esquizofrenia, y bajo el enfoque de la actividad dopaminérgica, nuevos estudios proponen compuestos de coordinación en vez de los compuestos orgánicos ya empleados.

Se revisarán algunos de estos estudios realizados examinando su beneficio en oposición a los tratamientos ya conocidos para determinar si su uso es viable o no como tratamiento alternativo.

Sintomatología

Los primeros síntomas de la esquizofrenia generalmente son cambios peculiares del comportamiento que pueden crear un gran desconcierto en los familiares del enfermo. La

presencia de estos síntomas es especialmente chocante, ya que el cambio puede ser repentino. La aparición súbita de síntomas psicóticos se conoce como la fase «aguda» de la esquizofrenia. La psicosis, un estado común en la esquizofrenia, representa un deterioro mental marcado. Las alucinaciones y los delirios son un trastorno de la percepción muy común. Otro síntoma menos obvio es el aislamiento social, evitar el contacto con familiares, amigos y otras personas. Este aislamiento puede presentarse antes, al mismo tiempo, o después de los síntomas psicóticos.

Los pacientes con esquizofrenia pueden presentar síntomas positivos o negativos y deben tener al menos dos de estos síntomas durante un periodo mínimo de un mes y síntomas continuos de la enfermedad al menos durante seis meses para cumplir con los criterios diagnósticos formales².

Síntomas positivos

Tienen su origen en un exceso o distorsión de las funciones normales, como:

- **Alucinaciones.** Percepciones inexistentes que pueden ser auditivas, visuales, táctiles, olfativas o gustativas.
- **Ideas delirantes.** Alteraciones del pensamiento, ideas falsas e irreductibles al razonamiento argumental. Surgen como consecuencia de la incapacidad para distinguir lo real de lo imaginario
- **Lenguaje desorganizado e incoherente.** Suelen ser ideas de persecución, de grandeza, religiosas, de celos e hipocondría.
- **Comportamiento gravemente desorganizado o catatónico.** Con agitación, incapacidad de organizarse y de mantener la higiene personal en el caso del primero y disminución de la actividad psíquica y motora, hasta llegar a una falta total de atención y rigidez, en el caso del segundo.

Síntomas negativos

Reflejan una disminución o pérdida de las funciones normales. Son los siguientes:

- **Embotamiento afectivo.** Falta de reacción ante estímulos emocionales.
- **Alogia.** Pobreza del habla.
- **Abulia o apatía.** Falta de voluntad, incapacidad para persistir o para iniciar una actividad.
- **Anhedonia.** Incapacidad para disfrutar de los placeres.
- **Insociabilidad e incapacidad afectiva:** Se vuelve difícil para el enfermo mantener vínculos sociales y afectivos ya antes formados o crear nuevos

Los síntomas negativos alteran significativamente la vida del paciente, que acaba aislado de la sociedad. Conforme los individuos envejecen, los síntomas psicóticos positivos tienden a atenuarse y recuperan cierta medida de funcionamiento social y ocupacional. Los síntomas negativos predominan en la tercera parte de los esquizofrénicos y se asocian con mal

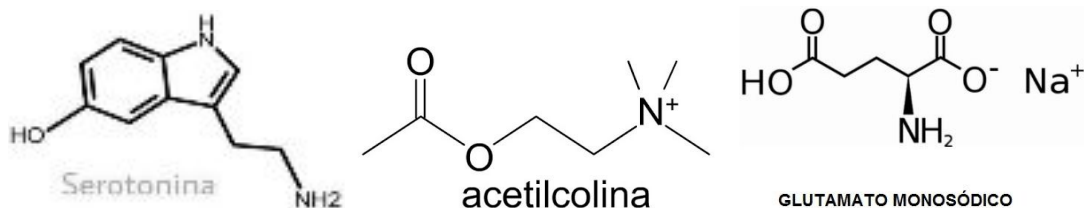
pronóstico a largo plazo y con escasa respuesta al tratamiento farmacológico; no obstante, la evolución es muy variable de unos pacientes a otros y los síntomas son típicamente individuales².

