

K. Tajima
H. Fernández
J. J. López-Ibor
J. L. Carrasco
M. Díaz-Marsá

Tratamientos para la esquizofrenia. Revisión crítica sobre la farmacología y mecanismos de acción de los antipsicóticos

¹ Hospital Clínico San Carlos
Madrid

El tratamiento de la esquizofrenia ha evolucionado a lo largo de la segunda mitad del siglo pasado, principalmente gracias al desarrollo de los fármacos antipsicóticos. A pesar del gran avance realizado, que ha permitido la disponibilidad y uso de nuevos y diferentes fármacos, éstos continúan constituyendo tres grupos básicos (atipsicóticos típicos, atípicos y agonistas parciales dopaminérgicos), y todos ellos tienen como principal mecanismo de acción, la actuación sobre los sistemas dopaminérgicos. Se cree que una gran parte de los antipsicóticos de segunda generación (antipsicóticos atípicos y agonistas parciales dopaminérgicos) ofrecen ventajas añadidas a los de primera generación en el tratamiento de la esquizofrenia. No obstante, las propiedades farmacológicas y terapéuticas que confieren respecto a los de primera generación no están claras, y ciertos efectos colaterales pueden todavía, afectar a la salud y calidad de vida del paciente. Además, la eficacia de los antipsicóticos es limitada, lo que ha llevado a la utilización de medicaciones adyuvantes para potenciar los efectos del tratamiento. Por otro lado, se ha trabajado en el desarrollo de nuevas líneas de investigación para el desarrollo de nuevos fármacos antipsicóticos no dopaminérgicos, siendo los resultados poco exitosos.

Este artículo realiza una breve revisión crítica sobre el actual arsenal terapéutico para la esquizofrenia, estrategias de desarrollo de fármacos, y teorías sobre los mecanismos de acción de los antipsicóticos, centrándose en las nuevas dianas terapéuticas para el desarrollo de futuros tratamientos.

Palabras clave:

Esquizofrenia. Antipsicótico. Agonista parcial dopaminérgico.

Actas Esp Psiquiatr 2009;37(6):330-342

Schizophrenia treatment. Critical review on the drugs and mechanisms of action of antipsychotics

Schizophrenic treatment was developed during the second half of the last century, mainly within the context of the development of antipsychotic drugs. Even though there has been significant progress due to the availability and use of multiple drugs, these can still be classified into three basic groups of antipsychotic drugs (atypical antipsychotics, typical antipsychotics and dopamine partial agonist antipsychotics). Their primary antipsychotic mechanism is still the action on the dopamine systems. Many of the second-generation antipsychotics are believed to offer advantages over first-generation agents in the treatment for schizophrenia. However, the drug properties that provide the different therapeutic effects from those of the first generation are not clear and some adverse effects may still affect the patient's health and quality of life. Furthermore, the efficacy of the antipsychotics is limited. This has led to the use of adjuvant medications to strengthen the treatment effects. On the other hand, work is being done on the development of new research lines to develop new non-dopaminergic antipsychotic drugs, with not very successful results.

The aim of this paper is to make a brief review on the current therapeutic armamentarium for schizophrenia, the strategies to develop drugs, and theories of mechanisms of action of antipsychotics. Emphasis is placed on the new therapeutic targets for the development of future treatments

Key words:

Schizophrenia. Antipsychotics. Dopamine partial agonist.

Correspondencia:

José Luis Carrasco
Servicio de Psiquiatría
Hospital Clínico San Carlos
C/ Martín Lagos s/n
28040 Madrid
Correo electrónico: jcarrasco.hcsc@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

El arsenal terapéutico para la esquizofrenia ha evolucionado en la segunda mitad de siglo desde la introducción de la clorpromazina y el comienzo de la era farmacológica en

psiquiatría. La reintroducción de la clozapina representó un avance más, y permitió la proliferación de los antipsicóticos atípicos o de segunda generación (ASG), que incluyen risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, sertindol y zotepina¹. De hecho, hay una evidencia creciente de que la mayoría de los nuevos fármacos ofrecen algunas ventajas sobre los antipsicóticos típicos o de primera generación (APG), como una mayor mejoría de los síntomas negativos, deterioro cognitivo, prevención de recaídas, capacidad funcional y mejoría de la calidad de vida como menor grado de efectos extrapiramidales (EPS) y de discinesia tardía². Sin embargo, estas diferencias no son necesariamente sustanciales, y, en cambio, se han evidenciado otros efectos secundarios como ganancia de peso, hiperglucemia y dislipemia. Actualmente, estamos trabajando en describir los perfiles clínicos de los nuevos agentes en cuanto a la amplitud de su efecto terapéutico y efectos adversos, sobre aspectos como cognición, suicidio, respuesta social y afectiva, coste-efectividad, etc.³.

A pesar de la intensa investigación realizada, los mecanismos farmacológicos que subyacen bajo las propiedades terapéuticas continúan sin identificarse. Además, las limitaciones de estos fármacos para actuar sobre todas las dimensiones de la enfermedad (como efectos negativos, déficit cognitivos y problemas en habilidades sociales) han llevado a la búsqueda de fármacos que puedan usarse como adyuvantes junto con los antipsicóticos. Estos fármacos, que incluyen benzodiazepinas, litio, anticonvulsivantes, antidepresivos, betabloqueantes y agonistas dopaminérgicos, se han empleado para potenciar el efecto de los antipsicóticos o para tratar los efectos residuales y condiciones comórbidas de la esquizofrenia. Sin embargo, hay muy poca evidencia empírica para apoyar esta práctica⁴.

FORMAS ACTUALES DE TRATAMIENTO: ANTIPSICÓTICOS DE PRIMERA GENERACIÓN Y DE SEGUNDA GENERACIÓN

Las estrategias y formas de tratamiento de la esquizofrenia varían en función de la fase y la severidad de la enfermedad. A pesar del desarrollo de diversas terapias psicosociales, como la terapia cognitivo-conductual o la psicoeducación, éstas son útiles como adyuvantes al tratamiento farmacológico, y todas requieren de éste último para conseguir su máxima efectividad⁵. A pesar de que todos los tratamientos farmacológicos existentes tienen limitaciones en cuanto a su eficacia y están relacionados con efectos adversos indeseables, es un hecho demostrado que los antipsicóticos pueden mejorar los síntomas psicóticos de la esquizofrenia y prevenir las recidivas^{6,7}.

Actualmente disponemos de antipsicóticos típicos y atípicos. Los típicos, aunque efectivos, no suponen un tratamiento óptimo, pues sólo un porcentaje pequeño de pacientes responde a ellos, y causan unos niveles importantes de

efectos adversos agudos y crónicos. En el momento actual, el único grupo de pacientes en que se prefiere claramente estos fármacos son aquellos para los que hay una clara indicación de preparaciones inyectables, o que tienen antecedentes de una excelente respuesta a ellos con mínimos efectos secundarios^{8,9}.

Los nuevos antipsicóticos, junto con las benzamidas y aripiprazol, parecen aportar grandes avances en cuanto a efectos secundarios y a la eficacia en este grupo de fármacos. No obstante, los antipsicóticos atípicos y las benzamidas se han relacionado con diversos efectos colaterales que afectan negativamente en la calidad de vida del paciente, junto con ciertas limitaciones en cuanto a su eficacia. Por tanto, existe una continua necesidad de nuevos y mejores fármacos.

TEORÍAS SOBRE EL MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIPSICÓTICOS

Antipsicóticos de primera generación

Todos los APG tienen en común una alta afinidad por el receptor D_2 dopaminérgico¹⁰, existiendo una fuerte correlación entre las dosis terapéuticas de estos fármacos y su afinidad por la unión al receptor¹¹⁻¹⁴. Se ha demostrado la importancia de la ocupación del receptor dopaminérgico como un indicador de la respuesta antipsicótica y los efectos adversos¹⁵. Así, se ha visto que una ocupación del receptor D_2 estriatal del 65-70 % se asocia con los efectos antipsicóticos¹⁶⁻¹⁹, mientras que una ocupación mayor del 80 % incrementa significativamente el riesgo de efectos extrapiramidales. Por lo tanto, un umbral de entre 65 y 80 %²⁰ de ocupación parece representar la ventana terapéutica para minimizar el riesgo de EPS de los APG (este modelo no es absoluto y tiene sus limitaciones). Curiosamente, dosis bajas de haloperidol (2-5 mg/día) deberían inducir una ocupación del receptor del 60-80 % y, en cambio, en la práctica clínica se suelen prescribir dosis entre 5 y 20 veces más. Esto se sustenta, en parte, por el hecho de que el tratamiento a largo plazo con APG induce un aumento de receptores D_2 , lo que parece asociarse con una supersensibilidad dopaminérgica D_2 . Por tanto, podríamos decir que para producir el mismo efecto sobre la transmisión dopaminérgica en pacientes crónicos, se precisan aumentos en la dosis^{21,22}.

