

Fármacos potenciadores del cerebro

Se hallan en estudio nuevos fármacos para mejorar la memoria y otras facultades superiores. Pero su posible aplicación a las personas sanas ha despertado ya un enconado debate

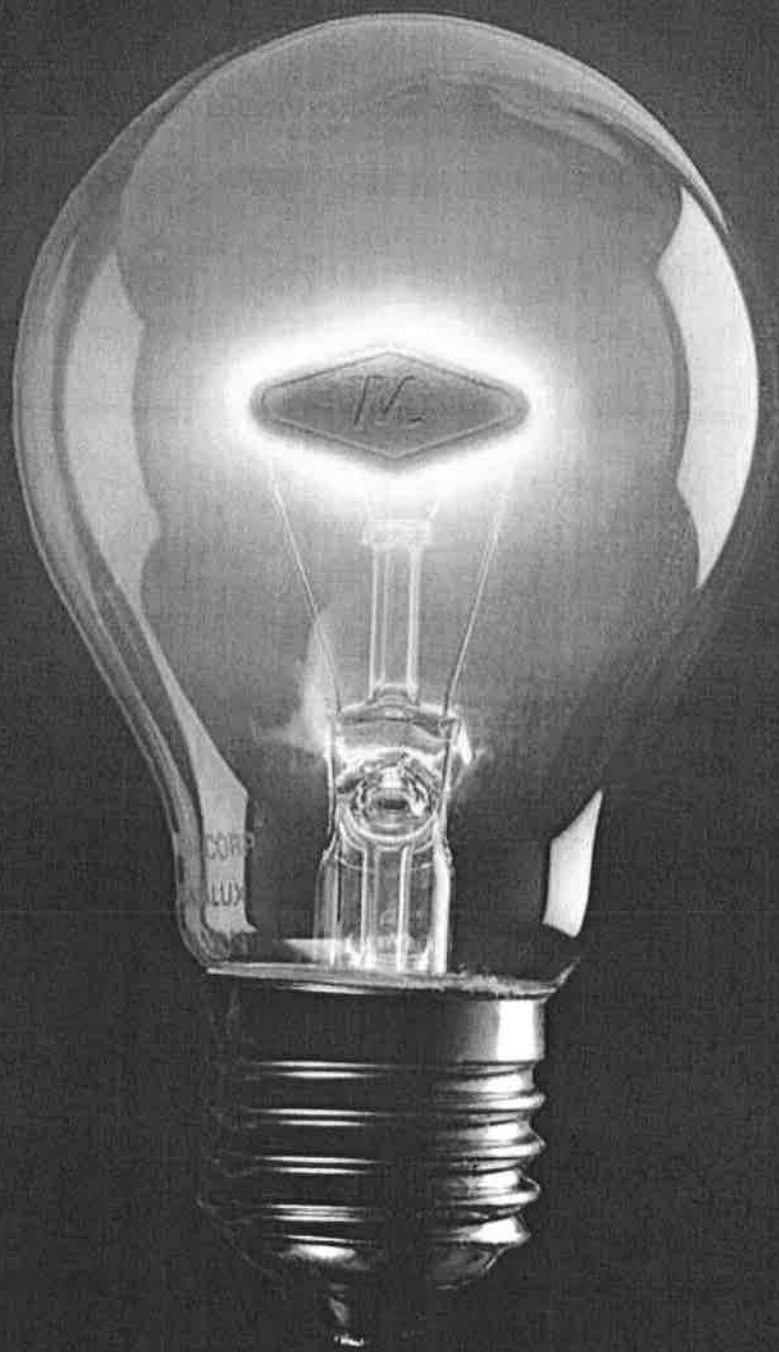
Stephen S. Hall



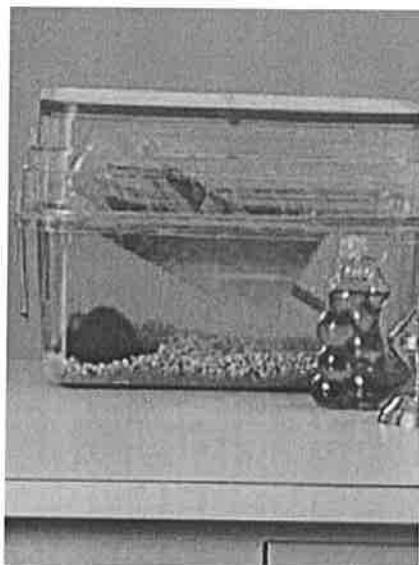
Cierta tarde desapacible de abril, Tim Tully y yo nos encontrábamos en un laboratorio de la compañía Helicon Therapeutics. Nos aprestábamos a contemplar cómo se pergeñaba el futuro de la memoria y la cognición humana; al menos, en una versión plausible. Una intempestiva tormenta de nieve helaba la primavera de Long Island. Menciono estos detalles atmosféricos porque nos recordaban, a Tully y a mí, los inviernos de nuestra infancia. La fuerza persistente de tales recuerdos y los procesos biológicos que los registran y conservan en el cerebro se hallan en la base de una revolución incipiente en neurofarmacología.

Tully, neuroquímico del Laboratorio de Cold Spring Harbor y fundador de Helicon, ha sido uno de los protagonistas principales en la carrera emprendida hacia la obtención de una nueva clase de fármacos que podrían mejorar la memoria de quienes la tienen resentida. Tales fármacos resultan del conocimiento, cada vez más profundo, de las bases moleculares y mecanismos de acción de nuestra capacidad para recordar lo mismo detalles de tormentas de hace más de 30 años que dónde dejamos las llaves del coche hace media hora.

Allí estábamos, mientras mirábamos un vídeo que nos mostraba un roncillo pardo explorar un entorno peculiar, donde se desarrollan los experimentos de entrenamiento en el reconocimiento de objetos. El día anterior, se le había introducido en la misma caja, que contenía dos objetos, cada uno con indicadores distintivos de olor, tacto y de otros sentidos. Un ratón al que se le deje explorar ese entorno durante 15 minutos lo recordará con tal precisión, que, introducido al día siguiente, advertirá de inmediato cualquier cambio. Pero si sólo se le ha permitido una exploración de tres minutos y medio, no dispondrá de tiempo suficiente para retener la escena en su memoria a largo plazo.



El ratón que estábamos contemplando había contado con tres minutos y medio de entrenamiento. Si bien recibió además un suplemento farmacológico. El animal olisqueaba y daba vueltas alrededor de un objeto nuevo, sin prestar la mínima atención al segundo objeto, que persistía desde el día precedente. Para mostrar tal grado de curiosidad, el ratón necesitaba *recordar* qué había en la caja la jornada anterior, proceso que requiere la formación de una memoria a largo plazo. Ahora bien, si los ratones no suelen recordar cambios en el entorno tras un intervalo tan breve de observación, ¿qué había ocurrido? Se le había administrado una sustancia reforzadora de la memoria. Denominada potenciador CREB, y sintetizada por Helicon, ha comenzado ya a ensayarse en humanos.



La nueva farmacología se halla empujada en la búsqueda de sustancias que potencien nuestras facultades superiores, en particular la memoria de quienes la tienen mermada por culpa de una enfermedad neurodegenerativa o la edad. Se propone incluso reconstruir los circuitos implicados en la formación de la memoria en quienes han sufrido un accidente cerebrovascular o presentan retraso mental.

La cifra de potenciales beneficiarios se cuenta por millones entre quienes padecen Alzheimer o alteración cognitiva suave (precursora, a menudo, de la enfermedad de Alzheimer), por no mencionar los declives de la memoria asociados a la edad.

No se crea, sin embargo, que los fármacos destinados a la potenciación de las facultades mentales se hallan en un horizonte próximo. Como potenciador de la memoria, la empresa Cortex Pharmaceuticals, de Irvine, ha desarrollado las “ampaquinas”, que esperan intensifiquen la acción del glutamato,

un neurotransmisor. Estos preparados contra la enfermedad de Alzheimer, los defectos cognitivos ligeros y la esquizofrenia han superado ya la Fase II (ensayos a pequeña escala para valorar la eficacia). (La compañía está llevando a cabo ensayos con monos y ratones para determinar la toxicidad de la ampaquina CX717.)

La situación ha dado un vuelco. Memory Pharmaceuticals, compañía con sede en Montvale que comercializa la investigación de Eric R. Kandel, de la Universidad de Columbia, ha empezado ya las pruebas de Fase II de sus primeros fármacos potenciadores de memoria. Los laboratorios farmacéuticos Axonyx, de Nueva York, han creado phenserine (un potente inhibidor de la acetilcolinesterasa) para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer; están en marcha las pruebas de Fase III. Joe Z. Tsien, creador en 1999 del primer ratón “inteligente”, se muestra partidario de que Eureka! Pharmaceuticals, empresa con ramificación en Shanghai,

abra una línea de investigación sobre fármacos donde se fusionen la genética molecular con la botánica médica china tradicional.

Aunque la mayoría de estos fármacos de nueva generación habrá de esperar años antes de recibir la aprobación de las autoridades sanitarias y entrar en la práctica clínica, han surgido ya las primeras voces críticas en el seno de la sociedad. Los expertos en bioética avisan de los peligros de la potenciación de la memoria para la comunidad, en particular ante los que se han dado en llamar fármacos de “estilo de vida”. Leon R. Kass, anterior director del Consejo sobre Bioética del Presidente de los Estados Unidos, ha señalado que “en aquellas áreas de la vida humana en que la excelencia se adquiría a través de la disciplina y el esfuerzo, la consecución de tales atributos por medio de fármacos, ingeniería genética o mecanismos implantados parece una trampa completa”.

En otro sentido, sin embargo, el uso de fármacos vigorosos como potenciadores cognitivos ha constituido un rasgo distintivo de la vida humana desde que se generalizó la bebida de café. Hace unos 50 años, la práctica adquirió un nimbo más farmacéutico, cuando los adultos sanos descubrieron que las anfetaminas reforzaban su capacidad de vigilia. Si los nuevos potenciadores cognitivos se convierten en fármacos de estilo de vida, ¿cómo lo lograrán?

En la respuesta puede ayudarnos la experiencia recabada con fármacos potenciadores de la cognición que se vienen administrando desde hace un tiempo: el metilfenidato (Ritalin) para centrar la atención, el donepezil para la enfermedad de Alzheimer y el modafinil para la narcolepsia. Acostumbran tomarlos adultos normales que buscan redoblar su agudeza y rendimiento mental. Se manifiestan convencidos de que, con tales sustancias, mejorarán su rendimiento cognoscitivo. Una idea que no viene avalada por investigación alguna.

Precaución con la cafeína

De muy atrás procede el interés militar en la potenciación cognitiva. En el Instituto Walter Reed de Investigaciones del Ejército, Nancy Jo Wesensten trabaja sobre agentes farmacéuticos que podrían mejorar el estado de alerta, en el frente, de los soldados que sufren una falta de sueño grave. En junio de 1998, cuando asistía a una reunión

RESUMEN / POTENCIACIÓN COGNITIVA

- ▶ Una revolución incipiente en la neurofarmacología podría ofrecer fármacos que mejoren la memoria en aquellos individuos cuya memoria se halle resentida por culpa de la enfermedad o del envejecimiento, y aumenten el rendimiento mental de las personas cansadas.
- ▶ El uso extramédico de estos potenciadores del cerebro podría permitir que un sujeto normal durmiera menos, trabajara con mayor ahínco y apurara su tiempo de diversión.
- ▶ Aunque la mayoría de estos fármacos se encuentran aún lejos de la aprobación por las autoridades sanitarias y de la aplicación clínica, su posible impacto social ha despertado ya la atención de los expertos en bioética por sus peligros potenciales.

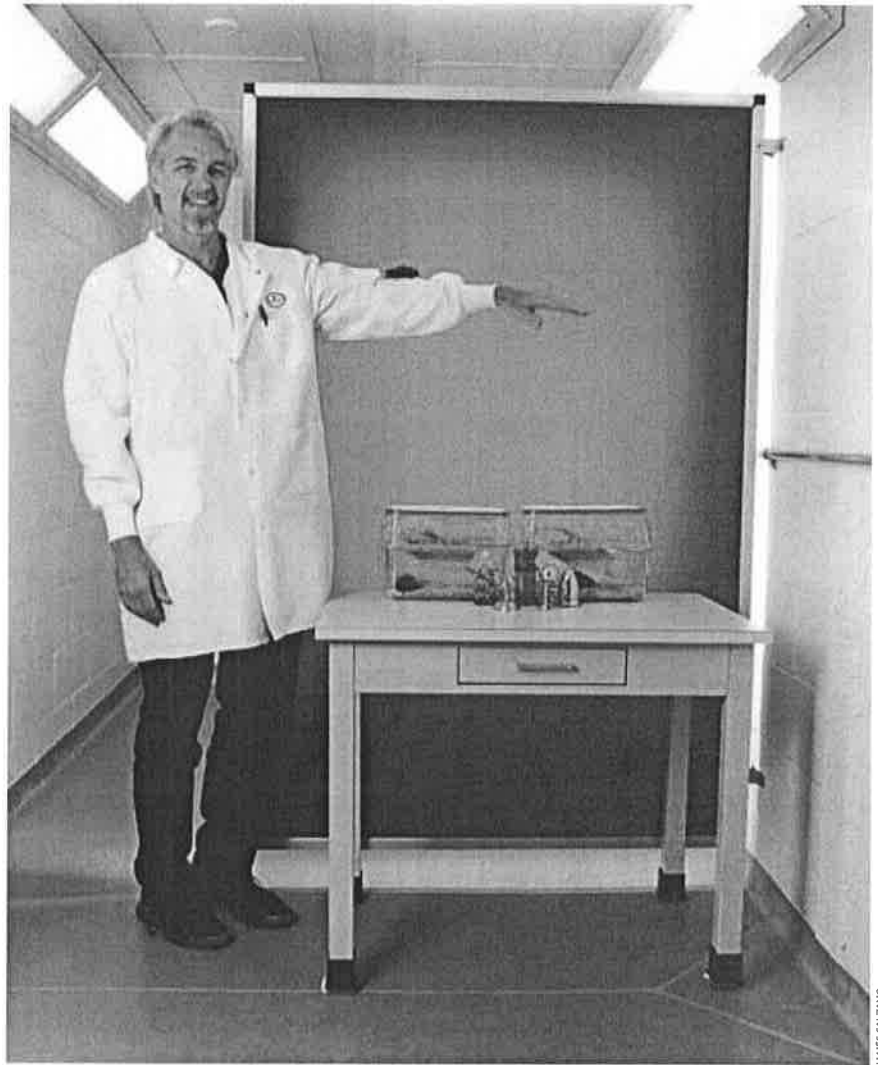
de investigadores del sueño, Wesensten se encontró con el representante de Cephalon. Estos laboratorios esperaban por entonces la aprobación oficial del modafinil. Comercializado con el nombre de Provigil, se receta para tratar la narcolepsia, una somnolencia profunda en luz diurna. A Wesensten el modafinil le pareció el candidato ideal para experimentarlo con los soldados privados de sueño. Cephalon permitió que el protocolo se investigara en los laboratorios del ejército.

En diciembre de 1998 la Agencia federal de Alimentos y Fármacos (FDA) aprobó la comercialización de modafinil para el tratamiento de la narcolepsia. Pero también lo recomiendan los psiquiatras, fuera del destino aprobado, para levantar el estado de ánimo. De hecho, se emplea en el tratamiento de la depresión, esclerosis múltiple y otras afecciones clínicas asociadas con el cansancio. Parece incluso que a la consulta de muchos médicos llegan personas sanas que solicitan recetas de modafinil para así dormir menos, alargar la jornada laboral, trabajar con mayor intensidad y prolongar el tiempo de diversión. Cephalon ha llevado a cabo pruebas clínicas con Provigil para la terapia de otros trastornos de somnolencia excesiva, derivados de la interrupción del sueño (por apnea) o del "desajuste del reloj circadiano" que sufren quienes trabajan en turnos nocturnos.

A Wesensten le interesaba comprobar si el modafinil tenía alguna ventaja sobre la cafeína. La investigadora había hallado que constituía ésta un medio excelente para revertir los efectos de la privación de sueño sobre el rendimiento mental, dotada, además, de un perfil bajo de efectos colaterales.

Para averiguar si el modafinil aportaba alguna ventaja sobre la cafeína, Wesensten y su grupo acometieron un estudio estocástico con placebo y doble ciego. La muestra comprendía 50 voluntarios, que se mantuvieron despiertos durante 54 horas seguidas. Al cabo de 40 horas, los sujetos recibieron o un placebo, o 600 miligramos de cafeína (una dosis fuerte, equivalente a seis tazas de café) o una de tres dosis de modafinil (100 miligramos, 200 miligramos o 400 miligramos). A continuación se les sometía a una batería de pruebas para valorar el rendimiento cognitivo y los efectos colaterales.

La dosis más alta de modafinil, 400 miligramos, eliminó la fatiga y restableció



1. TIM TULLY, de los Laboratorios de Cold Spring Harbor y Helicon Therapeutics, muestra uno de los ratones de experimentación en las pruebas de fármacos para mejorar la memoria.

el rendimiento mental en sus niveles de normalidad; pero también ocurrió lo mismo con la cafeína. Los efectos colaterales del modafinil fueron bastante bajos, y lo mismo ocurrió con la cafeína. No parecía, pues, existir beneficio alguno del modafinil que superase los propios de la cafeína.

El Ejército del Aire de los EE.UU. ha realizado una serie extensa de ensayos con fármacos que elevan el estado de alerta en el personal militar fatigado, una situación que reviste especial preocupación cuando los pilotos se hallan en operaciones. Desde la segunda guerra mundial, se les permite a los aviadores militares el uso de anfetaminas, recuerda John A. Caldwell, experto en alteraciones del sueño y quien ha llevado a cabo este tipo de experimentos en los últimos años. No se busca tanto elevar las prestaciones mentales

cuanto mantener los niveles del rendimiento.

A partir de 1993, Caldwell acometió experimentos aleatorios, de doble ciego. Demostró que la dextroanfetamina eliminaba virtualmente toda merma de rendimiento de los pilotos insomnes durante 40 horas, lo mismo en varones que en mujeres. Algunos de los ensayos se realizaron en un simulador de vuelo de helicóptero, aunque se replicaron también en vuelo real. Un experimento que sometió a prueba la acción del modafinil, cotejado con la dextroanfetamina, en pilotos privados de sueño, demostró que el fármaco contra la narcolepsia vencía al cansancio y mantenía el rendimiento cognitivo, aunque algunos de los sujetos sufrieron náuseas semejantes al mareo que se siente en el interior del simulador de vuelo. Parece, pues, que el modafinil pudiera aceptarse.

Usos y placebos

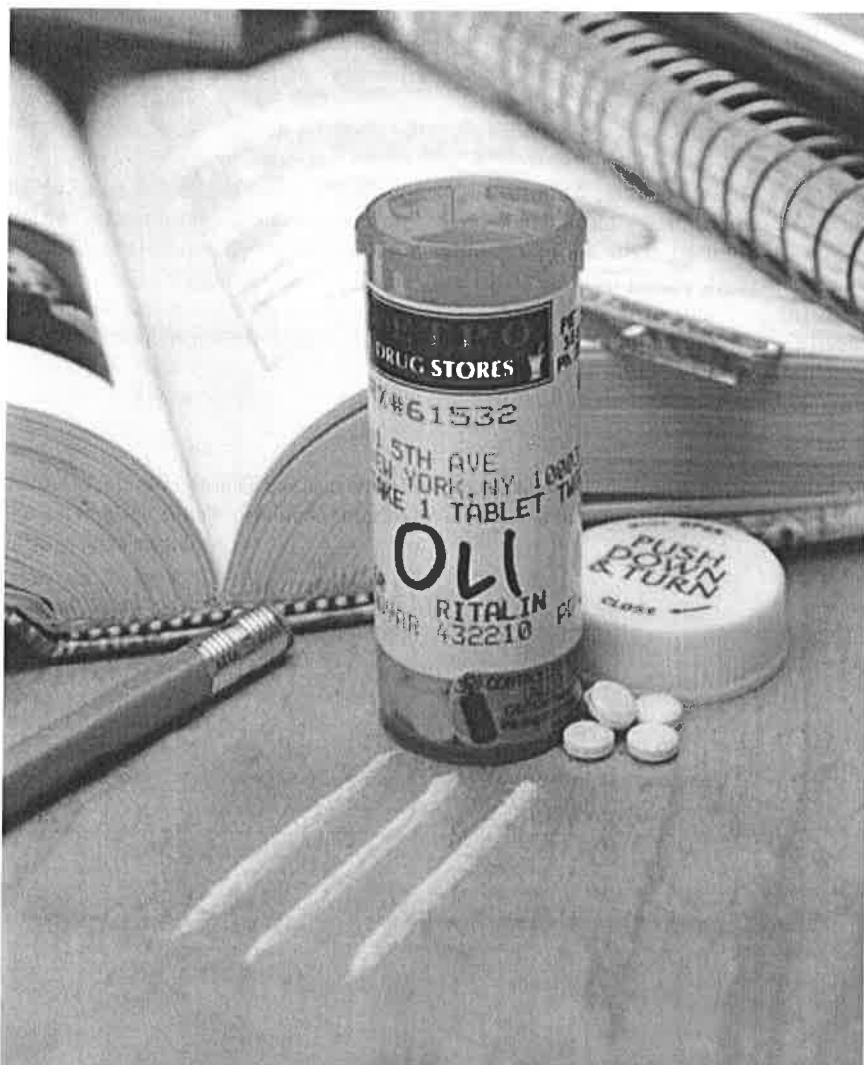
La investigación sobre el modafinil, sin embargo, pone sobre el tapete una paradoja en el debate ético sobre la potenciación cognitiva. La estadounidense Agencia de Proyectos de Investigación Avanzada de la Defensa (DARPA) ha financiado programas de investigación básica y clínica dedicados a la búsqueda de métodos para potenciar el rendimiento mental de las fuerzas armadas. Así, el programa Rendimiento Asistido Continuo (CAP) ha subvencionado la investigación preclínica de fármacos del tipo de la ampaquina de la empresa Cortex. He ahí la paradoja: por un lado, los asesores gubernamentales sobre cuestiones éticas consideran el empleo de fármacos potenciadores de personas sanas una trampa; por otro, los militares han patrocinado la búsqueda



de agentes reforzantes para sus soldados cansados, pero sanos.

El modafinil no es más que uno de los últimos potenciadores cognitivos que han atraído a individuos saludables. A propósito del Ritalin, se ha escrito bastante, no sin fantasía, acerca de su utilización en institutos y universidades. Comercializado por Novartis, el Ritalin se prescribe a niños que padecen trastorno de hiperactividad con dé-

2. RITALIN se prescribe a niños que padecen el trastorno de hiperactividad con déficit de atención. Su uso, sin embargo, se ha generalizado entre los estudiantes por su supuesta capacidad para aumentar la agudeza mental.



ficit de atención (ADHD), pero se ha ganado también el favor de estudiantes y ejecutivos.

Entre los escasos datos seguros sobre los efectos de estos fármacos en individuos sanos, hay un estudio que sugiere que un tratamiento de la demencia senil mejora el rendimiento cognitivo de las personas normales. En julio de 2002, el equipo de Jerome A. Yesavage, de la Universidad de Stanford, y Peter J. Whitehouse, de la Universidad Case Western Reserve, publicó un trabajo en *Neurology* donde se valoraba el impacto del donepezil en el rendimiento de los pilotos. El donepezil, comercializado con el nombre de Aricept, es uno de los varios fármacos aprobados por la FDA para frenar la pérdida de memoria en los pacientes de Alzheimer. Los investigadores entrenaron a dos grupos de pilotos en un simulador de vuelo; un grupo recibió un placebo, mientras que el otro grupo tomó durante 30 días 5 miligramos de donepezil, una dosis inferior a la prescrita a los enfermos de Alzheimer. Luego, sometieron a una nueva prueba a ambos grupos en el simulador.

Los pilotos debían realizar maniobras complicadas de tráfico aéreo; tenían, asimismo, que reaccionar ante situaciones de urgencia, incluida una caída de presión de aceite indicada en la instrumentación de cabina. Transcurrido un mes desde el inicio del ensayo, los pilotos tratados con el donepezil realizaron los ejercicios significativamente mejor que el grupo control; en particular, la diferencia se advertía en el aterrizaje y en la resolución de las situaciones de urgencia. Yesavage no soslaya que si la potenciación cognitiva se aplica a sujetos normales, surgirán cuestiones legales y éticas.

Si esas cuestiones son ciertas para el donepezil, modafinil y otros fármacos disponibles, con mucha mayor razón aflorarán con la nueva generación de "fármacos inteligentes"; por una razón de peso: se basan en un enfoque mecanicista de la memoria que podría resultar particularmente poderoso, frente a los descubrimientos casuales que han predominado hasta ahora.

Una mejora de la memoria

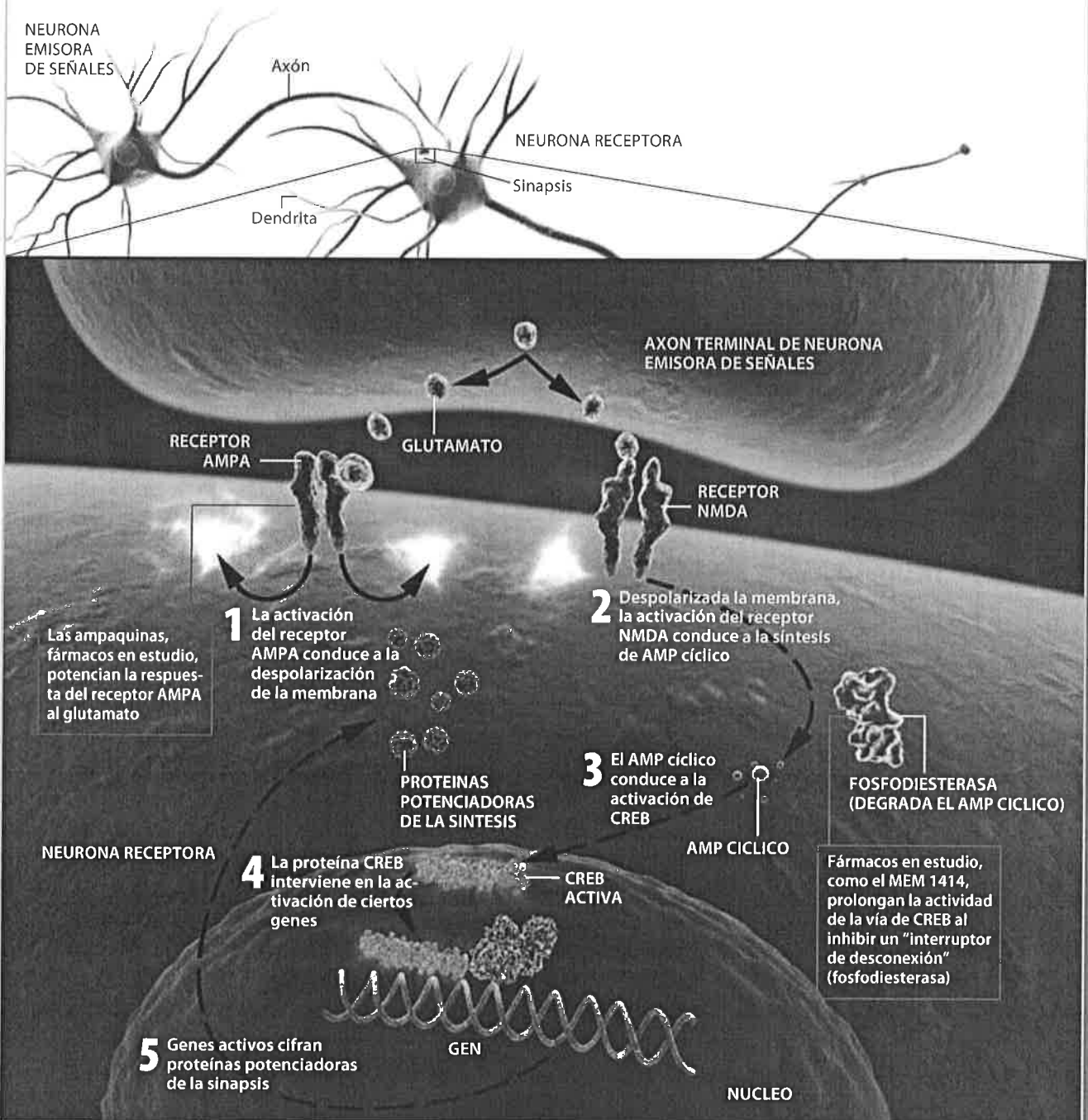
En los laboratorios de Memory Pharmaceuticals, se investigan moléculas potencialmente mejoradoras de la memoria en neuronas individuales y cortes de cerebro animal; en el animalario se someten a prueba las sustancias

ASÍ ACTUARÍAN ALGUNOS DE LOS FÁRMACOS POTENCIADORES DE LA MEMORIA

CIERTOS FARMACOS POTENCIADORES DE LA MEMORIA, objeto de estudio en la actualidad, influyen sobre dos procesos que operan cuando las neuronas van asentando memorias a largo plazo: despolarización de la membrana y activación de la proteína CREB. La despolarización puede ocurrir después de que la liberación del glutamato, neurotransmisor excitatorio, en las sinapsis (puntos de contacto entre dos células nerviosas) estimule los receptores AMPA en las células receptoras. La despolarización, cuando tiene lugar, auxilia a otra proteína de superficie, el receptor de NMDA, en su respuesta al glutamato. En su reacción, el receptor activa la vía CREB en el interior de las células; consiste dicha vía en una serie de interacciones moleculares, incluida la síntesis de AMP cíclico, cuyo efecto final es la ac-

tivación de la proteína CREB. (Las flechas discontinuas indican que se han omitido pasos intermedios de la vía por mor de simplicidad.) La activación de la proteína CREB, un proceso clave, promueve la transcripción de genes cuyas proteínas fortalecen sinapsis específicas.

Con algunos de los fármacos en fase de investigación se pretende acelerar el almacenamiento de la memoria mediante la multiplicación de la respuesta del receptor AMPA ante el glutamato y, de ese modo, instar la despolarización. Se busca, con otros compuestos, aumentar el suministro celular de proteína CREB activa; por ejemplo, a través de la inhibición de una enzima (fosfodiesterasa) que en condiciones normales degrada el AMP cíclico necesario para la activación de la CREB.



MIKE MEDICINE/HORSE HYBRID MEDICAL ANIMATION

pergeñadas; luego, en la sección de farmacocinética se analizan las muestras de sangre. Tras Memory Pharmaceuticals se hallan figuras sobresalientes de la ciencia contemporánea; por citar dos premios Nobel: Eric R. Kandel y Walter Gilbert. A finales de 2005 la compañía comenzó las pruebas de Fase III de su primer fármaco inteligente, MEM 1003. El compuesto regula el flujo de los iones de calcio hacia el interior de las neuronas; se propone, en efecto, restaurar el equilibrio del calcio en las células cerebrales alteradas por la enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo suave y demencia vascular. La empresa confía en las prestacio-



nes del producto. No obstante, la niña de sus ojos, en punto a potenciadores de memoria, es MEM 1414, un fármaco idóneo para una vía molecular, identificada en los laboratorios de Kandel y

Tully, que resulta crucial para convertir la experiencia y el aprendizaje de corto plazo en memoria a largo plazo. Incluye la proteína CREB.

A mediados de los años noventa, Tully y Jerry Yin, del Laboratorio Cold Spring Harbor, modificaron por ingeniería genética una mosca del vinagre. Lograron que el insecto presentase el equivalente a una memoria fotográfica; el díptero aprendía y memorizaba una tarea después de un ejercicio de entrenamiento, mientras que una mosca normal necesitaba 10 sesiones prácticas. Consiguieron tan asombrosa potenciación de la memoria al excitar la expresión del gen *CREB*.

FARMACOPEA DE LA POTENCIACIÓN COGNITIVA

HASTA EL MOMENTO, los fármacos de potenciación cognitiva, algunos en fase de desarrollo, se centran en el tratamiento de la demencia y otras afecciones. Otros compuestos, incluso comercializados, se están ensayando para mejorar el funcionamiento normal; por citar dos casos, reafirmar el estado de vigilia en los trabajadores con cambios de turno y asegurar el rendimiento de pilotos en situaciones de estrés.

TIPO DE FARMACO	LABORATORIO	OBJETIVO	SITUACION*
Potenciador de CREB (HT-0712)	Helicon Therapeutics	Potenciación de la memoria	Entrará en pruebas de Fase II
Potenciador de CREB (HT-2157)	Helicon Therapeutics	Potenciación de la memoria	Pruebas de Fase I terminadas
Potenciador de CREB (MEM 1414)	Memory Pharmaceuticals en colaboración con Roche	Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer	Pruebas de Fase I terminadas
Regulador del flujo de calcio (MEM 1003)	Memory Pharmaceuticals	Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer	En pruebas de Fase II
		Tratamiento del desorden bipolar	En pruebas de Fase II
Ampaquina (CX516)	Cortex Pharmaceuticals	Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer	Pruebas de Fase II terminadas
Ampaquina (CX717)	Cortex Pharmaceuticals	Potenciación de la memoria	Pruebas de toxicidad en monos y ratas
Phenserine	Axonyx	Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer leve o moderada	En pruebas de Fase III
Posiphen	Axonyx	Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer	Pruebas de Fase I terminadas
Modafinil (Provigil)	Cephalon	Tratamiento de la narcolepsia	Comercializado
Metilfenidato (Ritalin)	Novartis	Potenciación de la atención	Comercializado
Donepezil (Aricept)	Eisai/Pfizer	Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer leve o moderada	Comercializado
Rivastigmine (Exelon)	Novartis	Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer leve o moderada	Comercializado
Galantamine (Reminyl)	Janssen	Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer leve o moderada	Comercializado

**Las pruebas de Fase I evalúan la seguridad de un fármaco nuevo en una población restringida de individuos sanos. Las pruebas de Fase II examinan la seguridad y la eficacia en individuos afectados por la enfermedad o la alteración en cuestión. Para recibir la aprobación, los fármacos deben superar también la Fase III, en la que se evalúan la seguridad y la eficacia mediante pruebas extensas y detalladas.*