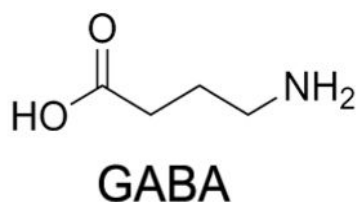
Fisiopatología

Las encuestas epidemiológicas han identificado varios factores de riesgo de esquizofrenia, entre los que se incluyen susceptibilidad genética, aunque no son concluyentes los estudios de ligamiento molecular genético en la esquizofrenia, si los padres tienen la enfermedad, el peligro de transmitirla a sus hijos es del 40%; lesiones en los comienzos del desarrollo: incompatibilidad del factor Rh, hipoxia fetal, exposición prenatal a la influenza y deficiencias nutricionales durante su gestación; así como haber nacido en los meses de invierno y de padres añosos².

Actualmente se teoriza la esquizofrenia como la manifestación de un trastorno orgánico (bioquímico). Existe una sustancia química en el cerebro llamada dopamina que está ampliamente relacionada con las actividades que producen placer y “felicidad”. Se teoriza que en el cerebro de los pacientes con esquizofrenia se produce un exceso de esta sustancia, y que este exceso da por resultado los síntomas característicos de la enfermedad. La hipótesis de la dopamina en la esquizofrenia se basa en el descubrimiento de que agentes que disminuyen la actividad dopaminérgica también aplacan los síntomas y signos agudos de psicosis, en particular de agitación, ansiedad y alucinaciones. Aunque son indirectas las pruebas de una mayor actividad dopaminérgica en la esquizofrenia, en cambio se ha observado que, por un lado la hiperfunción dopaminérgica subcortical resulta en la aparición de la sintomatología positiva y por otro lado una hipofunción dopaminérgica mesocortical resulta en la aparición de los síntomas negativos de la enfermedad, de este modo se ha postulado que existen otros neurotransmisores que también pueden contribuir a la fisiopatología de la enfermedad como la serotonina, acetilcolina, glutamato y GABA².

Especialmente no se puede considerar la acción de la dopamina sin mencionar su interacción con la serotonina. Se ha estudiado que la serotonina inhibe la liberación de dopamina en ciertas áreas, una de ellas, la mesocortical, donde se relaciona la aparición de los síntomas negativos de la enfermedad. Se ha observado que al usar compuestos antagonistas inhibidores de la serotonina se logra aumentar el nivel de dopamina en la área afectada logrando una disminución de estos síntomas³.



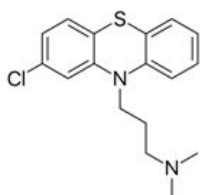


Tratamiento

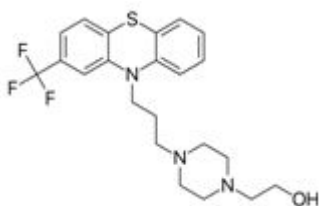
Los agentes antipsicóticos son el elemento básico del tratamiento inmediato y de sostén de la esquizofrenia; tienen eficacia para tratar alucinaciones, delirios organizados y trastornos ideatorios sea cual sea su causa².

Antipsicóticos de primera generación

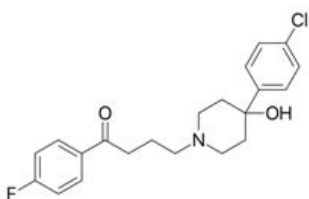
- Clorpromazina (Thorazine)



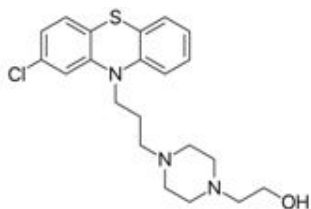
- Flufenazina (Prolixin)



- Haloperidol (Haldol)