Benzamidas

Las benzamidas son antagonistas muy selectivos de los receptores D_2 y D_3 , con poca afinidad por los receptores D_1 o receptores no dopaminérgicos. Algunos estudios han propuesto que, a bajas dosis, bloquearían preferentemente autorreceptores D_2 presinápticos, provocando un incremento en la liberación y neurotransmisión dopaminérgica. Por el contrario, dosis mayores reducirían ciertos efectos mediados por el receptor de dopamina postsináptico, lo que se correlaciona con la efi-

cacia antipsicótica, pero con muy poca o ninguna inducción de catalepsia, que reduciría el riesgo de EPS²³.

Amisulpirida se caracteriza, además, por su rápida disociación del receptor D₂. Su moderada afinidad por los receptores D₂ estriatales y su preferencia de unión sobre los receptores D₂/D₃ de la corteza límbica podrían justificar su eficacia terapéutica y escasa tendencia a inducir EPS²⁴.

Antipsicóticos de segunda generación

La teoría del antagonismo serotoninérgico-dopaminérgico propone que un nivel superior de afinidad del fármaco por el receptor 5-HT_{2A} serotoninérgico, comparado con la afinidad por el receptor D₂ dopaminérgico puede explicar la «atipicidad», así como la mayor eficacia y menor tendencia a producir EPS, de los ASG²⁵⁻²⁷.

Estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) mostraron que dosis terapéuticas de risperidona, olanzapina y ziprasidona consiguen una ocupación de más del 70 % de los receptores D₂, lo cual nos lleva a pensar que un umbral específico de ocupación del receptor D₂ sería importante en la producción de los efectos antipsicóticos de estos fármacos (fig. 1). Sin embargo, esta correlación no ocurre con clozapina, quetiapina y ziprasidona, por lo que otras propiedades farmacológicas, además del umbral de ocupación del receptor, influyen en la eficacia clínica^{28,29}.

Clozapina, risperidona, olanzapina y ziprasidona ocupan más del 80 % de los receptores corticales 5-HT_{2A} en el rango de dosis terapéutica en humanos. Aunque el antagonismo

5-HT_{2A} es candidato a asociarse con la baja incidencia de EPS de los ASG, risperidona produce EPS a dosis mayores. Además, no está claro qué efectos clínicos produce el antagonismo 5-HT_{2A}, más allá de mitigar el efecto adverso del antagonismo D₂ estriatal, y la tendencia a causar EPS^{30,31}.

La teoría del fast-off D2 (disociación rápida D₂). No hay evidencia alguna de que un fármaco sin cierto grado de ocupación D₂ pueda actuar como un antipsicótico eficaz. Estudios recientes *in vitro* han demostrado que los antipsicóticos se disocian del receptor D₂ a velocidades muy diferentes, expresadas como el valor K_{off}³².

La unión de un antipsicótico a un receptor es un proceso dinámico con asociación y disociación continuas, y puede representarse así:



Los ASG tienen valores mayores de K_{off} (índice más rápido de disociación) que los APG, pero esta medida también varía entre los diferentes ASG. Kapur y Seeman propusieron que la disociación del receptor D₂ permite que un antipsicótico se acomode rápidamente a la transmisión dopaminérgica fisiológica, permitiendo un efecto antipsicótico sin EPS, hiperprolactinemia, así como aportando beneficios sobre la función cognitiva y afectiva y sobre los síntomas negativos secundarios. De acuerdo con esta hipótesis, sugieren que no se requieren una gran ocupación D₂ para la acción antipsicótica. La rápida disociación de clozapina y quetiapina de los receptores D₂ por dopamina endógena puede llevar a una recidiva clínica más rápida tras la suspensión del tratamiento. Todavía no está claro cuanto tiempo debe estar uni-

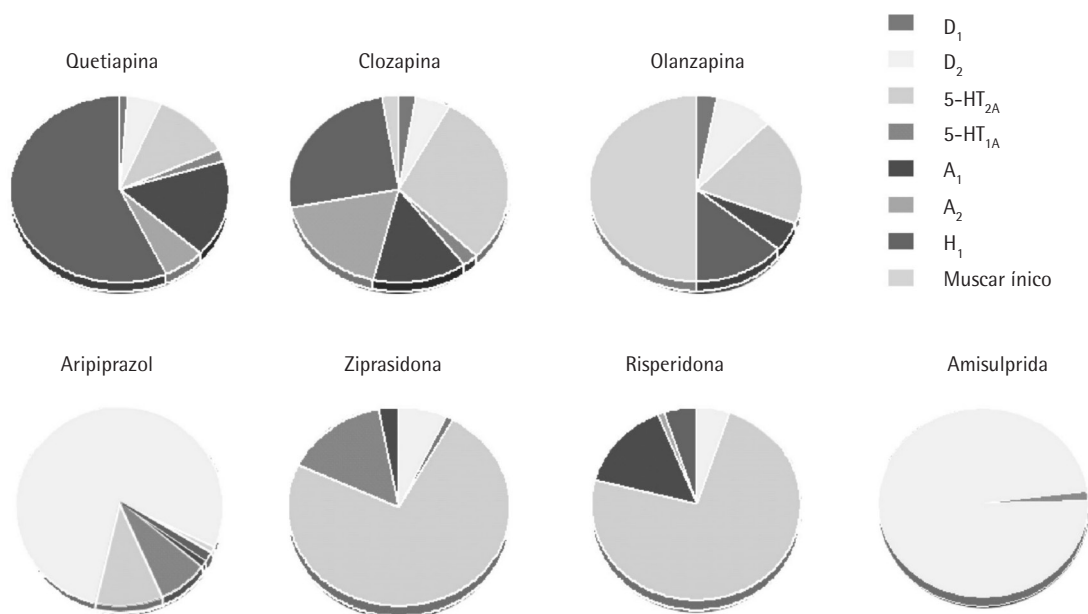


Figura 1 Perfil receptorial en los antipsicóticos de segunda generación.

do un antipsicótico al receptor D_2 para maximizar la eficacia terapéutica y minimizar el riesgo de efectos adversos relacionados con la ocupación D_2 .

En conclusión, la hipótesis de disociación rápida propone que la combinación de una K_{off} rápida y una ocupación transitoria D_2 a nivel sistémico es suficiente para producir un efecto antipsicótico atípico. No se necesita inducir actividad en otros receptores. Se sugiere que los fármacos con disociación rápida, cuando se usan a dosis que permiten un bloqueo D_2 adecuadamente alto, modulan el sistema dopaminérgico de forma que permiten un funcionamiento más apropiado de los sistemas fisiológicos, y llevarían a lo que actualmente se denomina el efecto antipsicótico atípico³³.

Uso de otros neuroreceptores como objetivo terapéutico potencial. Los ASG, concretamente clozapina, tienen múltiples sitios de acción diferentes de los receptores D_2 , incluyendo receptores dopaminérgicos D_1 , D_3 y D_4 , serotoninérgicos 5-HT_{1A}, 5-HT_{2c}, 5-HT₆ y 5-HT₇, colinérgicos muscarínicos e histaminérgicos. Entre ellos, se ha propuesto que la actividad agonista parcial de la clozapina sobre los receptores 5-HT_{1A} podrían contribuir a su eficacia contra la ansiedad, depresión y los síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia^{34,35}. Más allá, se ha propuesto que el agonismo 5-HT_{1A} contribuye al aumento de la liberación de dopamina prefrontal. Esto podría estar relacionado con su eficacia potencial para los síntomas negativos y la disfunción cognitiva de la esquizofrenia. Por último algunos ASG, pero no APG, pueden aumentar la liberación de acetilcolina en la corteza prefrontal, lo que podría ser un factor contribuyente a la mejoría cognitiva en la esquizofrenia^{36,37}.

Interacciones de los antipsicóticos con el sistema glutamatérgico. La capacidad de los antagonistas del receptor NMDA para inducir un espectro de síntomas positivos, negativos y cognitivos como los de la esquizofrenia han llevado a la hipótesis de que la hipofunción de los receptores NMDA está implicada en la fisiopatología de la esquizofrenia^{38,39}. Se ha sugerido que los mecanismos de acción terapéuticos de los ASG podrían estar implicados en contrarrestar los efectos de la hipofunción del receptor NMDA. Sin embargo, el mecanismo por el que están mediados estos efectos no está claro, ya que ninguno de los ASG tiene afinidad directa por los receptores glutamatérgicos, incluyendo el NMDA. Se necesitan más estudios para determinar si la inhibición de los efectos de los antagonistas en NMDA por los ASG conllevan cambios moleculares en los receptores glutamatérgicos. En contraste con los efectos agudos, el tratamiento crónico tanto con APG como con ASG produce cambios adaptativos que parecen atenuar los efectos de los antagonistas NMDA. Numerosos estudios en animales han demostrado aumentos, disminuciones o ausencia de cambio en los sitios de acción de los receptores glutamatérgicos en diversas áreas del cerebro tras la administración crónica de antipsicóticos. Por tanto, no se sabe si esos cambios reflejan una función aumentada o disminuida de los receptores glutamatérgicos tras el tratamiento crónico antipsicótico⁴⁰⁻⁴⁵.

