

Quo vadis, neurofarmacología: Un viaje en el tiempo

S. Giménez Roldán

Entiendo el Editorial del número anterior de *Kranion* cuando se pregunta «si estamos varados» en la investigación neurofarmacológica. Comprendo también los bien llevados argumentos de Villarejo Galende y Gómez Ontalón, preocupados por los insolubles desafíos terapéuticos que nos siguen abrumando¹. Es cierto que la neurología es una especialidad dura, muy dura. Cuando algún estudiante me comentaba sus dudas sobre si seguir por este camino, solía responderle: «¿Y por qué no pediatría? Podrá usted curar a casi todos sus pacientes, y sin que ello le supusiera infinitas horas de estudio». Don Gonzalo Rodríguez Lafora, de quien se decía «tener más madera de neurólogo que de psiquiatra», confesaba en unas declaraciones periodísticas que tuvo que ejercer ambas especialidades porque «como las enfermedades neurológicas no tienen tratamiento, me habría muerto de hambre».

El artículo de *Kranion* me ha animado a desempolvar, no sin ambiguos sentimientos, mi personal vademécum de residente, verdadero «chuletario» con el que me enfrentaba a la cruda realidad terapéutica de nuestra especialidad, hace de esto casi ya medio siglo (Fig. 1). A modo de ejemplo, he entresacado lo que estaba a nuestro alcance para tratar epilepsias, parkinsonismos y cefaleas (Tabla 1). A notar que ninguno de estos medicamentos sigue hoy en día vigente. No es que faltaran sutilizas en su aplicación (como diferentes antiparkinsonianos contra la rigidez o contra el temblor), razones empíricas cuyo fundamento nadie podía explicar²; eran muy comunes las hoy abominadas «combinaciones» de antiepilepticos en una misma tableta, reliquias de la vieja *triaca magna* medieval³. Y ello por no hablar de sustancias exóticas que se ofertaban con aplomo, como Monotreatan (sulfato de quinina) en el alivio de la miotonía, Arginina Hermes para la distrofia muscular, y Quiloflex Boheringer (benzodioxano), un antiespástico increíblemente tóxico. Ningún ensayo los sancionaba, pero confieso que eran bienvenidas; al fin y al cabo, representaban «algo» para lo que «nada» había.

Ejercer hoy nuestra especialidad es algo más fácil, pero sigue siendo lícita la desazón que destila el *Neurodebate* ante la pertinaz sequía terapéutica. Mi pregunta ahora es: ¿Y cuál fue el camino por el que se fueron incorporando nuevos fármacos de indudable valor? Como dice la Biblia, los caminos han sido inescrutables. A veces, la casualidad; pero, como con la penicilina, a condición de contar con un observador lúcido. A Schwab no se le escapó la mejoría de sus parkinsonianos cuando tomaban el antígrupal amantadina, y O'Brien, advirtió la mejoría con primidona de un epiléptico que casualmente asociaba temblor esencial. Tienen mucha razón Villarejo Galende y Gómez Ontalón cuando aseguran que, a veces, «se ha buscado una enfermedad para un fármaco». Por razones que no vienen al caso, estuve implicado en las primerísimas fases de investigación de memantina. Se tanteó en enfermedad de Parkinson, en neuralgia postherpética, incluso en ataxias espinocerebelosas. Finalmente, «encajó» en la enfermedad de Alzheimer, por mecanismos que

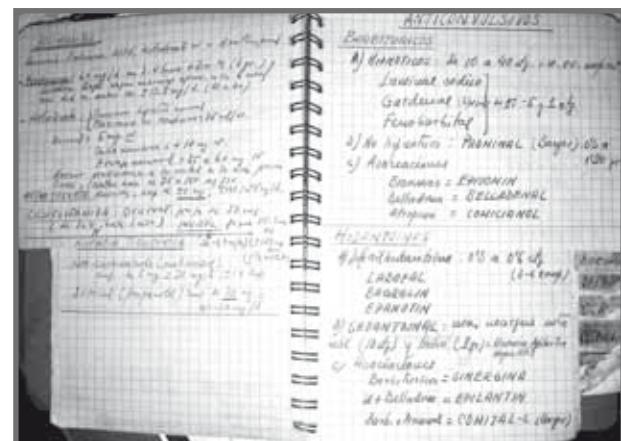


TABLA 1. Tratamientos disponibles para epilepsias, parkinsonismos y cefaleas en la década de los sesenta (1965-1970)