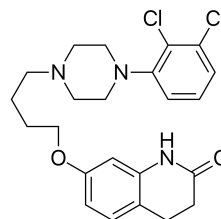
- Perfenazina (Trilafon)



- Tioridazina (Mellaril)

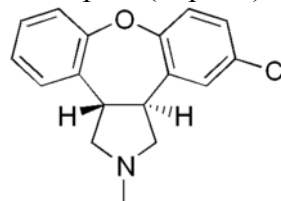
Antipsicóticos de segunda generación

- Aripiprazol (Abilify)

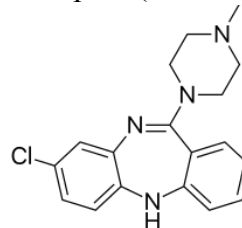


Continúa→

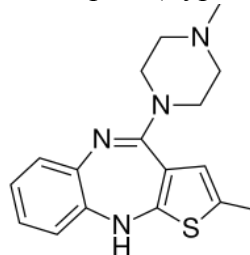
- Asenapina (Saphris)



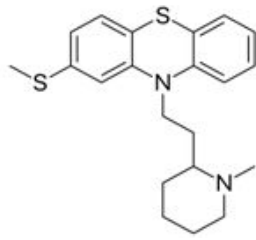
- Clozapina (Clozaril, FazaClo)



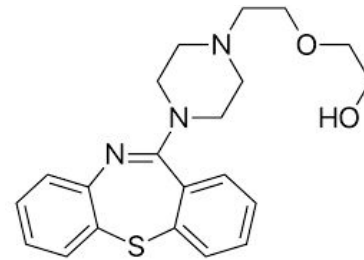
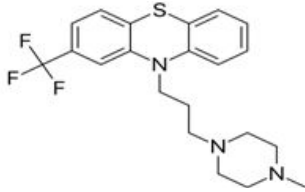
- Olanzapina (Zyprexa)



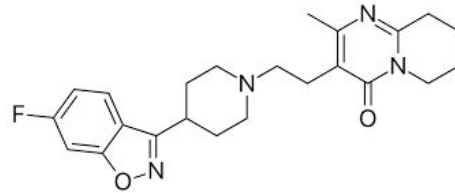
- Quetiapina (Seroquel)



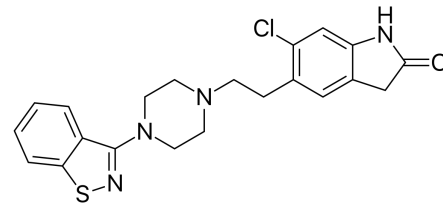
- Trifluoperazina (Stelazine)



- Risperidona (Risperdal)



- Ziprasidona (Geodon)



Todos los antipsicóticos reducen la neurotransmisión dopaminérgica, el mecanismo de acción incluye, al menos en parte, unión con receptores D_2/D_3 para dopamina². Los receptores D_2/D_3 son proteínas asociadas en las puntas de las terminales neuronales que permiten la interacción de determinadas sustancias (neurotransmisores como la serotonina, la dopamina, el glutamato) con los mecanismos del metabolismo celular.

Análogos a un sitio activo, pero de toda la célula; los receptores permiten la transmisión de la dopamina para realizar sus funciones metabólicas y de síntesis.

La manera en la que los antipsicóticos interactúan puede ser antagonista, el antipsicótico y el receptor se unen como llave y cerradura para bloquear la unión del receptor con la dopamina interfiriendo con su ruta metabólica; o agonista, que estimula la unión del receptor con su neurotransmisor correspondiente.

Sin embargo, tanto los antipsicóticos de primera, como de segunda generación, aunque en menor medida, pueden producir efectos adversos conocidos como síntomas extrapiramidales nombrados así porque actúan en un área del cerebro del mismo nombre, encargada de la coordinación de los movimientos. Estos efectos suelen deberse a que no solo bloquean o estimulan un solo receptor, sino que afectan a otros receptores encargados de rutas metabólicas distintas de neurotransmisores distintos.