Agonistas parciales dopaminérgicos. Aripiprazol es un agonista parcial con alta afinidad por los receptores D_2 y D_3 y actúa tanto en receptores D_2 presinápticos como postsinápticos^{46,47}. La actividad agonista parcial sobre receptores D_2 podría estabilizar el sistema dopaminérgico a la vez que evitaría la hipodopaminergia que puede limitar la eficacia de los APG. Además, aripiprazol ejerce un efecto agonista parcial 5-HT_{1A} y antagonista 5-HT_{2A}. También se ha propuesto que aripiprazol induce la activación funcionalmente selectiva de los receptores D_2 acoplados a diversas proteínas G, explicando sus únicos efectos clínicos. Tiene una muy alta afinidad por el receptor D_2 (mayor que su afinidad 5-HT_{2A}), lo cual hace poco probable que tenga una K_{off} rápida. Estudios con PET en humanos normales indican que aripiprazol ocupa hasta el 90% de los receptores estriatales D_2 a dosis clínicas, y no produce EPS, sugiriendo que su agonismo inherente puede ser responsable de un mecanismo que protege contra el bloqueo excesivo del sistema D_2 . Esta hipótesis propone al aripiprazol como una posible nueva forma de tratamiento para la esquizofrenia gracias a su acción como agonista parcial del receptor dopaminérgico⁴⁸.

PERFILES CLÍNICOS FARMACOLÓGICOS DE LOS ANTIPSICÓTICOS

Antipsicóticos de primera generación

Los APG son igualmente efectivos en el tratamiento de los síntomas positivos y en la prevención de recurrencias. Sin embargo, aproximadamente el 30 % de los pacientes con síntomas psicóticos agudos exacerbados tienen poca o ninguna respuesta a los APG, y hasta el 60 % de los pacientes tienen sólo una respuesta parcial a la medicación. Los APG suelen ser menos eficaces contra los síntomas negativos que contra los positivos de la esquizofrenia. También producen pequeños efectos inconsistentes sobre la función cognitiva. El deterioro cognitivo puede empeorar con el uso de medicación anticolinérgica adyuvante, que se requiere con frecuencia para tratar los EPS causados por los APG^{49,50}.

Además, la eficacia preventiva de los APG para la prevención de recaídas queda limitada por el escaso cumplimiento terapéutico y el hecho de que incluso con un total cumplimiento aproximadamente el 20 % de los pacientes pueden recaer.

En cuanto a los efectos adversos, todos los APG pueden producir EPS a dosis terapéuticas, incluyendo parkinsonismo, distonía, acatisia y discinesia tardía en grado variable, incrementar la concentración de prolactina sérica en el rango habitual de dosis clínica⁵¹.

Cuando ocurren estos EPS, pueden ser desagradables para el paciente y con frecuencia una razón importante para el abandono de la medicación⁵².

Benzamidas

Un metaanálisis comparando amisulpirida con APG o placebo demostró que amisulpirida era significativamente más eficaz que los APG para los síntomas globales y negativos de la esquizofrenia. El fármaco también demostró su beneficio terapéutico con escasos o nulo EPS, menor uso de medicación antiparkinsoniana y menores tasas de abandono debido a los efectos adversos en comparación con los APG. Su principal efecto colateral es el aumento sustancial de la prolactina. Se necesitan más estudios que clarifiquen si amisulpirida es realmente más eficaz para los síntomas negativos primarios⁵³.

Antipsicóticos de segunda generación

Eficacia. Se han hecho números estudios doble-ciego comparando la eficacia y tolerancia de los ASG con los APG para la terapia aguda y de mantenimiento de la esquizofrenia. En general, los ASG parecen ser, al menos, tan eficaces como los APG para los síntomas psicóticos. Sin embargo, ha existido una controversia considerable en cuanto a la superioridad clínica de los ASG sobre los APG^{54,55}.

En un metaanálisis, comparando nuevos antipsicóticos con APG, se concluyó que la eficacia superior observada de algunos ASG puede ser debida a los efectos negativos sobre la eficacia que produce la dosis excesivamente alta del APG comparado⁵⁶.

Un tercer metaanálisis comparando APG con ASG concluyó que no había evidencia de que la dosis de los APG afectara a los resultados. Debemos reseñar que estos tres metaanálisis no incluyeron información disponible para evaluar el resto de dimensiones clínicas (p. ej., afecto, calidad de vida y función cognitiva), que actualmente reciben mayor atención. Además el hecho de que la mayoría de los estudios incluidos en estas revisiones fueran ensayos clínicos patrocinados por industrias farmacéuticas, que usaran tipos limitados de medidas o métodos de análisis de datos y fueran relativamente cortos de duración, podría limitar la capacidad de evaluar completamente los efectos comparativos de los dos grupos de fármacos^{57,58}.

Eficacia sobre efectos negativos. Aunque los ASG se han mostrado más efectivos que los APG en el tratamiento de los síntomas negativos, hay un continuo debate en cuanto a si estos efectos terapéuticos son secundarios a una reducción de los EPS u otros síntomas, o a un efecto directo en los síntomas negativos primarios⁵⁹. Los síntomas negativos secundarios podrían estar asociados con síntomas positivos, EPS, depresión y privación ambiental, pero la mayoría de los estudios clínicos de ASG no distinguen entre síntomas negativos primarios y secundarios. Además, los efectos colaterales de los ASG en la mejoría de los síntomas negativos suelen ser moderados o leves en comparación con placebo o APG. Un grupo de trabajo concluyó que los APG son supe-

riores en términos de totalidad de síntomas negativos, pero su impacto sobre componentes específicos se encuentra todavía en estudio⁶⁰.

Eficacia sobre la función cognitiva. Los estudios sobre los efectos de los ASG sobre la función cognitiva son limitados y los resultados han sido inconsistentes. No está claro si este efecto es dependiente o independiente del efecto del tratamiento sobre los síntomas psicóticos^{61,62}. La mejoría de la función cognitiva global con los ASG podría ser secundaria al menor grado de EPS y su mayor eficacia en el tratamiento de los síntomas negativos. En general, los ASG han demostrado eficacia superior que los APG en tests de fluidez verbal, función motora y función ejecutiva. Ya que todos estos tests miden el comportamiento durante un cierto período de tiempo, este refuerzo en la conducta con ASG podría resultar en parte de la reducción de efectos colaterales parkinsonianos. En un ensayo doble-ciego sobre el tratamiento del deterioro cognitivo de la esquizofrenia en fases precoces, risperidona y olanzapina produjeron una mejoría significativamente mayor en la fluidez verbal comparada con haloperidol, y olanzapina fue superior a risperidona y a haloperidol en sus efectos sobre las habilidades motoras, la fluidez no verbal y la memoria inmediata^{63,64}. Este resultado, sin embargo, se complica por la alta incidencia de administración anticolinérgica previa a la evaluación cognitiva final, y por otros problemas en la metodología. Hay un continuo debate sobre si los ASG poseen una eficacia procognitiva o producen menor deterioro cognitivo⁶⁵.

Eficacia en la esquizofrenia resistente al tratamiento. La clozapina ha demostrado de forma consistente su eficacia contra los síntomas psicóticos en pacientes refractarios al tratamiento, en comparación con otros ASG y con los APG. En un metaanálisis se vio que la clozapina es superior a los APG en cuanto a psicopatología, EPS y tasa de abandono. Serán necesarios ensayos secuenciales controlados de los nuevos fármacos en pacientes resistentes al tratamiento para estudiar a fondo esta cuestión⁶⁶.

Seguridad. La principal diferencia de los ASG, en comparación con los APG, es su menor incidencia de EPS y discinesia tardía. La mayoría de los ASG tienen leves EPS o no tienen, mientras que risperidona tiene menos a menores dosis, y a dosis mayores puede producir EPS comparados con los de los APG⁶⁷.

El riesgo aumentado de ganancia de peso, diabetes mellitus, alargamiento del intervalo QTc y las posibles complicaciones cardiovasculares secundarias ha sido ampliamente estudiado y evidenciado. Estos efectos colaterales se asocian, por un lado, a un riesgo potencial de la salud de estos enfermos a largo plazo y, por otro, a una disminución de la adherencia al tratamiento, y, eventualmente, puede favorecer la recaída⁶⁸.