- Anticonvulsivos*
• Hidantoínas : Labopal, Bagrosín, Epanutín
• Asociaciones difenilhidantoína y fenobarbital: Sinergina, Epilantín, Comital-L
• Fenobarbital: Luminal sódico, <i>Gardenal Spezia</i> .
• Asociaciones con fenobarbital: Epivomin (bromuro), Belladenal (belladona), Comicianol (atropina)
• Otros preparados: Tridione Abbot, Trioxanona (oxazolidina diona, <i>anti petit mal</i>)
▪ Bonifen (piridoxina) (<i>anti petit mal</i>)
▪ Esberal, Fenurone (acetilureas)
▪ Milontin (succinimida, <i>anti petit mal</i>)
▪ Ospolot Bayer (butansultiamo, epilepsia psicomotora)
▪ Glixin Miquel (imidazolidina, epilepsia centroencefálica)
• <i>Status epilepticus</i> : Ciclaureno esporádico supositorios; Sulmetil Galup (sulfato de magnesio), Paraldehído solución endovenosa (estatus convulsivo en adultos), Hidrato de Cloral (enemas, estatus en la infancia), Tridione endovenoso (estatus de ausencias)
- Antiparkinsonianos
• G-Tril Viñas (butoxicarbamiloxypropil), Parsotil (dibenzoparatiiazina), Diparcol Spezia, Kemadrina Borroughs (procyclidina), Mefeamina Morrith, Pagitane Lilly, Parpanit Geigy
• Otros preparados: Sulfato de atropina, Gránulos de hioscina Houdé, Genoscopolamina Boizot, Thephorin Hoffmann-La Roche, Tremaril Wander (tioxanteno), Parsotil (isotacina), Cogentin (benztropina)
- Cefaleas
• Cefaleas psicosomáticas y tensional: Fiorinal, Fiorinal-codeína
• Cefaleas vasomotoras: Migristene (dimetotazina), Axeen (ectilurea), Dihydergot (ergotamina)
• Fármacos con acción serotonérgica: Periactin (ciproheptadina), Sandomigran, Deseril (metisergida), Marsilid (anti-MAO)
• Fármacos ergotínicos: Cafergot, Igril, Hemicraneal

*Ha sido respetada la nomenclatura al uso en la época.

nos obligarían a tragarse saliva a más de uno en la tesis de tener que explicarlos. ¿Y qué decir de riluzol, al que fue necesario insuflar el tamaño de la muestra para alcanzar la ansiada $p > 0,05$?, y ello sin preguntar a los pacientes si deseaban prolongar un par de meses más su infortunio.

Los avances a veces han sido eclécticos. Cuando Putnam y Merritt decidieron en 1941 buscar un antiepileptico, simplemente ensayaron, uno tras otro, un largo listado de fármacos sobre el modelo de crisis inducidas por cardiazol en la rata. Un (supuesto) antiséptico urinario dio origen a la difenilhidantoína. En una conversación informal, paseando por las calles de Quito, Porter me contaba cómo el gobierno de los E.E.UU., preocupado por la ausencia de nuevos antiepilepticos, había aprobado un programa gubernamental de investigación básica con moléculas prometedoras que después ponía en manos de la industria farmacéutica para su desarrollo y comercialización. La lista de nuevos antiepilepticos, en efecto, ha aumentado lo indecible; pero, uno tras otro, se concluye, más o menos, que «reducen las crisis en un 50 % en la mitad de los pacientes». Las estadísticas epidemiológicas, en cambio, erre que erre, siguen demostrando que el porcentaje de pacientes con crisis intratables («refractarias a la medicación», si se quiere) está en torno al 15-20%.

Seguro que sigue siendo angustiosa la sensación de impotencia y frustración ante tantas situaciones que la

clínica neurológica pone a diario ante nosotros; a decir verdad, no muy distinta de la que sentíamos hace casi medio siglo, con medios evidentemente más precarios. Pero, no nos engañemos: solo una vez cada diez años sale al mercado un fármaco verdaderamente rompedor. Por solo mencionar algunos que me vienen ahora a la memoria, ha sido este el caso de fluoxetina, levodopa o los triptanes. Y no fue por caprichos de la casualidad, sino tras indicios sólidos venidos del campo de la investigación básica lo que hizo posible el (casi) milagro. Y para ello se necesita dinero; mucho dinero, sí, pero también cerebros privilegiados trabajando en el contexto de una sólida organización. Pocos países pueden actualmente envanecerse de tal posición, y las circunstancias actuales no invitan al optimismo. Así que, amigo neurólogo, pintan bastos; nos toca seguir angustiándonos por nuestra precariedad terapéutica ante tanto paciente incurable. Cuando digo esto, me viene a la mente una frase del profesor Martínez Lage: «Siempre estará de nuestra mano consolarle». Pues, es verdad.

BIBLIOGRAFÍA

- Villarejo Galande A, Gómez Ontañón E. *¿Quo vadis, neurofarmacología?* Kranion. 2012;9:26-30.
- Giménez Roldán S. Quince años de historia de la enfermedad de Parkinson en España (1963-1977). Un recuerdo personal. Rev Neurol. 2009;49:940-5.
- Oller-Daurella L. Tratamiento médico de la epilepsia: revisión histórica con especial consideración de las adquisiciones más recientes. Rev Neurol. 1993; 21:93-8.