Ejemplo de esto último son los antipsicóticos de segunda generación, también llamados atípicos, que afectan a los receptores muscarínicos, receptores de acetilcolina que tienen diversas funciones dentro del sistema nervioso como la regulación e inhibición de otros neurotransmisores en el sistema nervioso central.

Los antipsicóticos de primera generación suelen afectar tanto el sistema límbico que los efectos extrapiramidales pueden llegar hasta la aparición de la enfermedad de Parkinson luego de un largo periodo de consumo de los antipsicóticos.

Resultados y discusión

Una investigación⁴ sugiere al $\{[Cu(mica)(L)_2] - H_2O\} n$, como un potencial antipsicótico por su participación en la ruta metabólica de la dopamina, sin afectar propiamente a los receptores.

Primeramente los investigadores sintetizaron el compuesto utilizando como ligantes el ácido 5-metilsoftálico (H_2mica) y el 1,3-bis(5,6-dimetilbenzimidazol-1-il)propano (L) ambos sustituidos con metilo en una reacción solvotérmica de $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ en un disolvente mixto de $H_2O - EtOH$.

Para el estudio se utilizaron ratones en los que se les midió la liberación excesiva de dopamina en el sistema nervioso. En un lapso de 1-2 semanas suministrando el compuesto a las ratas con esquizofrenia se encontró que había un nivel considerablemente menor de transportadores de dopamina en el sistema límbico mesencefálico, conduciendo a la baja de actividad de dopamina de las células nerviosas que provocan trastornos en el procesamiento de la información que se traducen en una disminución de los síntomas típicos de la esquizofrenia, como alucinaciones y delirios. Así, en este experimento, se evaluó el nivel de expresión relativa del transportador de dopamina en las neuronas dopaminérgicas. El resultado: el compuesto puede disminuir el nivel de expresión del transportador de dopamina en el sistema límbico mesencefálico de la esquizofrenia

También se observó una disminución en la apoptosis de las neuronas dopaminérgicas. Pese a los resultados físicos y estadísticos, no queda muy claro aún cómo el $\{[Cu(mica)(L)_2] - H_2O\} n$ disminuye el nivel de transportadores. Sin embargo, la teoría de que al actuar más directamente con las sustancias transportadoras de la dopamina y no tanto sobre los receptores, fundamentaría el porqué los efectos extrapiramidales también se reducen, mostrando así tener un efecto terapéutico de interés en el tratamiento de la esquizofrenia abriendo nuevas posibilidades para este compuesto en el futuro.

Otro estudio sugiere al $[Ru(bpy)_2(PMe_3)(STH)]$ como tratamiento alternativo de la esquizofrenia pero actuando sobre el sistema serotoninérgico.

El estudio habla del “enjaulamiento” de moléculas formadas por dos fragmentos. Uno, el biológico, presenta una determinada actividad biológica; el otro, el protector, la propiedad de unirsele reversiblemente. Cuando ambos se encuentran unidos, o enjaulados, el que presentaba la actividad biológica la pierde. Mediante un estímulo determinado, generalmente lumínico, la unión entre ambos fragmentos se rompe produciéndose la liberación del fragmento biológico, que recupera su actividad.^{5,6}

Como la serotonina no presenta grupo carboxilato, la mayoría de las estrategias utilizadas para enjaular aminoácidos neuroactivos no pueden extenderse para enjaular

esta amina. Las dos salvedades que se hallan en el mercado, la clozapina y la olanzapina, utilizan el grupo fenol para anclar el grupo protector, los receptores muscarínicos que inhiben a la serotonina; sin embargo, son poco eficientes pues muestran una absorción insignificante de luz visible, teniendo un tiempo de respuesta prolongado.