Entre los ASG, clozapina y quetiapina han demostrado un mínimo riesgo de producir EPS o hiperprolactinemia en el

rango de dosis terapéuticas. En cambio, risperidona puede producir EPS dosis-dependiente. Con la excepción de la aca-tisia, la incidencia de EPS o hiperprolactinemia con olanzapina y ziprasidona no es significativamente diferente de su incidencia con placebo.

Se han observado diferencias marcadas en el riesgo de ganancia de peso, diabetes o hiperlipemia entre los distintos ASG. Así, ciertos análisis muestran un mayor riesgo de ganancia de peso con clozapina y olanzapina, un riesgo intermedio con risperidona y quetiapina, y una ganancia mínima de peso con ziprasidona⁶⁹.

FUTURAS ESTRATEGIAS EN EL DESARROLLO DE FÁRMACOS

Agentes dopaminérgicos

Agonista o antagonista del receptor D₁ dopaminérgico. La evidencia científica sugiere un importante papel de los receptores D₁ dopaminérgicos en la fisiopatología de la esquizofrenia.

En contraste con la ineficacia de los antagonistas D₁ en el tratamiento de la esquizofrenia, dosis bajas de agonistas completos del receptor D₁ han mostrado un efecto reforzador de la función cognitiva en primates no humanos⁷⁰. Se ha encontrado un descenso de la unión al receptor D₁ en esquizofrénicos resistentes al tratamiento, y una correlación en el descenso de los receptores D₁ prefrontales y la severidad de los síntomas negativos y la alteración cognitiva. Se ha postulado que, tanto el exceso como el déficit de estimulación del receptor D₁ son perjudiciales para la función cognitiva de la corteza prefrontal, por lo que se necesita un nivel óptimo de activación del receptor D₁ para una función cognitiva normal⁷¹. El papel que se ha atribuido a los agonistas del receptor D₁ de mejorar la memoria de trabajo sugiere que estos fármacos podrían ser una nueva forma de tratamiento para los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia⁷².

Antagonista del receptor D₄ dopaminérgico. Hay diversas líneas de investigación que proponen que los antagonistas selectivos del receptor D₄ podrían constituir un nuevo tratamiento antipsicótico. Por ejemplo, clozapina y un cierto número de antipsicóticos clínicamente efectivos tienen una afinidad relativamente alta por los receptores D₄. Además, se ha observado un aumento de los receptores D₄ en cerebros esquizofrénicos^{73,74}.

Un ensayo clínico inicial con un antagonista D₄ altamente selectivo fracasó en demostrar cualquier actividad antipsicótica en el tratamiento de la esquizofrenia. Este fármaco pareció empeorar los síntomas. Por tanto, esta información plantea serias dudas sobre si el antagonismo aislado D₄ es, por sí mismo, responsable de la eficacia de clozapina, y sobre si los antagonistas selectivos D₄ pudiesen tener alguna eficacia terapéutica en la esquizofrenia.

Antagonista o agonista parcial del receptor D₃ dopaminérgico. La mayoría de antipsicóticos tienen una afinidad relativamente alta por el receptor D₃. En un estudio *post mortem* se demostró una elevación de los niveles del receptor D₃ en el sistema límbico estriatal de pacientes esquizofrénicos no tratados, mientras que la expresión del receptor D₃ en pacientes tratados con antipsicóticos era normal. Estos hallazgos han propugnado un gran interés en el receptor D₃ como posible diana terapéutica de la actividad antipsicótica⁷⁵. Actualmente, el papel del antagonismo D₃ en la actividad antipsicótica no está claro, por lo que se precisan ensayos clínicos controlados con antagonistas selectivos D₃.

Agentes glutamatérgicos

Reguladores alostéricos positivos del receptor NMDA. Si la función disminuida del receptor NMDA se ha implicado en la fisiopatología de la esquizofrenia, entonces podríamos considerar a los fármacos que potencien la función del receptor NMDA como posibles agentes terapéuticos o como adyuvantes a los tratamientos antipsicóticos convencionales⁷⁶.

La glicina es un modulador alostérico positivo y un co-agonista obligado del receptor NMDA. Esta regulación alostérica representa una diana potencial para los fármacos que aumentarían la neurotransmisión mediada por el NMDA. Los agonistas del sitio de acción de la glicina, parecen ser eficaces en la reducción de los síntomas negativos y el deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia cuando se añaden al tratamiento antipsicótico, a excepción de la clozapina. Sus efectos beneficiosos en los síntomas positivos y depresivos son menos evidentes. Dentro de los agonistas de la glicina, D-serina parece ser el agente más prometedor⁷⁷.

Inhibidores de la recaptación de glicina. Ciertos hallazgos preclínicos sugieren que la inhibición de la recaptación de glicina podría representar una opción posible y factible para potenciar la neurotransmisión mediada por el receptor NMDA y, posiblemente, para el tratamiento de pacientes esquizofrénicos⁷⁸.

Inhibidores de la recaptación de glutamato. Estudios *post mortem* en pacientes esquizofrénicos revelaron alteraciones en la expresión genética de los transportadores de glutamato. Además, estudios preclínicos demostraron que el tratamiento crónico con clozapina o haloperidol puede infraregular el transportador EAAT3 de glutamato en la corteza infralímbica e hipocámpal. Por tanto, los inhibidores de la recaptación de glutamato como los antagonistas de EAAT3 podrían incrementar la disponibilidad sináptica de glutamato, e incrementar la acción glutamatérgica en la neurona postsináptica y, consecuentemente, podría producir efectos terapéuticos en algunos síntomas, siguiendo el modelo de la disminución de la actividad glutamatérgica en la esquizofrenia^{79,80}.

Antagonistas del receptor AMPA/kainato. Ciertos hallazgos sugieren que los antagonistas del receptor AMPA/kainato podrían tener un efecto antipsicótico, y tendrían utilidad en el tratamiento de los déficit cognitivos en los que se sospecha una hipofunción del receptor NMDA⁸⁰.

Ampakinas. Las ampakinas son un tipo de compuesto que potencian alostéricamente la función del receptor NMDA, y se han propuesto como un potencial tratamiento adyuvante para la esquizofrenia. Algunos hallazgos preliminares proponen que la administración crónica de una ampakina puede mejorar los síntomas negativos y cognitivos en pacientes esquizofrénicos que también reciben clozapina⁸¹.

Precusores de glutatión. El glutatión es el principal antioxidante no enzimático. Se ha observado un descenso de los niveles de glutatión en el líquido cefalorraquídeo y en la corteza prefrontal medial de pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento. Los suplementos de glutatión con precursores de glutatión podrían ser una estrategia interesante en la esquizofrenia en términos de prevenir el estrés oxidativo y potenciar la neurotransmisión en los receptores NMDA del cerebro. Esto último es debido a que el glutatión potencia la respuesta del receptor NMDA al glutamato, gracias a su regulación redox del lugar de acción⁸².

Agentes noradrenérgicos

Agonista o antagonista del receptor alfa-2 adrenérgico. La noradrenalina juega un importante papel en la función cognitiva de la corteza prefrontal, por su acción sobre los receptores alfa-2 adrenérgicos allí situados. La clonidina (agonista alfa-2) mejora la disfunción cognitiva mediada en la corteza prefrontal en la esquizofrenia. Otro agonista alfa-2 selectivo, la guanfacina, demostró su eficacia y seguridad, en un estudio doble-ciego controlado, como tratamiento adyuvante del deterioro cognitivo en la esquizofrenia. Los pacientes que recibieron guanfacina más risperidona mostraron una mejora significativa en las áreas de memoria de trabajo y atención, en comparación con los pacientes que recibieron APG más guanfacina. La capacidad potencial de los agonistas alfa-2 para mejorar la conducta cognitiva en áreas dependientes de la corteza prefrontal parecen tener una gran importancia en la búsqueda de una nueva aproximación farmacológica para la esquizofrenia^{83,84}.

La clozapina y la risperidona tienen potentes propiedades antagónicas sobre los receptores alfa-2, que parecen estar implicadas en las acciones funcionales de clozapina en humanos, y contribuir a una mejora del humor⁸⁵.

Inhibidores de la COMT. Estudios sobre ratones con deficiencia de COMT (*catecol-O-metiltransferasa*) han demostrado que los niveles de dopamina estaban aumentados en la corteza prefrontal, pero no en el núcleo estriado. Las alteraciones de la función de dopamina prefrontal asociadas con la memoria de trabajo parecen ser aspectos importantes

de la esquizofrenia, y ciertos alelos del gen COMT actúan en familias con una alta incidencia de la enfermedad. Tolcapone, un inhibidor selectivo de la COMT ha demostrado mejorar la memoria de trabajo en roedores, así como la disfunción cognitiva en la enfermedad de Parkinson avanzada, si se asocia a la terapia con l-DOPA. Sin embargo, se ha lanzado fuera del mercado de Europa y Canadá por su alto riesgo de grave disfunción hepática, y en Estados Unidos se precisa monitorizar los niveles de la enzima hepática, lo cual limita en gran medida el uso de este fármaco^{86,87}.

Agentes colinérgicos

Agonista del receptor nicotínico alfa-7. Los receptores nicotínicos de acetilcolina han sido implicados en la función cognitiva y la formación del procesamiento sensitivo. Estudios genéticos que asocian el gen del receptor alfa-7 nAChR con los déficit del procesamiento sensitivo en la esquizofrenia, junto con disminuciones del receptor en zonas concretas del cerebro de pacientes esquizofrénicos, proponen que este receptor podría ser una diana terapéutica relevante en la esquizofrenia. Se están desarrollando agonistas del receptor alfa-7 nAChR en ensayos clínicos en esquizofrenia, sin saber con exactitud si estos agonistas tienen algún beneficio sobre diversos síntomas, y la utilización a largo plazo de tales fármacos podría inducir una desensibilización de los receptores, dando lugar a tolerancia y, por tanto, limitando la duración de la eficacia^{88,89}.

Agonista del receptor nicotínico alfa-4-beta-2. Se ha propuesto que estos receptores juegan un importante papel en muchos de las acciones comportamentales de la nicotina. Un agonista selectivo del receptor alfa-4-beta-2 ha demostrado que estimula la liberación de dopamina, noradrenalina y acetilcolina en la corteza prefrontal y el hipocampo en ratas. Estos hallazgos sugieren que el uso de agonistas de este receptor podría producir un beneficio terapéutico en el tratamiento de los déficit cognitivos en la esquizofrenia⁹⁰.

Moduladores alostéricos el receptor nicotínico e inhibidor de la acetilcolinesterasa. Los receptores presinápticos nAChRs son capaces de regular la liberación de acetilcolina y otros neurotransmisores, como glutamato, serotonina y GABA, lo que podría contribuir a los síntomas de la esquizofrenia. En estudios de casos se ha propuesto que la administración adyuvante de galantamina, un modulador alostérico positivo de los nAChRs, mejora los síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento.

Diversos estudios de casos y un ensayo abierto del adyuvante donepecilo, un inhibidor reversible de la AChE, han demostrado algunos de sus efectos beneficiosos sobre el deterioro cognitivo en la esquizofrenia^{91,92}.

Agonista del receptor muscarínico. Los ASG clozapina y olanzapina son agonistas parciales de los receptores colinérgicos M₁, M₂ y M₄. Los agonistas muscarínicos tienen actividad en modelos animales sobre los síntomas negativos, la

disfunción cognitiva y los trastornos afectivos, proponiendo la potencial utilidad de estos agentes en el tratamiento de la esquizofrenia. Un ejemplo, la xanomelina, ha demostrado sus efectos positivos sobre los síntomas cognitivos y psicóticos en la enfermedad de Alzheimer. Diversos hallazgos proponen que los agonistas parciales muscarínicos podrían ser eficaces en el tratamiento no sólo de los síntomas positivos, sino también de los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia^{94,95}.

Otros agentes

Antagonista del receptor CB₁. La intoxicación aguda por cannabis puede reproducir síntomas similares a los de la esquizofrenia, incluyendo alucinaciones, juicio alterado, creencias falsas y disfunción cognitiva, y el consumo a largo plazo de cannabis induce, con frecuencia, síntomas negativos similares a los de la esquizofrenia. Además, el cannabis puede precipitar síntomas psicóticos en la esquizofrenia y puede incrementar el riesgo de desarrollar la enfermedad. Se ha desarrollado una hipótesis cannabinoide de la esquizofrenia, en la que los receptores cannabinoideos y su sistema de activadores endógenos podría estar disregulado en la esquizofrenia. El sistema endógeno cannabinoide comprende los receptores CB₁ y CB₂. Un antagonista selectivo del receptor CB₁ puede reducir la hiperactividad inducida en gerbos por diversas drogas estimulantes, incluyendo cocaína, anfetamina, y morfina, conocidas por producir o exacerbar síntomas esquizofrénicos. Estos hallazgos sugieren que los antagonistas selectivos del receptor CB₁ pueden ser eficaces en el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia^{96,97}.

Antagonista de neurokinina 3. Los receptores de neurokinina 3 parecen regular la actividad dopaminérgica neuronal del cerebro medio. Un antagonista no selectivo NK₃ ha demostrado en ensayos clínicos preliminares ser eficaz a placebo en la evaluación global de eficacia y en la medición de síntomas positivos en la esquizofrenia⁹⁸.

Agonista de neurotensina. La neurotensina es una neuropéptido que regula la función de las neuronas mesolímbicas dopaminérgicas, y se ha implicado en la fisiopatología de la esquizofrenia. La administración central de ésta induce efectos comportamentales y bioquímicos que son muy similares a los efectos de los antipsicóticos. Por tanto, existe un gran interés en el uso potencial de los agonistas de la neurotensina como nuevos antipsicóticos⁹⁹.

Inhibidores de la MAO B. Se ha propuesto que los síntomas negativos de la esquizofrenia pueden ser manifestaciones del déficit regional de actividad dopaminérgica en el cerebro, por lo que el incremento de la neurotransmisión dopaminérgica podría ser una estrategia beneficiosa de tratamiento. La selegilina es un inhibidor de la MAO B que potencia selectivamente la actividad dopaminérgica. Aunque diversas series de casos mostraron los beneficios de la sele-

gilina sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia, un estudio doble-ciego controlado del fármaco como adyuvante al tratamiento antipsicótico fracasó en ofrecer algún beneficio terapéutico. Hasta ahora, no hay resultados concluyentes en cuanto a los efectos de los inhibidores de la MAO B en la esquizofrenia^{100,101}.

Inhibidores de PDE10. PDE10 es una fosfodiesterasa cíclica recientemente identificada, y ciertos estudios sugieren que los inhibidores selectivos de éste pueden constituir una diana para el desarrollo de nuevos tipos de antipsicóticos (103).

Inhibidores del óxido nítrico sintasa (NOS). El óxido nítrico (NO) es un importante mensajero inter- e intracelular en el sistema nervioso central. Estudios preclínicos han demostrado que la inhibición de la NOS puede atenuar la hiperactividad producida por los antagonistas NMDA, pero no por anfetaminas. En la esquizofrenia resistente al tratamiento, el azul de metileno (inhibidor de la NOS) mejoró moderadamente los síntomas. Sin embargo, hay que señalar que todos los inhibidores de la NOS disponibles pueden producir serios efectos adversos, incluyendo hipertensión y disfunción cognitiva^{104,105}.

Neurosteroides. Dehidroepiandrosterona: en esquizofrénicos crónicos se observaron niveles significativamente reducidos de dehidroepiandrosterona (DHEA). Además, existen ciertos informes de casos que proponen que la DHEA puede ser útil en el tratamiento de la esquizofrenia, especialmente para los síntomas negativos. Un estudio reciente sobre la DHEA como adyuvante al tratamiento antipsicótico en esquizofrénicos crónicos con síntomas negativos prominentes sugiere que puede mejorar los síntomas negativos, depresivos y la ansiedad, propios de la enfermedad, especialmente en mujeres.

Pregnenolona: algunos hallazgos han propuesto que la pregnenolona y la pregnenolona sulfato pueden tener potencial terapéutico para mejorar el déficit cognitivo observado en la esquizofrenia^{106,107}.

Factores neurotróficos. El papel de los factores neurotróficos en la fisiopatología de la esquizofrenia está convirtiéndose en un tema importante de investigación. Los factores neurotróficos como el factor de crecimiento del nervio (NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y la neurotrofina pueden desempeñar un papel decisivo en un proceso de neurodesarrollo. Por tanto, las alteraciones patológicas del sistema de factores neurotróficos puede conllevar un mal desarrollo neural, déficit migratorios y desconexiones, todo lo cual se ha defendido como los factores patogénicos característicos de la hipótesis del neurodesarrollo para la esquizofrenia¹⁰⁸. Los fármacos que selectivamente estimulan la producción de factores neurotróficos podrían representar una nueva posibilidad para prevenir la progresión de la esquizofrenia y el aumento de la morbilidad^{109,110}.

LÍNEAS FUTURAS

Aunque un reciente metaanálisis sugiere que algunos ASG son más eficaces que los APG, no se puede predecir con certeza qué paciente responderá mejor a un antipsicótico concreto. Se están encontrando diferencias significativas entre los nuevos antipsicóticos, de forma que la elección del fármaco necesita ser valorado para cada paciente individualmente. Es muy probable que diferencias genéticas individuales sean factores determinantes importantes en la eficacia y efectos adversos de la medicación antipsicótica. Por tanto, es posible mejorar la respuesta al fármaco a nivel de cada paciente mediante la identificación de polimorfismos de un solo nucleótido en el ADN de los pacientes. El conocimiento de la relación entre polimorfismos genéticos específicos implicados en la farmacocinética y farmacodinámica de un fármaco puede llevarnos a un mejor diseño del fármaco y a una farmacoterapia individualizada. Los estudios son cada vez más sofisticados, y proporcionan información detallada de los cambios morfológicos individuales del cerebro, los circuitos y vías implicados en diversos aspectos y estadios de la esquizofrenia¹¹¹⁻¹¹³.

Hasta ahora ningún fármaco que no tenga alguna actividad o afinidad por el receptor D₂ dopaminérgico ha demostrado tener eficacia antipsicótica. Por tanto, el desarrollo de nuevos compuestos dirigidos a otros sistemas diferentes de la dopamina será probablemente empleado como adyuvante o en tratamientos combinados, empleados por la aplicación que puedan tener en monoterapia.

Con las mejoras en el tratamiento farmacológico que se han observado en la década pasada, el objetivo de la terapia para la esquizofrenia ha variado desde el alivio de los síntomas psicóticos hasta otros dominios psicopatológicos, inclu-

yendo síntomas negativos y emocionales, déficit cognitivos y el deterioro funcional que impide el funcionamiento diario de estos pacientes, la reintegración en la sociedad y la recuperación. Actualmente, queda una gran labor por hacer en el desarrollo de estrategias de tratamiento y la determinación de su utilización adecuada, junto con terapias adyuvantes y psicosociales.

DISCUSIÓN

El perfil farmacológico de los antipsicóticos parece tener una gran trascendencia clínica, de ahí que los profesionales opten por cambiar de un fármaco a otro, «buscando la eficacia donde otro falla». Recientes estudios sustentan la teoría de que los antipsicóticos podrían modificar el curso deteriorante de la esquizofrenia¹¹⁴, teniendo en cuenta que los síntomas psicóticos sobre todo cuanto mayor es su duración, su debut y el período de tiempo sin recibir tratamiento, se asocian a un peor pronóstico, y a un curso progresivamente más deteriorante¹¹⁵. Si tenemos en cuenta que estos fármacos actúan inhibiendo los síntomas de la psicosis, probablemente podríamos decir que los antipsicóticos son también un poco antiesquizofrénicos en el sentido que pueden interferir con el curso deteriorante de la enfermedad, tal y como se ha visto en algunos estudios en pacientes que no han recibido medicación antipsicótica (*Duration of Untreated Psychosis*) y con las hipótesis de la neurotoxicidad y de conectividad sináptica¹¹⁶.

Desde el punto de vista clínico, parece existir una relación lineal entre la dosis eficaz clínica y el bloqueo dopaminérgico, que se observa mejor en los APG (fig. 2), mientras que esta linealidad no existe en los ASG, al tener un perfil farmacológico muy heterogéneo. Se podría decir

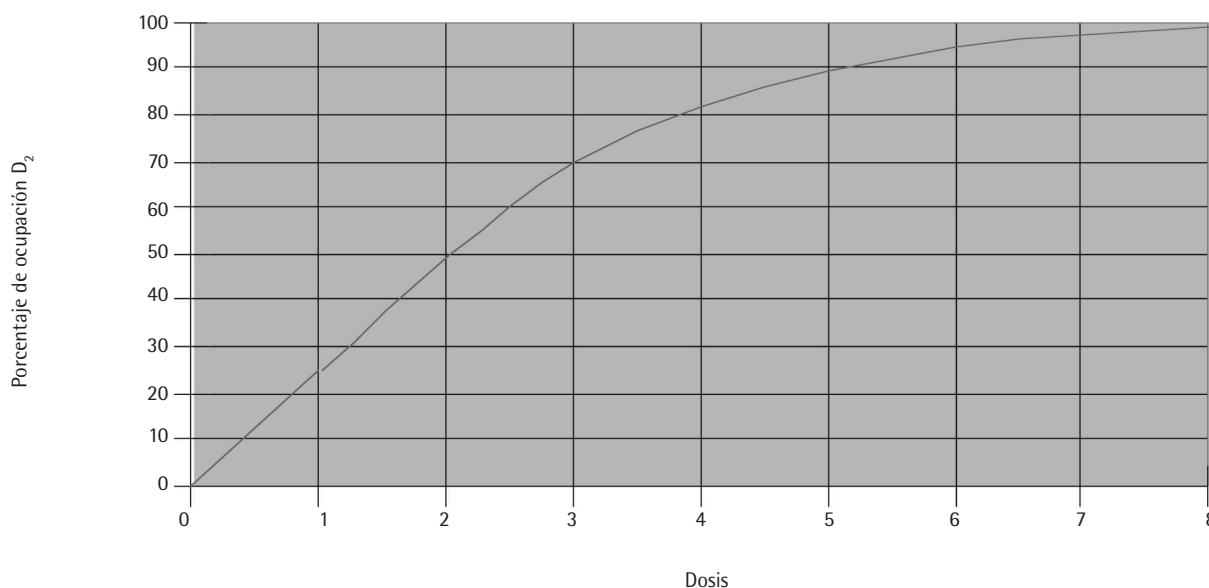


Figura 2

Relación lineal entre la dosis eficaz clínica y el bloqueo dopaminérgico.

que los APG tendrían una ventana terapéutica estrecha, mientras que los ASG gozarían de una ventana terapéutica más amplia.

Sin embargo a pesar de todo esto, el concepto de atipicidad es todavía controvertido, dado que la clasificación típico/atípico es una clasificación eminentemente clínica y básicamente cualitativa, que se basa excesivamente en la atipicidad que se presupone a la clozapina.

Los esfuerzos de la investigación psicofarmacológica se han centrado en el desarrollo de compuestos con combinaciones únicas de efectos en diferentes sitios de acción de la neurotransmisión perisináptica. Los esfuerzos futuros deben moverse más allá de estrategias que desarrollen fármacos que solamente se centren en la modulación de la neurotransmisión en la sinapsis, y desarrollar agentes que puedan afectar a otras funciones celulares, incluyendo la transducción de señales, vías de señalización y expresión genética. Además, los esfuerzos para identificar mecanismos genéticos que subyacen a la enfermedad mental revelarán nuevas dianas para el desarrollo farmacológico. Uno de los objetivos importantes de la investigación farmacológica debería ser el desarrollo de nuevos agentes antipsicóticos ideales con escaso riesgo asociado, rápida actuación, un tratamiento más efectivo para los síntomas negativos, afectivos y cognitivos, y una mejoría en las tasas de recurrencias y la reducción o desaparición de la morbilidad acumulada. Un aspecto importante a tener en cuenta es que los pacientes con esquizofrenia presentan una elevada comorbilidad con patologías médicas, y este punto debe tenerse en cuenta con el fin de evitar efectos secundarios indeseables que puedan agravar esa condición médica^{117,118}. La esperanza de un mayor progreso descansa sobre el desarrollo de un número de diferentes estrategias básicas y clínicas en neurociencia, pero con estas novedades es probable que alcancemos este progreso en un futuro próximo.

BIBLIOGRAFÍA

- Miyamoto S, Lieberman JA, Fleischhacker WW, Aoba A, Marder SR. Antipsychotic drugs. En: A Tasman, J Kay, JA Lieberman (eds.). *Psychiatry* (2 ed.) (pp. 1928-64). Chichester: John Wiley and Sons, Ltd, 2003.
- Miyamoto S, Stroup TS, Duncan GE, Aoba A, Lieberman JA. Acute pharmacologic treatment of schizophrenia. En: SR Hirsch, DR Weinberger (eds.). *Schizophrenia* (2 ed.) (pp. 442-73). Oxford: Blackwell Science, 2003.
- Remington G. Understanding antipsychotic 'atypicality': a clinical and pharmacological moving target. *J Psychiatry Neurosci* 2003;28:275-84.
- Miyamoto S, Duncan GE, Goff DC, Lieberman JA. Therapeutics of schizophrenia. En: KL Davis, D Charney, JT Coyle, C Nemeroff (eds.). *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress* (pp. 775-807). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002.
- Miyamoto S, Duncan GE, Mailman RB, Lieberman JA. Developing novel antipsychotic drugs: strategies and goals. *Curr Opin CPNS Invest Drugs* 2000;2:25-39.
- Kane JM. Schizophrenia. *N Engl J Med* 1996;334:34-41.
- Lewis DA, Lieberman JA. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron* 2000;28:325-34.
- Sharif ZA. Common treatment goals of antipsychotics: acute treatment. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl. 19): 5-8.
- Schulz C, McGorry P. Traditional antipsychotic medications: contemporary clinical use. En: PF Buckley, JL Waddington (eds.). *Schizophrenia and Mood Disorders: The New Drug Therapies in Clinical Practice*. Woburn, MA: Butterworth-Heinemann, 2000.
- Marder SR, Van Putten T. Antipsychotic medications. En: AF Schatzberg, CB Nemeroff (eds.). *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology* (pp. 247-61). Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc, 1995.
- Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 1976;192:480-3.
- Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, Wong K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* 1976;261: 717-9.
- Seeman P. Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse* 1987;1:133-52.
- Miyamoto S, Mailman RB, Lieberman JA, Duncan GE. Blunted brain metabolic response to ketamine in mice lacking D1A dopamine receptors. *Brain Res* 2001;894:167-80.
- Remington G, Kapur S. D2 and 5-HT2 receptor effects of antipsychotics: bridging basic and clinical findings using PET. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(Suppl. 10): 15-9.
- Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:538-44.
- Kapur S, Remington G, Jones C, Wilson A, DaSilva J, Houle S, et al. High levels of dopamine D2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: a PET study. *Am J Psychiatry* 1996;153: 948-50.
- Nordstrom AL, Farde L, Wiesel FA, Forslund K, Pauli S, Halldin C, et al. Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1993;33:227-35.
- Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:514-20.
- Nyberg S, Farde L. Non-equipotent doses partly explain differences among antipsychotics —implications of PET studies. *Psychopharmacology* 2000;148:22-3.
- Kapur S, Zipursky R, Roy P, Jones C, Remington G, Reed K, et al. The relationship between D2 receptor occupancy and plasma levels on low dose oral haloperidol: a PET study. *Psychopharmacology* 1997;131:148-52.
- Silvestri S, Seeman MV, Negrete JC, Houle S, Shammi CM, Remington GJ, et al. Increased dopamine D2 receptor binding alter long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. *Psychopharmacology* 2000;152:174-80.

23. Schoemaker H, Claustre Y, Fage D, Rouquier L, Chergui K, Curet O, et al. Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;280:83-97.
24. Waddington J, Casey D. Comparative pharmacology of classical and novel (second-generation) antipsychotics. En: PF Buckley, JL Waddington (eds.). *Schizophrenia and Mood Disorders: The New Drug Therapies in Clinical Practice* (pp. 3-13). Woburn, MA: Butterworth-Heinemann, 2000.
25. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D1, D2 and Serotonin2 pKi values. *J Pharmacol Exp Ther* 1989;251:238-46.
26. Lieberman JA. Understanding the mechanism of action of atypical antipsychotic drugs: a review of compounds in use and development. *Br J Psychiatry* 1993;163:7-18.
27. Duncan GE, Zorn S, Lieberman JA. Mechanisms of typical and atypical antipsychotic drug action in relation to dopamine and NMDA receptor hypofunction hypotheses of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1999;4:418-28.
28. Kapur S, Zipursky RB, Remington G, Jones C, DaSilva J, Wilson AA, et al. 5-HT2 and D2 receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. *Am J Psychiatry* 1998;155:921-8.
29. Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT2 and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:286-93.
30. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Shammi CS, Remington G, Seeman P. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:553-9.
31. Nordstrom AL, Farde L, Nyberg S, Karlsson P, Halldin C, Sedvall G. D1, D2, and 5-HT2 receptor occupancy in relation to clozapine serum concentration: a PET study of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995;152:1444-9.
32. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001;158:360-9.
33. Seeman P, Tallerico T. Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D2 receptors: an explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine. *Am J Psychiatry* 1999;156:876-84.
34. Meltzer HY. Pre-clinical pharmacology of atypical antipsychotic drugs: a selective review. *Br J Psychiatry* 1996;29(Suppl.): 23-31.
35. Keltner NL, Johnson V. Biological perspectives. Aripiprazole: a third generation of antipsychotics begins? *Perspect Psychiatr Care* 2002;38:157-9.
36. Ichikawa J, Ishii H, Bonaccorso S, Fowler WL, O'Laughlin IA, Meltzer HY. 5-HT(2A) and D(2) receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT(1A) receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem* 2001;76:1521-31.
37. Li X-M, Perry KW, Wong DT, Bymaster FP. Olanzapine increases in vivo dopamine and norepinephrine release in rat prefrontal cortex, nucleus accumbens and striatum. *Psychopharmacology* 1998;136:153-61.
38. Deutsch SI, Mastropaolo J, Schwartx BL, Rosse R, Morihisa JM. A 'glutamatergic hypothesis' of schizophrenia. Rationale for pharmacotherapy with glycine. *Clin Neuropharmacol* 1989;12:1-13.
39. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991;148:1301-8.
40. Giardino L, Bortolotti F, Orazzo C, Pozza M, Monteleone P, Calza L et al. Effect of chronic clozapine administration on MK801-binding sites in the rat brain: a side-preference action in cortical areas. *Brain Res* 1997;762:216-8.
41. McCoy L, Cox C, Richfield EK. Antipsychotic drug regulation of AMPA receptor affinity states and GluR1, GluR2 splice variant expression. *Synapse* 1998;28:195-207.
42. Ossowska K, Pietraszek M, Wardas J, Nowak G, Wolfarth S. Chronic haloperidol and clozapine administration increases the number of cortical NMDA receptors in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1999;359:280-7.
43. Spurney CF, Baca SM, Murray AM, Jaskiw GE, Kleinman JE, Hyde TM. Differential effects of haloperidol and clozapine on ionotropic glutamate receptors in rats. *Synapse* 1999;34:266-76.
44. Tarazi FI, Florijn WJ, Creese I. Regulation of ionotropic glutamate receptors following subchronic and chronic treatment with typical and atypical antipsychotics. *Psychopharmacology* 1996;128:371-9.
45. Tacedda F, Lovati E, Blom JM, Muzzioli P, Brunello N, Racagni G, et al. Regulation of ionotropic glutamate receptors in the rat brain in response to the atypical antipsychotic seroquel (quetiapine fumarate). *Neuropsychopharmacology* 1999;21:211-7.
46. Kikuchi T, Tottori K, Uwahodo Y, Hirose T, Miwa T, Oshiro Y, et al. 7-(4-butylloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quino linone (OPC-14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic dopamine autoreceptor agonistic activity and postsynaptic D2 receptor antagonistic activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;274:329-36.
47. Lawler CP, Prioleau C, Lewis MM, Mak C, Jiang D, Schetz JA, et al. Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes. *Neuropsychopharmacology* 1999;20:612-27.
48. Shapiro DA, Renock S, Arrington E, Chiodo LA, Liu LX, Sibley DR, et al. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1400-11.
49. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders (pp. 299-412). Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2000.
50. Spohn HE, Strauss ME. Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1989;98:367-80.
51. Meltzer HY. Long-term effects of neuroleptic drugs on the neuroendocrine system. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1985;40:59-68.
52. Gaebel W. Towards the improvement of compliance: the significance of psycho-education and new antipsychotic drugs. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12(Suppl.1):S37-S42.
53. Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR, Kissling W. Amisulpride, an unusual 'atypical' antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2002;159:180-90.

54. Markowitz JS, Brown CS, Moore TR. Atypical antipsychotics Part I: pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy. *Ann Pharmacother* 1999;33:73-85.
55. Remington G, Kapur S. Atypical antipsychotics: are some more atypical than others? *Psychopharmacology* 2000;148: 3-15.
56. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000;321:1371-6.
57. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999;35:51-68.
58. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:553-64.
59. Buchanan RW, Gold JM. Negative symptoms: diagnosis, treatment and prognosis. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11(Suppl. 2):3-11.
60. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. Assessing the effects of atypical antipsychotics on negative symptoms. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl. 12):28-34.
61. Keefe RSE, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999;25:201-22.
62. Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999;25:233-55.
63. Weiss E, Kemmler G, Fleischhacker WW. Improvement of cognitive dysfunction after treatment with second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:572-3.
64. Harvey PD, Keefe RS. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2001;158:176-84.
65. Carpenter WT, Gold JM. Another view of therapy for cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002;51: 969-71.
66. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789-96.
67. Patel JK, Pinals DA, Breier A. Schizophrenia and other psychoses. En: A Tasman, J Kay, JA Lieberman (eds.). *Psychiatry* (2 ed.) (pp. 1131-206). Chichester: John Wiley and Sons, Ltd, 2003.
68. Dev V, Raniwalla J. Quetiapine: a review of its safety in the management of schizophrenia. *Drug Saf* 2000;23:295-307.
69. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
70. Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbroff DL, et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:763-71.
71. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60: 681-90.
72. Goldman-Rakic PS, Muly III EC, Williams GV. D1 receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res Rev* 2000;31:295-301.
73. Seeman P, Guan HC, Van Tol HH. Dopamine D4 receptors elevated in schizophrenia. *Nature* 1993;365:441-5.
74. Lahti RA, Roberts RC, Cochrane EV, Primus RJ, Gallager DW, Conley RR, et al. Direct determination of dopamine D4 receptors in normal and schizophrenic postmortem brain tissue: a NGD-94-1 study. *Mol Psychiatry* 1998;3:528-33.
75. Gurevich EV, Bordelon Y, Shapiro RM, Arnold SE, Gur RE, Joyce JN. Mesolimbic dopamine D3 receptors and use of antipsychotics in patients with schizophrenia. A postmortem study. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:225-32.
76. Abi-Saab WM, D'Souza DC, Madonick SH, Krystal JH. Targeting the glutamate system. En: A Breier, PV Tran, JM Herrera, GD Tollefson, FP Bymaster (eds.). *Current Issues in the Psychopharmacology of Schizophrenia* (pp. 304-32). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Healthcare, 2001.
77. Goff DC, Henderson DC, Evins AE, Amico E. A placebo-controlled crossover trial of D-cycloserine added to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;45:512-4.
78. McCullumsmith RE, Meador-Woodruff JH. Striatal excitatory amino acid transporter transcript expression in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:368-75.
79. Goff D, Berman I, Posever T, Leahy L, Lynch G. A preliminary dose-escalation trial of CX 516 (ampakine) added to clozapine in schizophrenia. *Schizophr Res* 1999;36:280.
80. Moghaddam B, Adams B, Verman A, Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine—a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci* 1997;17:2921-7.
81. G. J. Marek. A mGlu2/3 receptor agonist for schizophrenia. Fuente: *Actas Esp Psiquiatr* 2008;36(Suppl. 1):37-9.
82. Goff D, Berman I, Posever T, Leahy L, Lynch G. A preliminary dose-escalation trial of CX 516 (ampakine) added to clozapine in schizophrenia. *Schizophr Res* 1999;36:280.
83. Do KQ, Trabesinger AH, Kirsten-Kruger M, Lauer CJ, Dydak U, Hell D, et al. Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *Eur J Neurosci* 2000;12: 3721-8.
84. Uhlen S, Muceniece R, Rangel N, Tiger G, Wikberg JE. Comparison of the binding activities of some drugs on alpha 2A, alpha 2B and alpha 2C-adrenoceptors and non-adrenergic imidazoline sites in the guinea pig. *Pharmacol Toxicol* 1995;76:353-64.
85. Friedman JI, Adler DN, Temporini HD, Kemether E, Harvey PD, White L, et al. Guanfacine treatment of cognitive impairment in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:402-9.
86. Millan MJ, Gobert A, Newman-Tancredi A, Lejeune F, Cussac D, Rivet JM, et al. S18327 (1-ethyl]3-phenyl imidazolin-2-one), a novel, potential antipsychotic displaying marked antagonist properties at alpha(1)- and alpha(2)-adrenergic receptors: I. Receptorial, neurochemical, and electrophysiological profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292:38-53.
87. Liljequist R, Haapalinna A, Ahlander M, Li YH, Mannisto PT. Catechol O-methyltransferase inhibitor tolcapone has minor influence on performance in experimental memory models in rats. *Behav Brain Res* 1997;82:195-202.

88. Watkins P. COMT inhibitors and liver toxicity. *Neurology* 2000;55:S51-S2.
89. Rezvani AH, Levin ED. Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry* 2001;49:258-67.
90. Adler LE, Olincy A, Waldo M, Harris JG, Griffith J, Stevens K, et al. Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull* 1998;24:189-202.
91. Schreiber R, Dalmus M, De Vry J. Effects of alpha 4/beta 2- and alpha 7-nicotine acetylcholine receptor agonists on prepulse inhibition of the acoustic startle response in rats and mice. *Psychopharmacology* 2002;159:248-57.
92. Bontempi B, Whelan KT, Risbrough VB, Rao TS, Buccafusco JJ, Lloyd GK, et al. SIB-1553A, (?)-4-[[2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl) ethyl]thio]phenol hydrochloride, a subtype-selective ligand for nicotinic acetylcholine receptors with putative cognitive-enhancing properties: effects on working and reference memory performances in aged rodents and nonhuman primates. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;299:297-306.
93. Maelicke A. Allosteric modulation of nicotinic receptors as a treatment strategy for Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000;11(Suppl. 1): 11-8.
94. Bymaster FP, Felder C, Ahmed S, McKinzie D. Muscarinic receptors as a target for drugs treating schizophrenia. *Curr Drug Target CNS Neurol Disord* 2002;1:163-81.
95. Bodick NC, Offen WW, Levey AI, Cutler NR, Gauthier SG, Satlin A, et al. Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1997;54:465-73.
96. Perry KW, Bymaster FP, Shannon HE, Rasmussen K, DeLapp NW, Zhang W, et al. The muscarinic agonist xanomeline has antipsychotic-like activity in animals and in man. *Schizophr Res* 1999;36:117-8.
97. Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987;2:1483-6.
98. Emrich HM, Leweke FM, Schneider U. Towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia: cognitive impairments due to dysregulation of the endogenous cannabinoid system. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;56:803-7.
99. Rein W, Arvanitis L. Antipsychotic effect of four different Compounds results of the metatrial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:S95.
100. Kinkead B, Nemeroff CB. Neurotensin: an endogenous antipsychotic. *Curr Opin Pharmacol* 2002;2:99-103.
101. Jungerman T, Rabinowitz D, Klein E. Deprenyl augmentation for treating negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19: 522-5.
102. Schmidt CJ, Chapin DS, McCarthy SA, Fujiwara RA, Harms JF, Shrikhande A, et al. The neurochemical and behavioral effects of papaverine in vivo suggest PDE10 inhibition is 'antipsychotic'. *Schizophr Res* 2003;60:114.
103. Deutsch SI, Rosse RB, Schwartz BL, Fay-McCarthy M, Rosenberg PB, Fearing K. Methylene blue adjuvant therapy of schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 1997;20: 357-63.
104. Tournay G, Erb JL. Temporal variations in androgens and stress hormones in control and schizophrenic subjects. *Biol Psychiatry* 1979;14:395-404.
105. Strauss EB, Sands DE, Robibson AM, Tindall WJ, Stevenson WAH. Use of dehydroisoandrosterone in psychiatric treatment: a preliminary survey. *Br Med J* 1952;2:64-66.
106. Sands DE. Further studies on endocrine treatment in adolescence and early adult life. *J Ment Sci* 1954;100:211-9.
107. Strauss EB, Stevenson WAH. Use of dehydroisoandrosterone in psychiatric practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1955; 18:137-44.
108. Strous RD, Maayan R, Lapidus R, Stryjer R, Lustig M, Kotler M, et al. Dehydroepiandrosterone augmentation in the management of negative, depressive, and anxiety symptoms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:133-41.
109. Thome J, Foley P, Riederer P. Neurotrophic factors and the maldevelopmental hypothesis of schizophrenic psychoses. Review article. *J Neural Transm* 1998;105:85-100.
110. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:660-9.
111. Stahl SM. When neurotrophic factors get on your nerves: therapy for neurodegenerative disorders. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:277-8.
112. Arranz MJ, Munro J, Birkett J, Bolonna A, Mancama D, Sodhi M, et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 2000;355:1615-6.
113. Shastry BS. Schizophrenia: a genetic perspective (review). *Int J Mol Med* 2002;9:207-12.
114. Arranz MJ, Kerwin RW. Advances in the pharmacogenetic prediction of antipsychotic response. *Toxicology* 2003;192:33-5.
115. Catalán R, Segarra I, Eguíluz M, Rodríguez M, Sánchez M, Prieto M, et al. El tiempo de psicosis no tratada como factor predictivo y pronóstico en el curso de los primeros episodios psicóticos. *Actas Esp Psiquiatr* 2007;35(3).
116. Mc Glashan TH, Miller TJ, Woods SW. (2001). Pre-onset detection and intervention research in schizophrenia psychoses: current estimates of benefit and risk. *Schizophr Bull* 27(4):563-70.
117. Sáiz Ruiz J, Bobes García J, Vallejo Ruiloba J, Giner Ubago J, García-Portilla MP. Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica. *Actas Esp Psiquiatr* 2008; 36(5):251-64.
118. Sicras-Mainar A, Rejas-Gutiérrez J, Navarro-Artieda R, Blanca-Tamayo M. Impacto de la obesidad en la utilización de fármacos antipsicóticos en población adulta atendida en varios centros de atención primaria. *Actas Esp Psiquiatr* 2008;36 (2):90-3.