Los investigadores, sin embargo, desarrollaron al $[Ru(bpy)_2(PMe_3)(STH)]$ que tiene la capacidad de coordinarse con la serotonina “enjaulándola” y ser sensible a la luz visible, permitiendo su fácil disociación controlada con ayuda incluso de luz led. Su proceso de fotoliberación fueron limpios tal que no se liberaron otros compuestos fuera de la serotonina. Sin embargo su respuesta es un poco más lenta de lo esperado, aunque sigue siendo mejor que sus contrapartes orgánicas que incluso llegan a usar luz ultravioleta para liberar a la serotonina.

Pese al éxito del estudio, se requieren más estudios pues los compuestos de rutenio se consideran altamente tóxicos y cancerígenos.

CONCLUSIÓN

La hipótesis dopaminérgica de la cual se basa toda la farmacoterapia actual ha demostrado eficacia insuficiente, o crecientes efectos adversos tanto como si son antipsicóticos de primera o de segunda generación, si actúan como bloqueadores directos o indirectos de los receptores dopaminérgicos. Por ello, los estudios que se revisaron buscan una mejor respuesta para el paciente, pero desde el uso de compuestos de coordinación. Los mecanismos de reacción de cada uno de los complejos revisados no quedan muy claros aún, sin embargo muestran resultados favorecedores:

La investigación del complejo $\{[Cu(mica)(L)_2] - H_2O\}_n$ mostró una mejoría en comparación con los fármacos existentes en cuanto a los efectos extrapiramidales gracias a que no se centra en bloquear los receptores D. Mientras que el trabajo de los científicos que sintetizaron al $[Ru(bpy)_2(PMe_3)(STH)]$ expone una manera indirecta, a través de la serotonina, de interferir en el proceso dopaminérgico, siendo además fácil de controlar, aunque con el problema de la utilización del Rutenio.

Por lo que se puede concluir que, aunque hacen falta más estudios, la dirección que toma la investigación de compuestos de coordinación como alternativa al tratamiento de la esquizofrenia es favorecedora y de resultados alentadores. Si bien aún se debe entender su farmacomecanismo exacto, se observa que la serotonina disminuye en las zonas adecuadas o puede regularse en las zonas requeridas, sin los efectos adversos, con la aplicación de los compuestos de coordinación. Que estos complejos hayan demostrado su eficacia es un enorme avance tanto para la medicina como para la química, pues abren las puertas para más investigación a futuro orientadas a la química de coordinación.

Referencias:

¹ Organización Mundial de la Salud (4 de octubre de 2019). Esquizofrenia. Datos y cifras. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>

² **Fauci Anthony S., Brunwald Eugene, Kasper Dennis L., Hauser Stephen L., Longo Dan L., Jameson J. Larry and Loscalzo Joseph (2009) Harrison Principios de medicina interna, Ciudad de México, México, McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES S.A de C.V**

³ **Guerrero Ariel Graff, Apiquian Rogelio, Fresán Ana, Anaya María García (6 de diciembre de 2001). Perspectiva Neurobiológica De La Esquizofrenia, *Salud Mental*, Vol. 24**

⁴ **Suying Tian & Dongmei Tian (2020): A water-stable Cu(II)-based coordination polymer for clinical nursing effect on schizophrenia by inhibiting over-activity of the dopaminergic neurons, *Supramolecular Chemistry*, DOI: 10.1080/10610278.2020.1739285**

⁵ **Cabrera Ricardo, Filevich Oscar, GarcíaAcosta Beatriz, Athilingam Jegath, Bender Kevin J., Poskanzer Kira E. and Etchenique Roberto (2017): A Visible-Light-Sensitive Caged Serotonin, *ACS Chem. Neurosci.*, 8, 1036–1042, DOI: 10.1021/acschemneuro.7b00083**

⁶ **Zayat Leonardo (marzo de 2003). Desarrollo y aplicación de compuestos de coordinación para la fotoliberación de moléculas neuroactivas, Tesis de licenciatura, FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES, UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES**