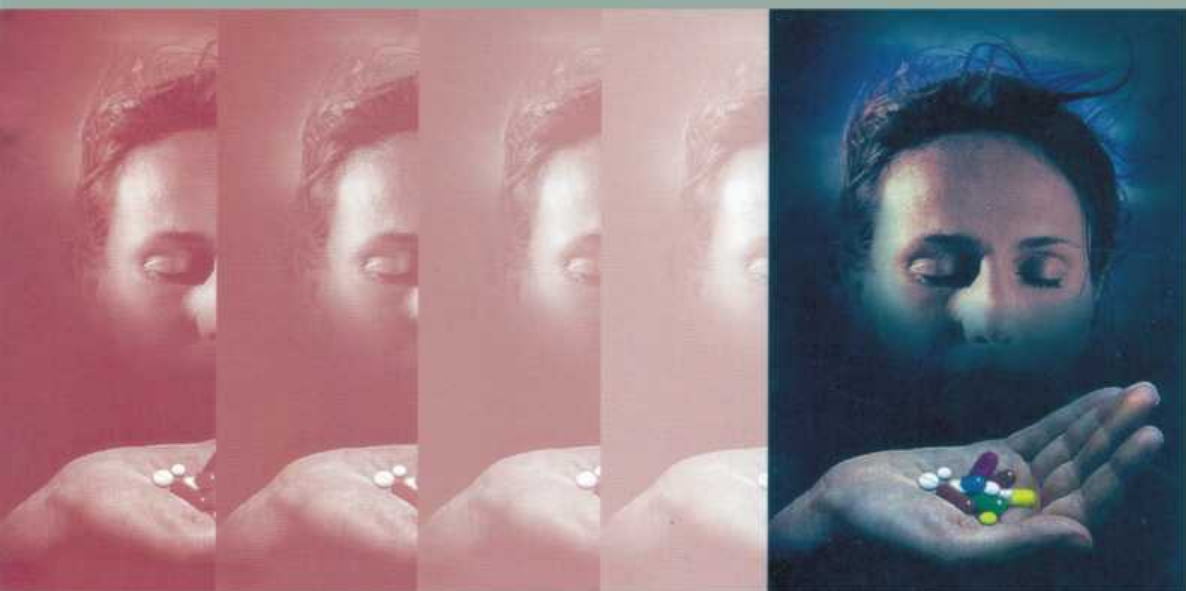


Stephen M. Stahl

Psicofarmacología esencial de antipsicóticos y estabilizadores del estado de ánimo



Ariel Ciencias Médicas

Stephen M. Stahl

**PSICOFARMACOLOGÍA ESENCIAL
DE ANTIPSICÓTICOS
Y ESTABILIZADORES
DEL ESTADO DE ÁNIMO**

Recuperado por:
Roberto C. Ramos Cuzque

Ariel

Recuperado por:
Roberto C. Ramos Cuzque

Diseño de la cubierta: Joana Gironella

La edición: enero 2003

Título original:
*Essential Psychopharmacology
of Antipsychotics and Mood Stabilizers*

Ilustraciones de
NANCY MUNTNER

Traducción y revisión científica:
ALICIA SALVADOR FERNÁNDEZ-MONTEJO

© Cambridge University Press 2002

Derechos exclusivos de edición en español
reservados para todo el mundo
y propiedad de la traducción:
© 2003: Editorial Ariel, S. A.
Diagonal, 662-664 - 08034 Barcelona

ISBN: 84-344-3709-0

Depósito legal: B. 50.119 - 2002

Impreso en España

Ninguna parte de esta publicación, incluido el diseño de la cubierta, puede ser reproducida, almacenada o transmitida en manera alguna ni por ningún medio, ya sea eléctrico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin permiso previo del editor.

ÍNDICE

<i>Prefacio</i>	3
CAPÍTULO 1. Psicosis y esquizofrenia	7
1.1. Descripción clínica de la psicosis.....	8
1.1.1. Psicosis paranoide.....	9
1.1.2. Psicosis desorganizada-excitada.....	9
1.1.3. Psicosis depresiva	10
1.2. Cinco dimensiones sintomáticas en la esquizofrenia	10
1.2.1. Síntomas positivos	11
1.2.2. Síntomas negativos	13
1.2.3. Síntomas cognitivos	13
1.2.4. Síntomas agresivos y hostiles	15
1.2.5. Síntomas depresivos y ansiosos	15
1.3. Las cuatro vías dopaminérgicas clave y la base biológica de la esquizofrenia	17
1.3.1. La vía dopaminérgica mesolímbica y la hipótesis dopaminérgica de los síntomas positivos de la psicosis	18
1.3.2. La vía dopaminérgica mesocortical	19
1.3.3. La vía dopaminérgica nigroestriada	21
1.3.4. La vía dopaminérgica tuberoinfundibular	22
1.4. Hipótesis neuroevolutiva de la esquizofrenia	23
1.5. Hipótesis neurodegenerativa de la esquizofrenia	29
1.5.1. Excitotoxicidad.....	31
1.5.2. Neurotransmisión glutamatérgica.....	31
1.6. Métodos terapéuticos experimentales	38
1.6.1. Bloqueo de la neurodegeneración y de la apoptosis: antagonistas del glutamato, «barrenderos» de radicales libres e inhibidores de la caspasa.....	38
1.6.2. Tratamiento presintomático	41
1.7. Hipótesis mixta neuroevolutiva/neurodegenerativa	43
1.8. Resumen.....	44
CAPÍTULO 2. Agentes antipsicóticos	47
2.1. Fármacos antipsicóticos convencionales.....	49
2.1.1. El bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 como mecanismo de acción de los antipsicóticos convencionales	49
2.1.2. El dilema del bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 en las cuatro vías dopaminérgicas	55
2.1.3. Riesgos y beneficios del tratamiento a largo plazo con antipsicóticos convencionales.....	55
2.1.4. Propiedades bloqueantes colinérgicas muscarínicas de los antipsicóti- cosconvencionales	56
2.1.5. Otras propiedades farmacológicas de los agentes antipsicóticos convencionales	60
2.2. Fármacos antipsicóticos atípicos: el antagonismo serotoninérgico-dopami- nérgico y lo que varios fármacos antipsicóticos tienen en común	62

2.2.1. El antagonismo serotoninérgico-dopaminérgico y el control serotoninérgico de la liberación de dopamina en las cuatro vías dopaminérgicaslave	64
2.2.2. Interacciones serotonina-dopamina en la vía nigroestriada	64
2.2.3. La vía nigroestriada y la farmacología de síntomas extrapiramidales reducidos	66
2.2.4. La vía mesocortical y la farmacología de mejora de los síntomas negativos	70
2.2.5. La vía tuberoinfundibular y la farmacología de reducción de la hiperprolactinemia	73
2.2.6. La vía mesolímbica y la farmacología de mejora de los síntomas positivos	75
2.2.7. Resumen de las acciones de los antipsicóticos atípicos como clase	78
2.3. Antipsicóticos atípicos: ¿varios fármacos únicos, o una clase integrada por varios fármacos?	78
2.3.1. Clozapina.....	82
2.3.2. Risperidona.....	84
2.3.3. Olanzapina.....	86
2.3.4. Quetiapine	87
2.3.5. Ziprasidona	88
2.4. Consideraciones farmacocinéticas sobre los fármacos antipsicóticos atípicos.....	90
2.4.1. Citocromo P450 1A2	90
2.4.2. Citocromo P450 2D6	92
2.4.3. Citocromo P450 3A4	92
2.5. Los antipsicóticos atípicos en la práctica clínica	95
2.5.1. Uso de los antipsicóticos atípicos para los síntomas positivos de la esquizofrenia y los trastornos relacionados	97
2.5.2. Uso de los antipsicóticos atípicos para tratar los trastornos del estado de ánimo en la esquizofrenia y los trastornos relacionados	99
2.5.3. Uso de los antipsicóticos atípicos para los síntomas cognitivos de la esquizofrenia y los trastornos relacionados	99
2.5.4. Uso de los antipsicóticos atípicos para los síntomas negativos de la esquizofrenia.....	101
2.5.5. Uso de los antipsicóticos atípicos para tratar la hostilidad, la agresión y el escaso control de impulsos en la esquizofrenia y los trastornos relacionados.....	102
2.5.6. Polifarmacia antipsicótica y gestión de la resistencia al tratamiento en la esquizofrenia.....	102
2.6. Otros antipsicóticos, y antipsicóticos futuros	107
2.6.1. El pasado como prólogo de los antipsicóticos futuros	107
2.6.2. Nuevos mecanismos serotoninérgicos y dopaminérgicos.....	111
2.6.3. Nuevos mecanismos neurotransmisores distintos de la serotonina y la dopamina en las estrategias terapéuticas de la esquizofrenia.....	112
2.6.4. Futuras quimioterapias de combinación para la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos	113
2.7. Resumen.....	114

PREFACIO

Este libro es una actualización de los dos capítulos de la segunda edición de *Psicofarmacología esencial* que tratan exclusivamente de la psicosis, la esquizofrenia y su tratamiento con fármacos antipsicóticos. El nivel de conocimientos psicofarmacológicos sobre la psicosis y la esquizofrenia se ha ampliado considerablemente en los dos años transcurridos desde la publicación de la segunda edición de *Psicofarmacología esencial*, y la presente edición actualizada trata de reflejar esos cambios. En la mayoría de los países desarrollados los antipsicóticos se han convertido en el valor más apreciado del mercado terapéutico, no sólo para la psiquiatría, sino también para la terapéutica médica en general. Dado que los profesionales médicos están extendiendo rápidamente la prescripción de los antipsicóticos más recientes al tratamiento de trastornos distintos de la psicosis, como en el caso de la cognición en la enfermedad de Alzheimer y de la estabilización del estado de ánimo en los trastornos bipolares, resulta particularmente importante comprender cómo funcionan los fármacos aquí clasificados como «antipsicóticos».

Antes de tratar de lo que el contenido específico de este libro tiene que ofrecer en el ámbito de la psicosis y la esquizofrenia, y de los fármacos antipsicóticos, puede ser útil señalar que el texto trata de presentar los fundamentos de la psicofarmacología en un formato simplificado y fácilmente legible. Por consiguiente, este material debería ayudar al lector a la hora de consultar otros libros de texto más sofisticados, así como la literatura especializada. Asimismo, la organización de la información aplica aquí los principios del aprendizaje programado para el lector, a saber, la repetición y la interacción, que se ha demostrado que mejoran la retención.

Por consiguiente, se sugiere que los principiantes aborden inicialmente el texto recorriendo el material de principio a fin, aunque examinando sólo los gráficos en color y los pies de dichos gráficos. Casi todo lo que abarca el texto lo abarcan también los gráficos e imágenes. Una vez se hayan examinado todos los gráficos en color de estos capítulos, se recomienda al lector que regrese al principio del libro y lea el texto íntegro, repasando los gráficos al mismo tiempo. Finalmente, cuando se haya leído el texto, puede repasarse rápidamente de nuevo el libro entero simplemente reexaminando sus diversos gráficos en color. Este uso de los materiales contribuirá al aprendizaje programado mediante el uso de la repetición y la interacción con el aprendizaje visual a través de los gráficos. Cabe esperar que los conceptos visuales aprendidos repasando los gráficos reforzarán los conceptos escritos aprendidos del texto. A los

lectores que ya estén familiarizados con la psicofarmacología el libro debería proporcionarles una buena revisión de principio a fin.

El texto del presente volumen se ha escrito en un nivel conceptual, antes que pragmático, e incluye ideas que constituyen simplificaciones y reglas generales. No es este, pues, un texto para el sofisticado subespecialista en psicofarmacología. Otra característica de este libro es que en él no se hace extensa referencia a trabajos originales, sino más bien a libros de texto y compendios, incluyendo varios escritos por el propio autor.

Parte de la información concreta que el lector puede esperar de este libro en el primer capítulo incluye una explicación de la psicosis en general, así como del trastorno de la esquizofrenia en particular. Se tratan las diversas dimensiones de los síntomas de la esquizofrenia, así como las hipótesis de la etiología de la esquizofrenia, incluyendo las teorías neuroevolutiva y neurodegenerativa. Se incluye una amplia descripción de dos sistemas neurotransmisores: la dopamina y el glutamato.

En el segundo capítulo se trata del uso de los fármacos antipsicóticos. Estos incluyen los neurolépticos clásicos -más de una docena de agentes conocidos también como antipsicóticos convencionales- y los nuevos antipsicóticos llamados «atípicos», así como una nueva clase de agentes antipsicóticos denominados estabilizadores del sistema dopaminérgico. Los antipsicóticos convencionales se conocen bien desde hace décadas, pero están cayendo en desuso debido a que el tratamiento moderno se está desplazando al empleo de antipsicóticos atípicos. El uso terapéutico de los antipsicóticos atípicos se está ampliando rápidamente en todo el mundo, e incluye tanto el antipsicótico atípico original clozapina como los agentes más recientes risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona, así como varios otros agentes en fase de desarrollo clínico. **Los** principales antipsicóticos atípicos se diferencian entre sí como miembros de una misma clase que, no obstante, pueden distinguirse por su eficacia en las distintas dimensiones sintomáticas y sus perfiles de efectos secundarios. Se explican aquí los mecanismos de acción tanto de los antipsicóticos convencionales como de los atípicos con imágenes y gráficos de color, incluyendo la explicación de dos nuevas teorías sobre la modulación dopaminérgica de los receptores por parte de los antipsicóticos. Éstas incluyen el concepto de disociación rápida o acciones «sorpresivas» de los antipsicóticos atípicos en los receptores dopaminérgicos, y la introducción de una nueva clase de agentes antipsicóticos, los estabilizadores del sistema dopaminérgico, con su prototipo, el aripiprazol. Asimismo, se examina el uso de agentes anticonvulsivos como tratamientos para la manía y como coadyuvantes en el tratamiento de la psicosis y la esquizofrenia con antipsicóticos. Finalmente, se trata del metabolismo farmacológico del sistema del citocromo P450 y de la interacción de estos fármacos con los sistemas neuronales colinérgico, dopaminérgico y serotoninérgico.

Mis mejores deseos al lector para éstos sus primeros pasos en el viaje por el fascinante campo de la psicofarmacología.

STEPHEN M. STAHL

Recuperado por:
Roberto C. Ramos Cuzque

Recuperado por:
Roberto C. Ramos Cuzque

PSICOSIS Y ESQUIZOFRENIA 1

- 1.1. Descripción clínica de la psicosis.
 - 1.1.1. Psicosis paranoide.
 - 1.1.2. Psicosis desorganizada-excitada.
 - 1.1.3. Psicosis depresiva.
- 1.2. Cinco dimensiones sintomáticas en la esquizofrenia.
 - 1.2.1. Síntomas positivos.
 - 1.2.2. Síntomas negativos.
 - 1.2.3. Síntomas cognitivos.
 - 1.2.4. Síntomas agresivos y hostiles.
 - 1.2.5. Síntomas depresivos y ansiosos.
- 1.3. Las cuatro vías dopaminérgicas clave y la base biológica de la esquizofrenia.
 - 1.3.1. La vía dopaminérgica mesolímbica y la hipótesis dopaminérgica de los síntomas positivos de la psicosis.
 - 1.3.2. La vía dopaminérgica mesocortical.
 - 1.3.3. La vía dopaminérgica nigroestriada.
 - 1.3.4. La vía dopaminérgica tuberoinfundibular.
- 1.4. Hipótesis neuroevolutiva de la esquizofrenia.
- 1.5. Hipótesis neurodegenerativa de la esquizofrenia.
 - 1.5.1. Excitotoxicidad.
 - 1.5.2. Neurotransmisión glutamatérgica.
- 1.6. Métodos terapéuticos experimentales.
 - 1.6.1. Bloqueo de la neurodegeneración y de la apoptosis: antagonistas del glutamato, «barrenderos» de radicales libres e inhibidores de la caspasa.
 - 1.6.2. Tratamiento presintomático.
- 1.7. Hipótesis mixta neuroevolutiva/neurodegenerative.
- 1.8. Resumen.

El de *psicosis* es un término difícil de definir, y, por lo tanto, frecuentemente se emplea de forma errónea, no solamente en los periódicos, el cine y la televisión, sino también, por desgracia, entre los profesionales de la salud mental. El estigma y el miedo rodean al concepto de psicosis, y al ciudadano común y corriente le preocupan los arraigados mitos de la «enfermedad mental», incluyendo los «asesinos psicóticos», la «rabia psicótica» y la equivalencia de lo psicótico con el peyorativo término de «loco».

TABLA 1.1. *Trastornos en los que la psicosis es una característica definitoria*

Esquizofrenia
Trastornos psicóticos inducidos por sustancias (es decir, inducidos por drogas)
Trastorno esquizofreniforme
Trastorno esquizoafectivo
Trastorno delirante
Trastorno psicótico breve
Trastorno psicótico compartido (o inducido)
Trastorno psicótico debido a una afección médica general

Hay muchas ideas equivocadas que se tienen en general de la enfermedad mental. Probablemente no existe ninguna otra parcela de la psiquiatría donde estos errores sean mayores que en el área de las enfermedades psicóticas. Al lector le será útil ampliar sus conocimientos sobre el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades psicóticas a fin de disipar creencias injustificadas y para ayudar a desestigmatizar este devastador grupo de enfermedades. El presente capítulo no pretende enumerar los criterios diagnósticos para todas las diferentes enfermedades mentales en las que la psicosis constituye una característica o bien definitoria, o bien asociada. Para esta información se remite al lector a las fuentes de referencia estándar (DSM-IV e ICD-10). Aunque aquí incidiremos especialmente en la esquizofrenia, abordaremos la psicosis como un síndrome asociado a diversas enfermedades, todas las cuales constituyen objetivos del tratamiento con fármacos antipsicóticos.

1.1. Descripción clínica de la psicosis

La psicosis es un síndrome (es decir, una mezcla de síntomas), que puede asociarse a muchos trastornos psiquiátricos diferentes, pero que no constituye un trastorno específico por sí mismo en esquemas diagnósticos como el DSM-IV o ICD-10. Como mínimo, psicosis significa delirios y alucinaciones. También incluye generalmente síntomas como habla desorganizada, conducta desorganizada y distorsiones groseras en la evaluación la realidad.

Por lo tanto, se puede considerar la psicosis como un conjunto de síntomas en los que la capacidad mental de una persona, su respuesta afectiva y su capacidad para reconocer la realidad, para comunicarse y para relacionarse con otros están deterioradas. Los trastornos psicóticos tienen síntomas psicóticos como características definitorias, pero hay otros trastornos en los que los síntomas psicóticos pueden estar presentes, aunque sin ser necesarios para el diagnóstico.

Los *trastornos que requieren la presencia de psicosis* (tabla 1.1) como una característica *definitoria* del diagnóstico incluyen la esquizofrenia, el trastorno psicótico inducido por sustancias (es decir, inducido por drogas), el trastorno esquizofreniforme, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno delirante, el trastorno psicótico breve, el trastorno psicótico compartido (o inducido) y el trastorno psicótico debido a una afección médica general. Los *trastornos que pueden estar o no asociados*

con *síntomas psicóticos* (tabla 1.2) incluyen la manía y la depresión, además de varios trastornos cognitivos como la demencia de Alzheimer.

La psicosis en sí misma puede ser paranoide, desorganizada-excitada o depresiva. Las distorsiones perceptivas y las alteraciones motoras pueden estar asociadas a cualquier tipo de psicosis. Las *distorsiones perceptivas* incluyen estar desasosegado por voces alucinatorias; escuchar voces que acusan, culpan o amenazan con castigos; ver visiones; sufrir alucinaciones táctiles, gustativas u olfatorias, o manifestar que las cosas y las personas familiares parecen cambiadas. Las *alteraciones motoras* consisten en posturas rígidas peculiares; signos manifiestos de tensión; muecas o risas inapropiadas; gestos repetitivos peculiares; hablar, refunfuñar o farfullar, o mirar alrededor como si se oyesen voces.

1. 1. 1. Psicosis Paranoide

En la psicosis paranoide, el paciente manifiesta proyecciones paranoides, beligerancia hostil y expansividad grandiosa. La *proyección paranoide* incluye estar preocupado por creencias delirantes; creer que la gente habla de uno; creer que le persiguen a uno, o que conspiran contra él, y creer que la gente u otras fuerzas externas controlan las propias acciones. La *beligerancia hostil* es la expresión verbal de sentimientos de hostilidad; expresar una actitud de desdén; manifestar una actitud hostil y hosca; manifestar irritabilidad y malhumor; tender a culpar a los demás de los problemas; expresar resentimiento, y quejarse y ponerle pegas a todo, así como manifestar recelo de la gente. La *expansividad grandiosa* consiste en exhibir una actitud de superioridad; oír voces que alaban y ensalzan, y creer que uno tiene poderes extraordinarios, que es una personalidad muy conocida o que tiene una misión divina.

1.1.2. Psicosis Desorganizada-Excitada

En una psicosis desorganizada-excitada se da desorganización conceptual, desorientación y excitación. La *desorganización conceptual* se puede caracterizar por dar respuestas irrelevantes o incoherentes; desviarse del tema; usar neologismos

TABLA 1.2. *Trastornos en los que la psicosis es una característica asociada*

Manía
Depresión
Trastornos cognitivos
Demencia de Alzheimer

logismos, o repetir ciertas palabras o frases. La desorientación consiste en no saber dónde está uno, en qué estación del año, en qué año, o cuál es la propia edad. La excitación es la expresión de sentimientos sin restricción alguna; hablar apresuradamente; exhibir un estado de ánimo elevado o una actitud de superioridad; dramatizar sobre uno mismo o sobre los propios síntomas; hablar alto y alborotadamente; mostrar hiperactividad e intranquilidad, y hablar en exceso.

1.1.3. Psicosis Depresiva

La psicosis depresiva se caracteriza por retardo, apatía y un sentimiento ansioso de castigo de uno mismo y de culpa. El retardo y la apatía se manifiestan por hablar lentamente; indiferencia ante el propio futuro; expresión facial fija; lentitud de movimientos; déficit en la memoria reciente; bloqueo del habla; apatía hacia uno mismo o hacia los propios problemas; apariencia descuidada; hablar bajo o en cuchicheos, y no contestar a las preguntas. El sentimiento ansioso de castigo de uno mismo y de culpa consiste en una tendencia a culparse o condenarse a uno mismo; ansiedad sobre temas específicos; aprensión acerca de vagos acontecimientos del futuro; una actitud de desprecio hacia uno mismo; un estado de ánimo deprimido; sentimientos de culpabilidad y remordimiento; preocuparse por pensamientos suicidas, ideas no deseadas y miedos específicos, y sentirse indigno o pecador. Este inventario de grupos de síntomas psicóticos no constituye los criterios diagnósticos para ningún trastorno psicótico. Se dan meramente como una descripción de varios tipos de síntomas presentes en las psicosis y para proporcionar al lector una visión general de la naturaleza de las perturbaciones conductuales asociadas a las diversas enfermedades psicóticas.

1.2. Cinco dimensiones sintomáticas en la esquizofrenia

Aunque la esquizofrenia es quizá el tipo más común y mejor conocido de enfermedad psicótica, ésta no es sinónimo de psicosis, sino sólo una de las muchas causas de psicosis. La esquizofrenia afecta al 1 % de la población, y en Estados Unidos se producen anualmente más de 300.000 episodios esquizofrénicos agudos. Entre un 25 y un 50 % de los pacientes esquizofrénicos intentan suicidarse, y un 10 % acaban por conseguirlo, lo que da como resultado un índice de mortalidad ocho veces mayor que el de la población general. En Estados Unidos, más del 20 % de los subsidios de la seguridad social se emplean en el cuidado de pacientes esquizofrénicos. Se calcula que, solamente en Estados Unidos, los costes directos e indirectos de la esquizofrenia ascienden a decenas de millardos de dólares cada año.

La esquizofrenia, por definición, es un trastorno que debe durar seis meses o más, incluyendo al menos un mes de delirios, alucinaciones, habla desorganizada, conducta enormemente desorganizada o catatónica, o síntomas

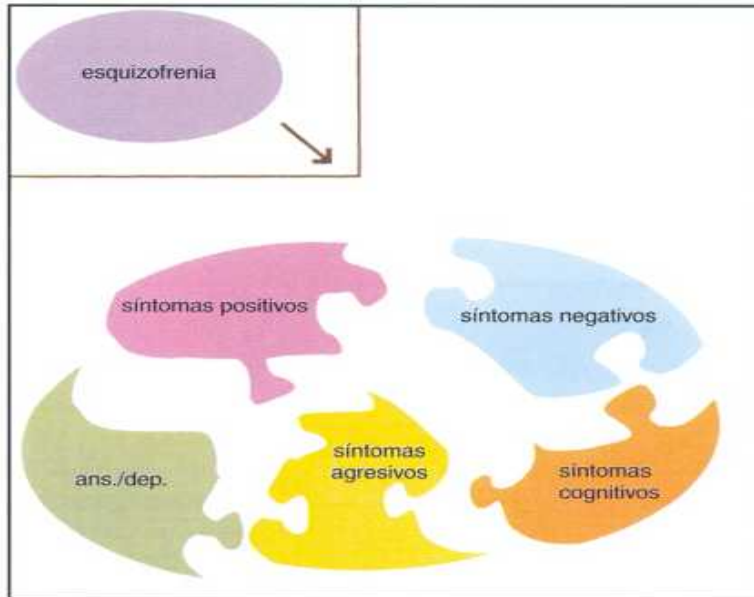


Fig. 1.1. Las *cinco dimensiones sintomáticas* de la esquizofrenia incluyen no sólo síntomas positivos y negativos, sino también síntomas cognitivos, síntomas agresivos/hostiles y síntomas depresivos y ansiosos (ans./dep.).

negativos. Los *delirios* suelen implicar una interpretación errónea de las percepciones o de las experiencias. El tipo de delirio más habitual en la esquizofrenia es el persecutorio, pero los delirios pueden incluir varios otros temas, incluyendo el referencial (es decir, el pensamiento erróneo de que algo se refiere a uno mismo), el somático, el religioso o el de grandeza. Las *alucinaciones* pueden ocurrir en cualquier modalidad sensorial (auditiva, visual, olfatoria, gustativa y táctil), pero las alucinaciones auditivas son, con mucho, las más comunes y características en la esquizofrenia.

Aunque oficialmente no se reconoce como parte de los criterios diagnósticos para la esquizofrenia, numerosos estudios clasifican los síntomas de esta enfermedad (así como los síntomas de algunos otros trastornos) en cinco dimensiones: síntomas positivos, síntomas negativos, síntomas cognitivos, síntomas agresivos/hostiles y síntomas depresivos/ansiosos (fig. 1.1). Varias enfermedades, además de la esquizofrenia, comparten también estas dimensiones sintomáticas (figs. 1.2 a 1.6).

1.2.1. Síntomas Positivos

Los síntomas positivos parecen reflejar un *exceso* de las funciones normales (tabla 1.3), y típicamente incluyen los delirios y las alucinaciones; tam-

TABLA 1.3. *Síntomas positivos de las psicosis*

Delirios
Alucinaciones
Distorsiones o exageraciones en el lenguaje y la comunicación
Habla desorganizada
Conducta desorganizada
Conducta catatónica
Agitación

bién pueden incluir distorsiones o exageraciones en el lenguaje y en la comunicación (habla desorganizada), al igual que en el control conductual (conducta muy desorganizada, o conducta catatónica o agitada).

Los trastornos, aparte de la esquizofrenia, que pueden tener síntomas positivos incluyen el trastorno bipolar, el trastorno esquizoafectivo, la depresión psicótica, la enfermedad de Alzheimer y otras demencias orgánicas, las enfermedades psicóticas infantiles, la psicosis inducida por drogas y otras (fig. 1.2).

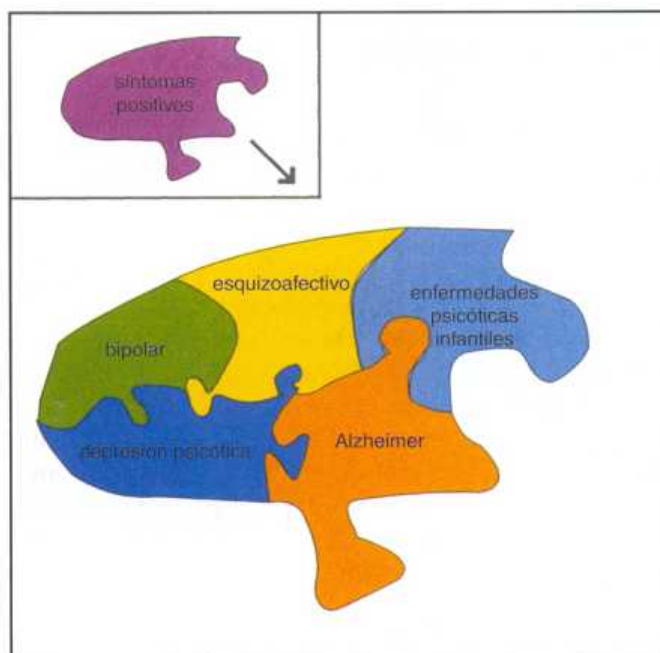


Fig. 1.2. Los *síntomas positivos* están asociados no sólo a la esquizofrenia, sino también al trastorno bipolar, al trastorno esquizoafectivo, a las enfermedades psicóticas infantiles, a la depresión psicótica y a la enfermedad de Alzheimer, así como a otros trastornos.

1.2.2. Síntomas Negativos

Los *síntomas negativos* (tabla 1.4) incluyen al menos cinco tipos de síntomas (que comienzan todos con la letra *a*: 1) *afectividad embotada*, consistente en limitaciones en el rango e intensidad de la expresión emocional; 2) *alogia*, que consiste en restricciones en la fluidez y productividad del pensamiento y el habla; 3) *abulia*, consistente en limitaciones en la iniciación de conductas dirigidas hacia una meta; 4) *anhedonia*, es decir, falta de placer, y 5) *atención deteriorada*.

Los síntomas negativos de la esquizofrenia se suelen considerar una *reducción* de las funciones normales, como el embotamiento afectivo, el retraimiento emocional, una escasa capacidad de contacto, la pasividad y el retraimiento social apático. La dificultad de pensamiento abstracto, el pensamiento estereotipado y la falta de espontaneidad están asociados a largos períodos de hospitalización y a un pobre funcionamiento social.

Los síntomas negativos de la esquizofrenia pueden ser primarios o secundarios (fig. 1.3). Se consideran síntomas negativos primarios los que constituyen el núcleo de los déficit primarios de la propia esquizofrenia. Otros déficit centrales de la esquizofrenia que pueden manifestarse como síntomas negativos pueden ser los asociados, o los considerados secundarios, a los síntomas positivos de la psicosis. Otros síntomas negativos se consideran secundarios a los síntomas extrapiramidales (SEP), especialmente los causados por los fármacos antipsicóticos. Los síntomas negativos también pueden ser secundarios a los síntomas depresivos o a la privación ambiental.

1.2.3. Síntomas Cognitivos

Los síntomas cognitivos de la esquizofrenia y otras enfermedades en las que la psicosis puede ser un rasgo asociado coinciden en parte con los

TABLA 1.4. *Síntomas negativos de las psicosis*

Afectividad embotada
Retraimiento emocional
Escasa capacidad de contacto
Pasividad
Retraimiento social apático
Dificultad de pensamiento abstracto
Falta de espontaneidad
Pensamiento estereotipado
Alogia: restricciones en la fluidez y productividad del pensamiento y el habla
Abulia: limitaciones en la iniciación de conductas dirigidas hacia una meta
Anhedonia: falta de placer
Atención deteriorada

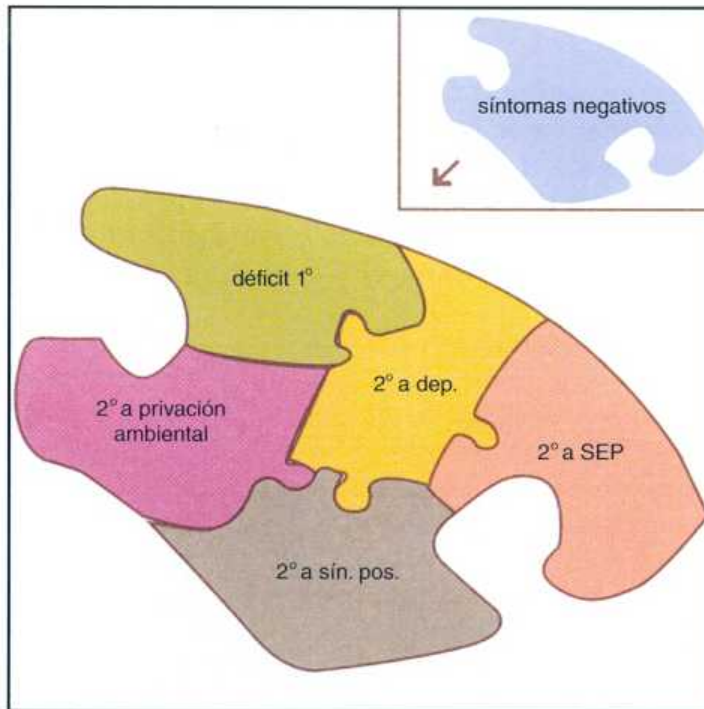


Fig. 1.3. Los síntomas negativos de la esquizofrenia pueden ser, o bien un déficit primario de la enfermedad (déficit 1º), o bien secundarios a la depresión (2º a dep.), secundarios a los síntomas extrapiramidales (2º a SEP), secundarios a una privación ambiental, o incluso secundarios a los síntomas positivos (2º a sín. pos.) de la esquizofrenia.

síntomas negativos. Incluyen específicamente el trastorno de pensamiento de la esquizofrenia y el uso a veces extraño del lenguaje, incluyendo incoherencia, asociaciones imprecisas y neologismos. La atención deteriorada y el procesamiento de información deteriorado constituyen otras deficiencias cognitivas específicas asociadas a la esquizofrenia. De hecho, las deficiencias cognitivas más comunes y más graves de la esquizofrenia pueden incluir el deterioro de la fluidez verbal (la capacidad de producir habla espontánea), los problemas con el aprendizaje en serie (de una lista de elementos o de una secuencia de acontecimientos), y el deterioro de la vigilancia de la función ejecutiva (problemas para mantener y centrar la atención, concentrarse, establecer prioridades y modular la conducta en base a señales sociales).

La esquizofrenia no es, ciertamente, el único trastorno con tales deficiencias cognitivas. El autismo, la demencia postapopléjica, la enfermedad de Alzheimer y muchas otras demencias orgánicas (demencia parkinsoniana o de los cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal o de Pick, etc.) se hallan también asociadas a algunas disfunciones cognitivas similares a las que se observan en la esquizofrenia (fig. 1.4).

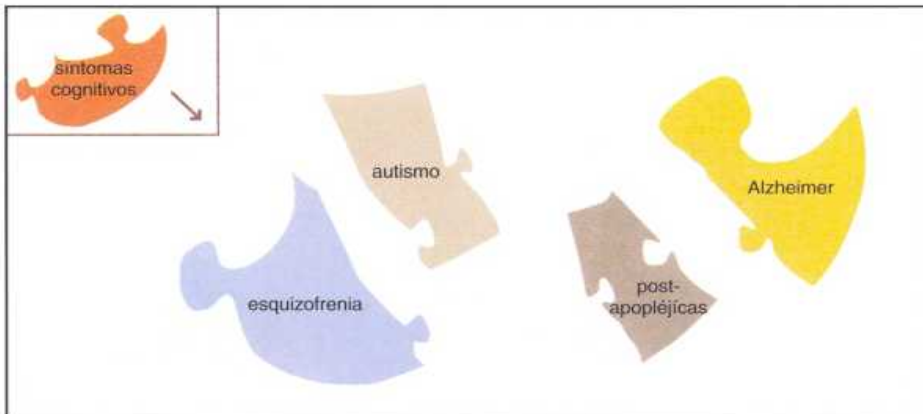


Fig. 1.4. Los *síntomas cognitivos* no sólo están asociados a la esquizofrenia, sino también a varios otros trastornos, incluyendo el autismo, la enfermedad de Alzheimer y las afecciones derivadas de un accidente cerebrovascular (postapopléjicas).

1.2.4. Síntomas Agresivos Y Hostiles

Los síntomas agresivos y hostiles pueden coincidir en parte con los síntomas positivos, pero específicamente acentúan los problemas del control de impulsos. Incluyen la hostilidad manifiesta, como el maltrato verbal o físico, o incluso el ataque. Entre estos síntomas se cuentan también los comportamientos orientados a autolesionarse, incluyendo el suicidio y el incendio provocado u otros daños a la propiedad. Otros tipos de impulsividad, como la falta de contención sexual, forman parte también de esta categoría de síntomas agresivos y hostiles.

Aunque los síntomas agresivos son comunes en la esquizofrenia, no son, ni mucho menos, exclusivos de esta afección. Así, estos mismos síntomas están asociados frecuentemente al trastorno bipolar, la psicosis infantil, el trastorno borderline de la personalidad, al abuso de drogas, la demencia de Alzheimer y otras, el trastorno de hiperactividad por déficit de atención, los trastornos conductuales en los niños, y muchos otros (fig. 1.5).

1.2.5. Síntomas Depresivos Y Ansiosos

Los síntomas depresivos y ansiosos se asocian frecuentemente a la esquizofrenia, pero eso no significa necesariamente que cumplan los criterios diagnósticos para un trastorno de ansiedad o afectivo comórbido. Sin embargo, el estado de ánimo deprimido, el estado de ánimo ansioso, la culpa, la tensión, la irritabilidad y la preocupación suelen acompañar a la esquizofrenia. Estos diversos síntomas constituyen también características prominentes del trastorno

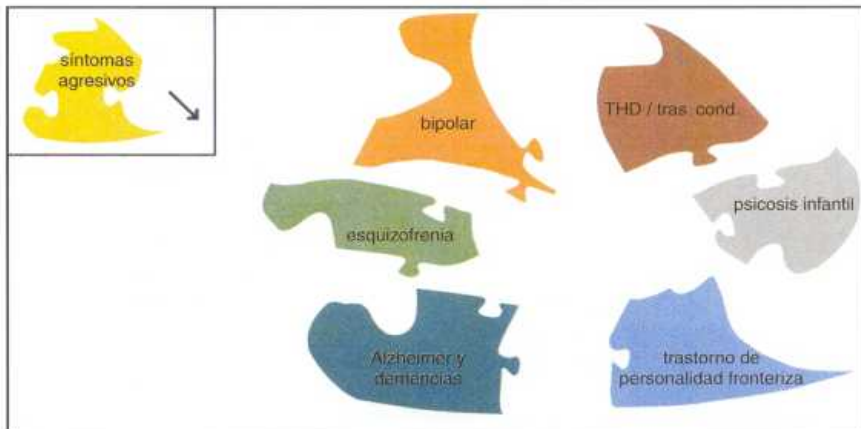


Fig. 1.5. Los *síntomas agresivos* y la *hostilidad* están asociados a varias afecciones además de la esquizofrenia, incluyendo el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad por déficit de atención (THDA) y el trastorno conductual (tras. cond.), la psicosis infantil, el Alzheimer y otras demencias, y el trastorno borderline de la personalidad fronteriza, entre otras.

depresivo mayor, la depresión psicótica, el trastorno bipolar, el trastorno esquizoafectivo, las demencias orgánicas y los trastornos psicóticos infantiles, entre otros, y especialmente de los casos de depresión, trastorno bipolar y esquizofrenia resistentes al tratamiento (fig. 1.6).

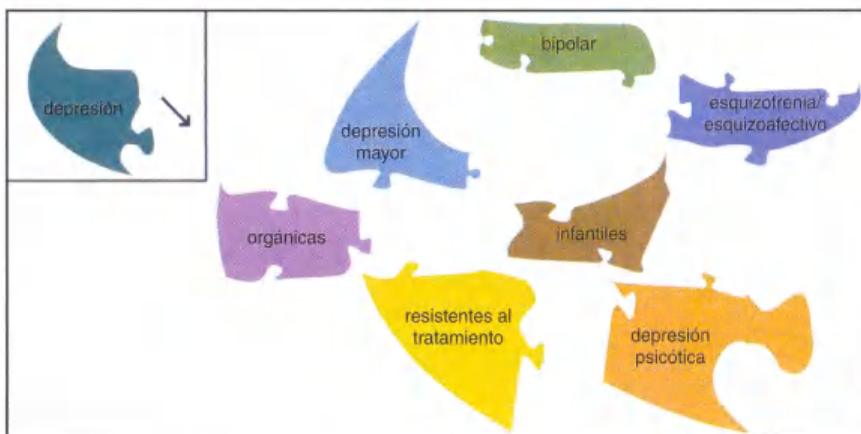


Fig. 1.6. Los *síntomas depresivos* y *ansiosos* no constituyen únicamente un rasgo distintivo del trastorno depresivo mayor, sino que frecuentemente están asociados a otros trastornos psiquiátricos, incluyendo el trastorno bipolar, la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo; a causas orgánicas de depresión, como el abuso de sustancias; a trastornos afectivos infantiles; a formas psicóticas de depresión, y a trastornos afectivos y psicóticos resistentes al tratamiento con fármacos, entre otros.

1.3. Las cuatro vías dopaminérgicas clave y la base biológica de la esquizofrenia

La base biológica de la esquizofrenia sigue siendo desconocida. Sin embargo, el neurotransmisor monoaminérgico dopamina ha desempeñado un papel clave en diversas hipótesis sobre ciertos aspectos de las cinco dimensiones sintomáticas de la esquizofrenia ya mencionadas.

En la figura 1.7 se muestran cuatro vías dopaminérgicas bien definidas en el cerebro. Estas son la vía dopaminérgica mesolímbica, la vía dopaminérgica mesocortical, la vía dopaminérgica nigroestriada y la vía dopaminérgica tuberoinfundibular.

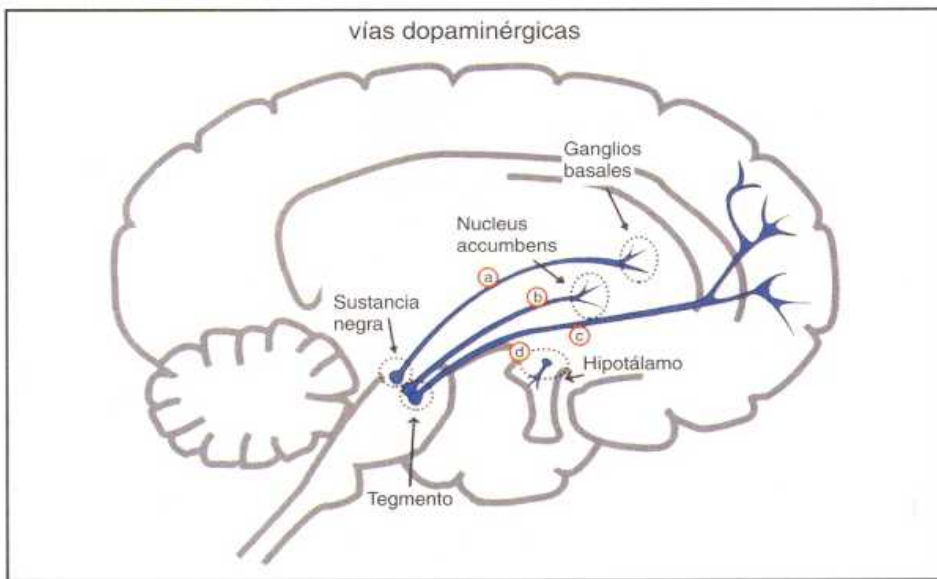


Fig. 1.7. *Las cuatro vías dopaminérgicas del cerebro.* La neuroanatomía de las vías neuronales dopaminérgicas en el cerebro puede explicar tanto los efectos terapéuticos como los efectos secundarios de los agentes antipsicóticos conocidos: *a) la vía dopaminérgica nigroestriada* se proyecta desde la sustancia negra a los ganglios basales, forma parte del sistema nervioso extrapiramidal, y controla los movimientos; *b) la vía dopaminérgica mesolímbica* se proyecta desde el área tegmentaria ventral del mesencéfalo al núcleo accumbens, una parte del sistema límbico del cerebro que parece estar implicada en muchas conductas, como las sensaciones placenteras, la potente euforia de las drogas de abuso, y los delirios y las alucinaciones de la psicosis; *c) una vía relacionada con la vía dopaminérgica mesolímbica* es la *vía dopaminérgica mesocortical*, que también se proyecta desde el área tegmentaria ventral del mesencéfalo, pero envía sus axones a la corteza límbica, donde es posible que éstos desempeñen un papel en la mediación de los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia; *d) la cuarta vía dopaminérgica de interés* controla la secreción de prolactina, se denomina *vía dopaminérgica tuberoinfundibular*, y se proyecta desde el hipotálamo a la glándula pituitaria anterior.

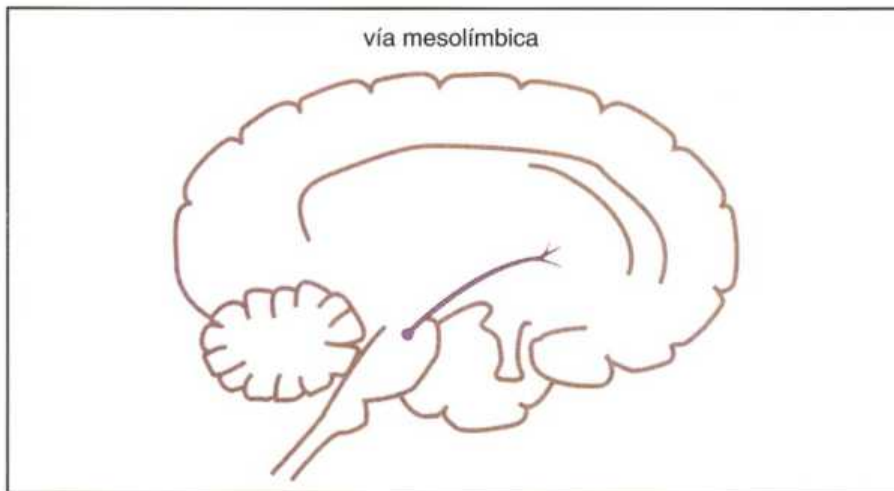


Fig. 1.8. Este diagrama representa la *vía dopaminérgica mesolímbica*, de la que se cree que es hiperactiva en la esquizofrenia y que media en los *síntomas positivos* de la psicosis.

1.3.1. La Vía Dopaminérgica Mesolímbica Y La Hipótesis Dopaminérgica De Los Síntomas Positivos De La Psicosis

La *vía dopaminérgica mesolímbica* se proyecta desde los cuerpos celulares dopaminérgicos del área tegmentaria ventral del cerebro a los terminales axónicos de las áreas límbicas del cerebro, como el nucleus accumbens (fig. 1.8). Se cree que esta vía desempeña un importante papel en las conductas emocionales, especialmente en las alucinaciones auditivas, pero también en los delirios y el trastorno del pensamiento (fig. 1.9).

Durante más de veinticinco años se ha observado que las enfermedades o los fármacos que incrementan la dopamina aumentan o producen síntomas psicóticos positivos, mientras que los fármacos que disminuyen la dopamina reducen o interrumpen los síntomas positivos. Así, por ejemplo, las sustancias estimulantes como la anfetamina y la cocaína liberan dopamina, y, si se administran repetidamente, pueden causar una psicosis paranoide prácticamente indistinguible de la esquizofrenia. Asimismo, todos los fármacos antipsicóticos conocidos capaces de tratar los síntomas psicóticos positivos bloquean los receptores dopaminérgicos, particularmente los receptores dopaminérgicos D2. Los fármacos antipsicóticos se tratan en el capítulo 2. Estas observaciones se han formulado en una teoría de la psicosis a la que a veces se denomina *hipótesis dopaminérgica mesolímbica de los síntomas psicóticos positivos*, ya que se cree que es concretamente la hiperactividad de esta vía dopaminérgica la que media en los síntomas positivos de la psicosis (fig. 1.9). Hipotéticamente la hiperactividad de la vía dopaminérgica me-

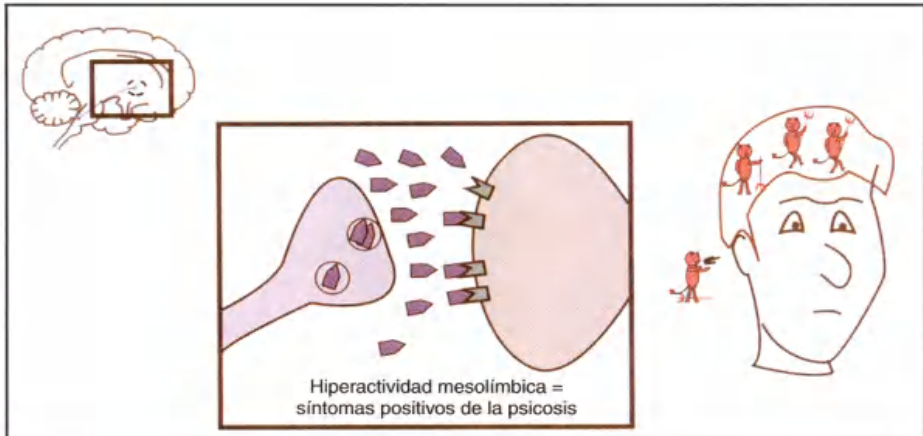


Fig. 1.9. *La hipótesis dopaminérgica de la psicosis*. La hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas en la vía dopaminérgica mesolímbica media teóricamente en los síntomas positivos de la psicosis, como los delirios y las alucinaciones. Esta vía está implicada también en el placer, la gratificación y la conducta de refuerzo, y muchas drogas de abuso interactúan aquí.

solímbica explica los síntomas psicóticos positivos tanto si dichos síntomas forman parte de la enfermedad de la esquizofrenia o de una psicosis inducida por drogas como si los síntomas psicóticos positivos acompañan a la manía, la depresión o la demencia. La hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas puede desempeñar también un papel en los síntomas agresivos y hostiles de la esquizofrenia y otras enfermedades relacionadas, especialmente si el control serotoninérgico de la dopamina es aberrante en pacientes que carecen del control de impulsos.

1.3.2. La Vía Dopaminérgica Mesocortical

Una vía relacionada con la vía dopaminérgica mesolímbica es la vía dopaminérgica mesocortical (fig. 1.10). Sus cuerpos celulares surgen en el área tegmentaria ventral del tronco cerebral, cerca de los cuerpos celulares de las neuronas dopaminérgicas de la vía dopaminérgica mesolímbica. Sin embargo, la vía dopaminérgica mesocortical se proyecta a diversas zonas de la corteza cerebral, especialmente la corteza límbica. El papel de la vía dopaminérgica mesocortical en la mediación de los síntomas negativos y/o cognitivos de la esquizofrenia sigue siendo una cuestión discutida. Algunos investigadores creen que los síntomas negativos y, posiblemente, ciertos síntomas cognitivos de la esquizofrenia pueden deberse a un déficit de dopamina en las áreas de proyección mesocorticales, como la *corteza prefrontal dorsolateral* (figs. 1.10 y 1.11). El es

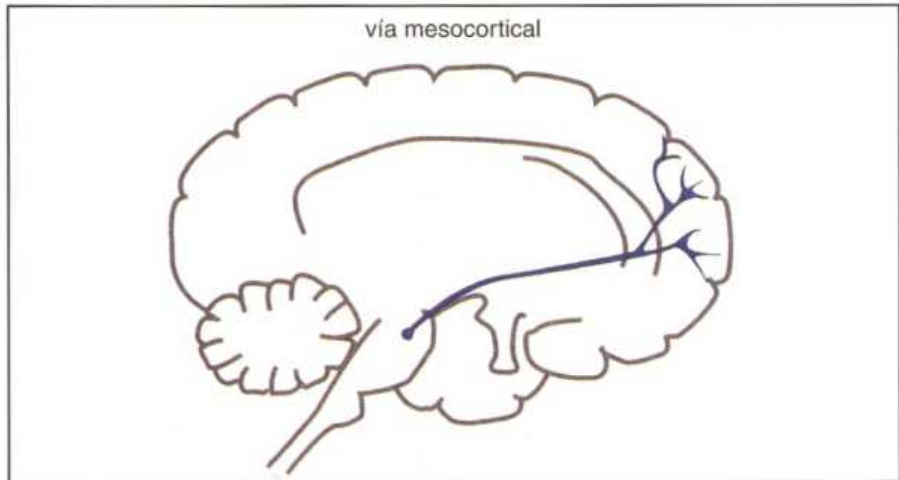


FIG. 1.10. La *vía dopaminérgica mesocortical* media en los síntomas negativos y cognitivos de la psicosis.

tado de déficit conductual sugerido por los síntomas negativos ciertamente implica la hipoactividad o, incluso, el «agotamiento» de los sistemas neuronales. Esto puede estar relacionado con la hiperactividad excitotóxica de los *sistemas glutamatérgicos* (véase más adelante la hipótesis neurodegenerativa de la esquizofrenia). Un proceso neurodegenerativo en curso en la vía dopaminérgica mesocortical podría explicar un progresivo empeoramiento de los síntomas y un estado de déficit en continuo aumento en algunos pacientes con esquizofrenia.

En esta formulación de los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia como un estado de deficiencia dopaminérgica de las neuronas dopaminérgicas mesocorticales, hipotéticamente ésta podría ser o bien una deficiencia dopaminérgica primaria, o bien una deficiencia dopaminérgica secundaria a la inhibición por un exceso de serotonina en esta vía (fig. 1.11). La deficiencia dopaminérgica podría también ser secundaria a un bloqueo de los receptores de dopamina 2 por fármacos antipsicóticos. Trataremos de ello con mayor detalle en el capítulo 2. Teóricamente, aumentar la dopamina en la vía dopaminérgica mesocortical podría mejorar los síntomas negativos o, posiblemente, incluso los síntomas cognitivos. Sin embargo, dado que hipotéticamente existe ya un exceso de dopamina en la vía dopaminérgica mesolímbica, cualquier nuevo incremento de la dopamina en esa vía en realidad empeoraría los síntomas positivos. Así pues, esto plantea un dilema terapéutico: ¿cómo se puede incrementar la dopamina en la vía mesocortical al mismo tiempo que se reduce la actividad dopaminérgica en la vía dopaminérgica mesolímbica? En el capítulo 2 veremos hasta qué punto los antipsicóticos atípicos han dado solución a este dilema terapéutico.

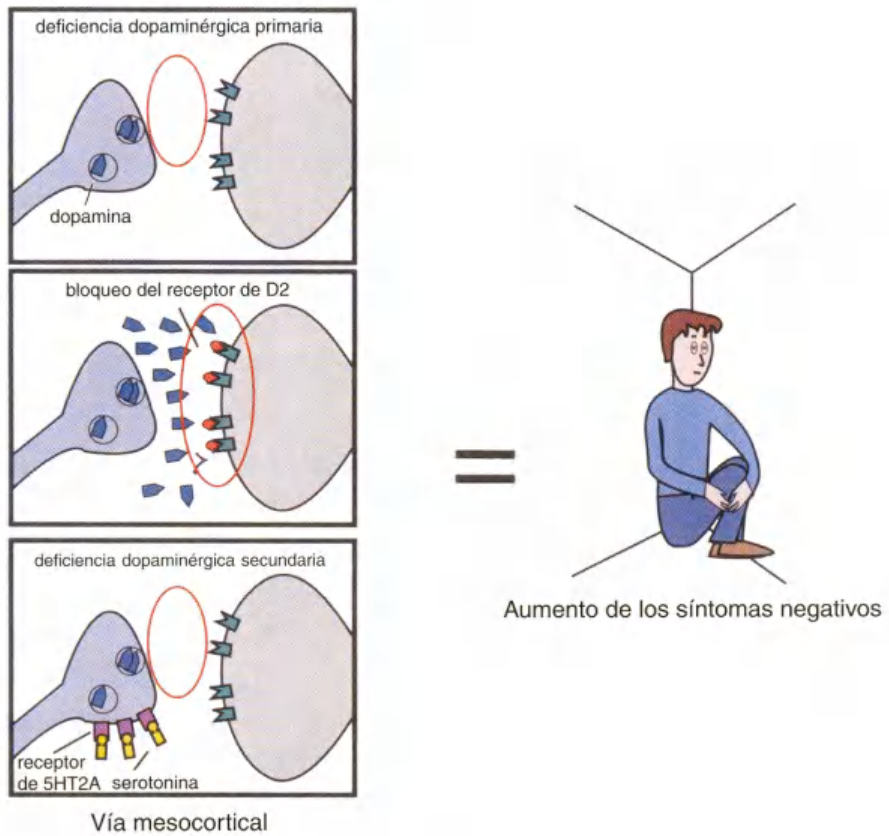


FIG. 1.11. Varias causas distintas de *deficiencia dopaminérgica* pueden dar como resultado *síntomas negativos y cognitivos*. En la propia esquizofrenia, puede haber una deficiencia de dopamina (DA) primaria o una deficiencia de DA secundaria a un bloqueo del receptor de dopamina D2 postsináptico por la acción de un fármaco antipsicótico. Si la serotonina es hiperactiva, esto puede causar también una deficiencia relativa de DA por inhibición de la liberación de DA. Tanto la deficiencia de DA primaria como la secundaria en esta vía pueden causar embotamiento cognitivo, aislamiento social, indiferencia, apatía y anhedonia.

1.3.3. La Vía Dopaminérgica Nigroestriada

Otra vía dopaminérgica clave en el cerebro es la *vía dopaminérgica nigroestriada*, que se proyecta desde los cuerpos celulares dopaminérgicos de la sustancia negra del cerebro a través de axones que terminan en los ganglios basales o estriados (fig. 1.12). La vía dopaminérgica nigroestriada forma parte del sistema nervioso extrapiramidal y controla los movimientos motores. Las deficiencias dopaminérgicas en esta vía causan trastornos motores, incluyendo la enfermedad de Parkinson, que se caracteriza por rigidez, acinesia o bradici-

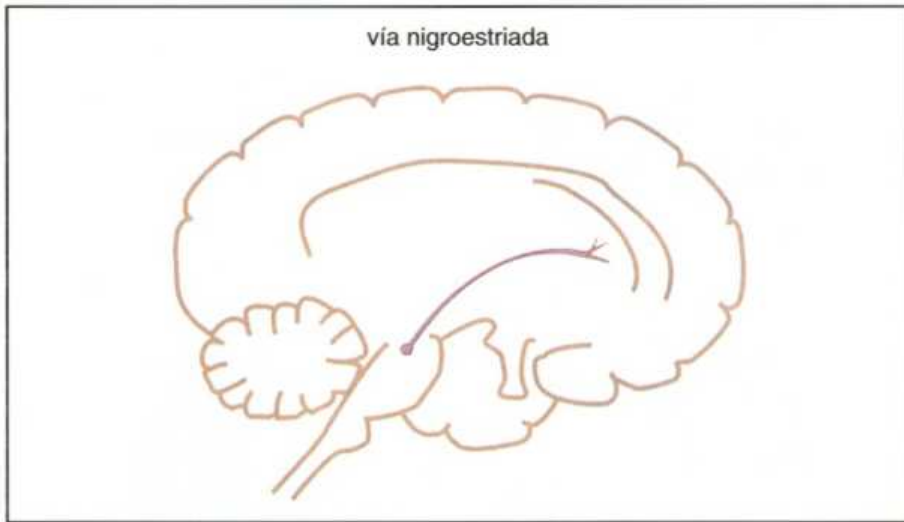


FIG. 1.12. La *vía dopaminérgica nigroestriada* forma parte del sistema nervioso extrapiramidal y desempeña un papel clave en la regulación de los movimientos. Cuando la dopamina es deficiente, puede causar parkinsonismo con temblor, rigidez y acinesia/bradicinesia. Cuando la DA se halla en exceso, puede causar movimientos hiperkinéticos como tics y discinesias.

nesia (es decir, falta de movimiento o lentitud de movimiento) y temblores. La deficiencia dopaminérgica en los ganglios basales también puede producir acatisia (un tipo de desasosiego) y distonía (movimientos de torsión, especialmente en la cara y el cuello). En el capítulo 2 trataremos de estos trastornos motores, que pueden ser reproducidos por sustancias que bloqueen los receptores de dopamina 2 en esta vía.

Se cree que la hiperactividad de la dopamina en la vía nigroestriada constituye la base de varios trastornos motores hiperkinéticos, como la corea, las discinesias y los tics. El bloqueo crónico de los receptores de dopamina 2 en esta vía puede dar como resultado un trastorno motor hiperkinético conocido como *discinesia tardía inducida por neurolépticos*, de la que trataremos en el capítulo 2.

1.3.4. La Vía Dopaminérgica Tuberoinfundibular

Las neuronas dopaminérgicas que se proyectan desde el hipotálamo a la pituitaria anterior se conocen como la *vía dopaminérgica tuberoinfundibular* (fig. 1.13). Normalmente estas neuronas son activas e *inhiben* la liberación de prolactina. Sin embargo, en el estado posparto su actividad se reduce, y, por lo tanto, durante la lactancia los niveles de prolactina pueden aumentar para que se produzca la secreción de la leche. Si el funcionamiento de las neuronas do-

paminérgicas tuberoinfundibulares se ve interrumpido por lesiones o por la acción de determinadas sustancias, los niveles de prolactina también pueden aumentar. Los niveles elevados de prolactina se asocian a galactorrea (secreciones mamarias), amenorrea y posiblemente otros problemas, como disfunciones sexuales. Estos problemas se pueden dar después del tratamiento con muchos fármacos antipsicóticos que bloqueen los receptores de dopamina 2, como veremos con mayor detalle en el capítulo 2.

1.4. Hipótesis neuroevolutiva de la esquizofrenia

Una importante hipótesis sobre la etiología de la esquizofrenia es que esta enfermedad tiene su origen en anomalías en el desarrollo cerebral fetal durante las primeras etapas de la selección y la migración neuronales. Aunque normalmente los síntomas de la esquizofrenia no se hacen evidentes hasta alrededor de los veinte años, es posible que «la suerte esté echada» desde mucho antes. Es decir, puede ser «active» genéticamente un proceso degenerativo anormal en una fase muy temprana del desarrollo fetal del cerebro. Sin embargo, los síntomas no se dan hasta que el cerebro revisa extensamente sus sinapsis en la adolescencia, e hipotéticamente es este proceso normal de reestructuración el que desenmascara los problemas de la selección y la migración neuronales que previamente estaban ocultos. Aunque una idea es que el proceso degenerativo sólo puede realizar este tipo de daño «sorpresivo», también es posible que dicho proceso continúe durante la fase sintomática de la es-

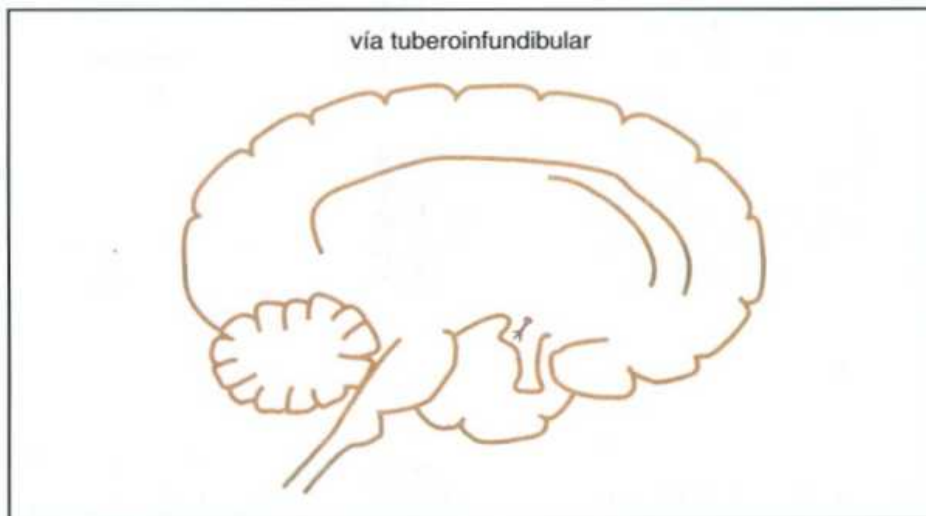


FIG. 1.13. La *vía dopaminérgica tuberoinfundibular* desde el hipotálamo a la pituitaria anterior regula la secreción de prolactina en la circulación. La dopamina inhibe la secreción de prolactina.

quizofrenia, como veremos más adelante en relación con la hipótesis neurodegenerativa y la hipótesis combinada neuroevolutiva/neurodegenerativa de la esquizofrenia.

Otros datos que sustentan la posibilidad de que la esquizofrenia pueda tener una base neuroevolutiva incluyen las observaciones de que la esquizofrenia se incrementa en quienes presentan una historia fetal de complicaciones obstétricas, que van desde las infecciones víricas hasta la inanición, pasando por procesos autoinmunes y otros problemas parecidos en la madre embarazada. Estas observaciones sugieren que una ofensa al cerebro en las primeras fases del desarrollo fetal podría contribuir a causar la esquizofrenia. Todos esos factores de riesgo podrían tomar la vía final común de reducir los factores de crecimiento nervioso, así como de estimular ciertos procesos nocivos que destruyen neuronas fundamentales, como las citoquinas, la infección vírica, la hipoxia, el trauma, la inanición o el estrés. Esto puede estar mediado, o bien por apoptosis, o bien por necrosis. El resultado (revisado en la fig. 1.14) podría ser, o bien anomalías estructurales manifiestas, o bien otros problemas más sutiles, incluyendo la selección de las neuronas erróneas para que sobrevivan en el cerebro del feto, la migración neuronal a lugares equivocados, la inervación neuronal de dianas erróneas, y la confusión de las señales de crecimiento de modo que lo que inerve a esas neuronas sea también caótico. En la esquizofrenia puede haber problemas con las proteínas implicadas en la matriz estructural de las sinapsis (como las sinapsinas), lo que produce un número reducido de vesículas sinápticas, una formación sináptica aberrante y el retraso o la reducción de la formación de sinapsis.

Si la esquizofrenia está causada por un desarrollo cerebral anómalo en sus primeras fases (cfr. figs. 1.15 y 1.16), puede resultar prácticamente imposible revertir dichas anomalías en la edad adulta. Por otra parte, sin embargo, es posible que algún día se puedan compensar estas supuestas dificultades neuroevolutivas por medio de otros mecanismos, o interrumpir un mecanismo que todavía esté presente en el paciente sintomático. En consecuencia, será fundamental descubrir qué anomalías neuroevolutivas pueden existir en la esquizofrenia con el fin de diseñar estrategias para reducir su potencial impacto. Incluso se podría llegar a identificar tales anomalías en los individuos presintomáticos o explotar la plasticidad de las neuronas adultas para compensar la disfunción producida neuroevolutivamente. Todas estas son atrevidas extrapolaciones teóricas aún no comprobadas, basadas en las visiones terapéuticas más optimistas; pero los actuales enfoques moleculares y neuroevolutivos todavía no han dado lugar a estrategias terapéuticas fructíferas.

Las evidencias más firmes de una base genética de la esquizofrenia provienen de los estudios con gemelos. Durante mucho tiempo los científicos han estado tratando de identificar los genes anormales en la esquizofrenia (fig. 1.17) y las consecuencias que dichos genes anormales podrían tener en la regulación molecular del funcionamiento neuronal en los pacientes esquizofrénicos (fig. 1.18). Ya está claro que las causas de las enfermedades psicóticas como la esquizofrenia y el trastorno bipolar no van a ser anomalías únicas en un solo locus genético importante del ADN,

como ya se ha demostrado en enfermedades como la corea de Huntington. En lugar de ello, es probable que haya *múltiples* anomalías genéticas, *cada* una de las cuales contribuya de formas complejas a la vulnerabilidad a la esquizofrenia y otras enfermedades psicóticas, quizás sólo cuando se hallan también presentes otros

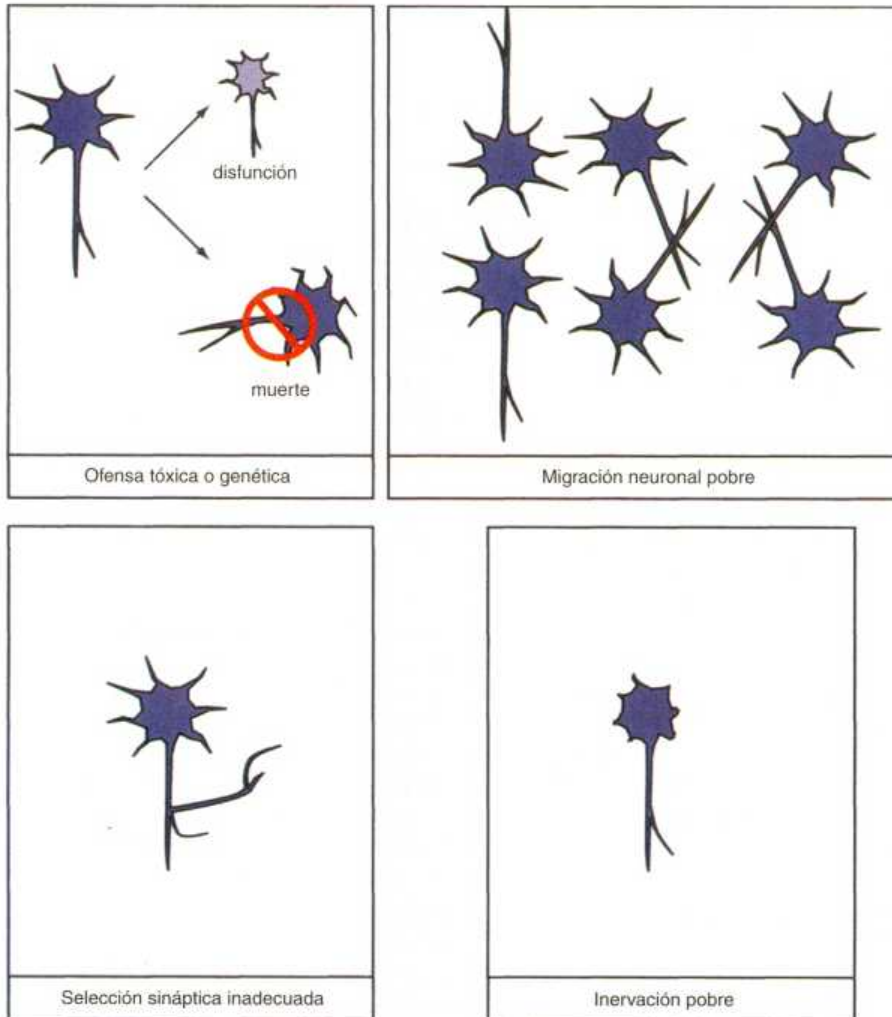


FIG. 1.14. Las *anomalías neuroevolutivas* en la esquizofrenia pueden incluir ofensas tóxicas o genéticas a las neuronas, que las maten o que hagan inadecuado su funcionamiento; una migración neuronal pobre durante el desarrollo cerebral del feto; una selección inadecuada e incorrecta de dianas sinápticas durante la sinaptogénesis, especialmente antes de los seis años, y/o una inervación inadecuada recibida de otras neuronas.

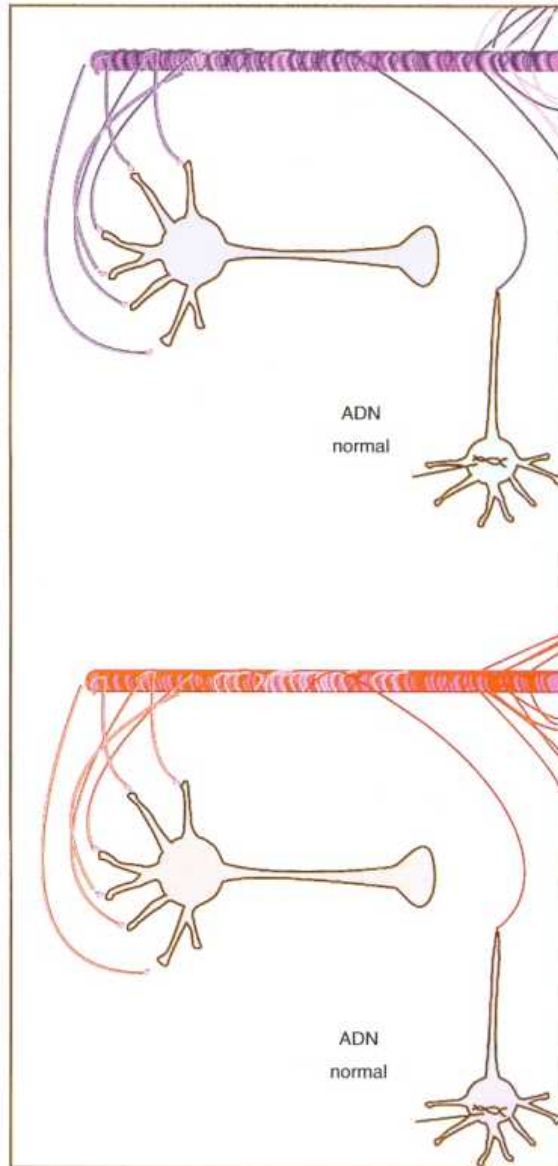


FIG. 1.15. Las teorías neuroevolutivas de la esquizofrenia sugieren que algo va mal en el programa genético que regula la *formación normal de las sinapsis y la migración de las neuronas* durante la formación del cerebro y sus conexiones en la época prenatal y en la primera infancia. Aquí se representa cómo una neurona con un programa genético normal se desarrollaría y formaría conexiones sinápticas.

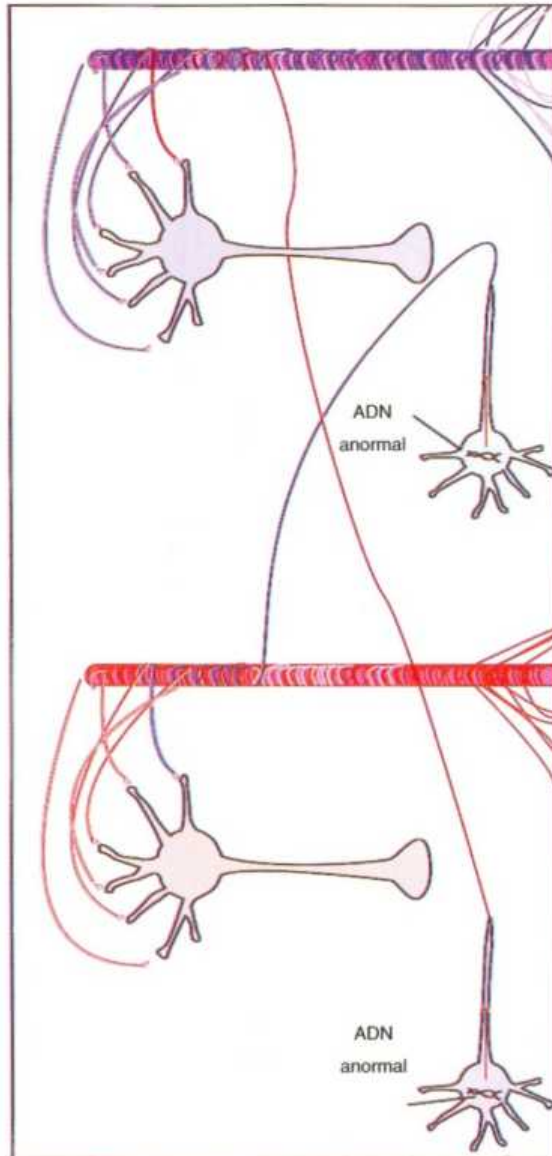


FIG. 1.16. De acuerdo con las teorías neuroevolutivas de la esquizofrenia, una anomalía en el ADN de un paciente esquizofrénico puede hacer que se establezcan *conexiones sinópticas erróneas* durante la formación del cerebro y sus conexiones en la época prenatal y en la primera infancia. La esquizofrenia puede ser el resultado de un desarrollo anormal del cerebro desde el principio de la vida, bien porque se seleccionan las neuronas equivocadas para que sobrevivan en la edad adulta, o bien porque esas neuronas que sobreviven fracasan en su migración a los lugares correctos del cerebro, no logran formar las conexiones apropiadas, y luego experimentan un colapso cuando, al final de la adolescencia o en los inicios de la edad adulta, son utilizadas por el individuo.

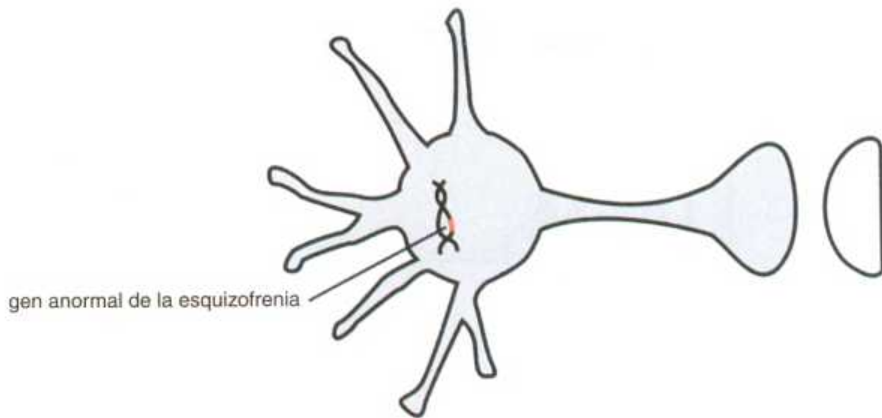


FIG. 1.17. Esta figura muestra uno de los *supuestos genes anormales* de la esquizofrenia, que pueden contribuir al desarrollo de esta enfermedad. Aquí se encuentra latente en la célula. En este caso no fabrica los productos génicos anormales ni causa la esquizofrenia. Por tanto, no está contribuyendo al riesgo de la enfermedad.

factores ambientales críticos. Así, no es probable que la base genética de la esquizofrenia sea tan sencilla como la representación de las figuras 1.17 y 1.18; lejos de ello, se plantea la hipótesis de que toda una lista de genes comportándose anormalmente, junto con sus correspondientes productos génicos, desencadenados por factores de riesgo tanto heredados como adquiridos, actuarían juntos o simple-

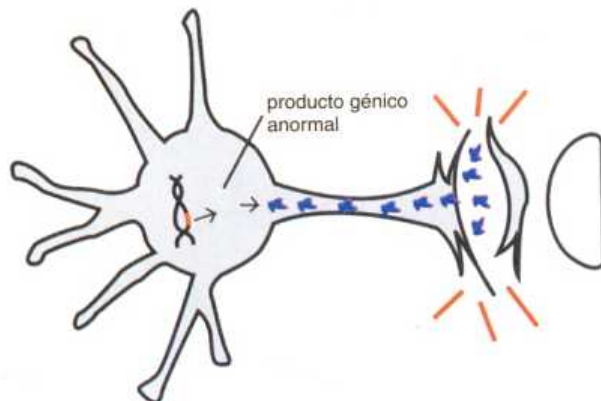


FIG. 1.18. Aquí el supuesto *gen anormal de la esquizofrenia* se está expresando, dando lugar a un producto génico anormal que contribuye al riesgo de la esquizofrenia porque causa una alteración en el funcionamiento de la neurona. La forma de esta alteración se suma a otros riesgos de otros genes y otros factores ambientales, exactamente en el momento preciso y en la secuencia exacta; esto, a su vez, lleva a la psicosis y a los demás síntomas de la esquizofrenia.

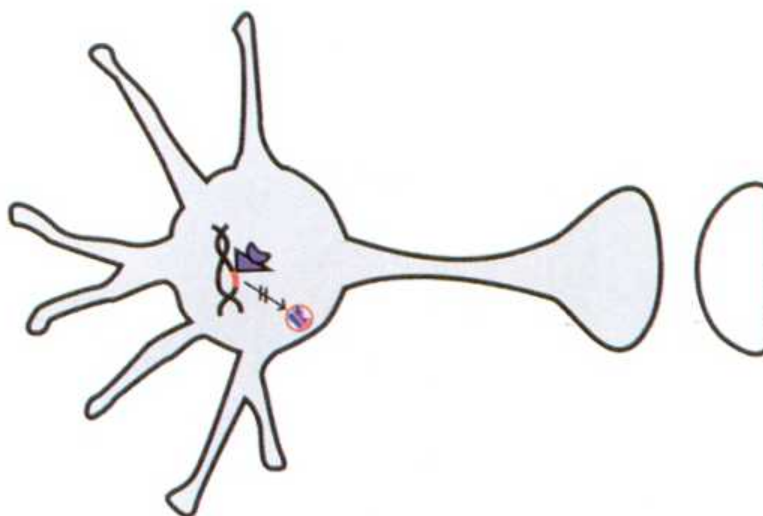


FIG. 1.19. Un *enfoque genético* directo y sumamente teórico de la *terapéutica* de la esquizofrenia se basa en la noción de que, si se pudieran identificar los factores de riesgo latentes en el genoma, quizás los fármacos podrían impedir la expresión de esos genes y, por tanto, que se desencadenara el proceso patológico que lleva a la esquizofrenia.

mente en la secuencia adecuada para causar la evolución de los grupos de síntomas conocidos como esquizofrenia. Será importante determinar exactamente cómo participan esos productos génicos en la mediación de los síntomas de la esquizofrenia, puesto que sólo entonces se podría encontrar una base bioquímica lógica para impedir o interrumpir esas anomalías interfiriendo en la transcripción génica, por ejemplo (fig. 1.19), bloqueando la acción de los productos génicos no deseados, o sustituyéndola por la acción de los productos génicos ausentes. No es probable que esto resulte sencillo, puesto que podría revelarse necesario utilizar múltiples fármacos simultáneos actuando para compensar cada anomalía genética, y los tratamientos basados en este enfoque no parecen ser inminentes.

1.5. Hipótesis neurodegenerativa de la esquizofrenia

La presencia de anomalías tanto funcionales como estructurales mostrada en los estudios de neuroimagen del cerebro de pacientes esquizofrénicos sugiere que durante la evolución de la enfermedad puede existir un proceso neurodegenerativo con pérdida progresiva de función neuronal. Asimismo, el carácter progresivo de la evolución de la esquizofrenia sugiere también la posibilidad de una afección neurodegenerativa (fig. 1.20). Dicha evolución de la enfermedad no es coherente con la posibilidad de que ésta sea simplemente el resultado de un proceso patológico estático y previamente completado.

La esquizofrenia progresa desde un estado en gran medida asintomático anterior a la adolescencia (etapa I en la fig. 1.20) a un estado prodromal de «excentricidad» e inicio de síntomas negativos sutiles alrededor de los veinte

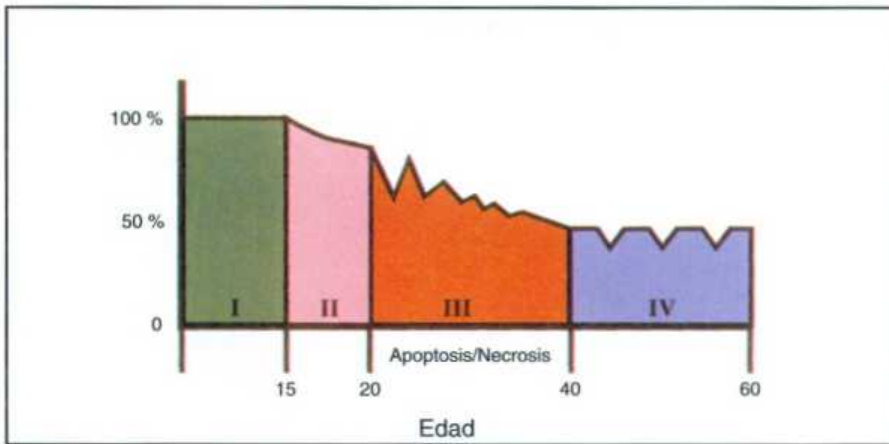


FIG. 1.20. Aquí se representan las *etapas de la esquizofrenia* a lo largo de una vida. En las primeras etapas de la vida el paciente funciona al 100 %, y es prácticamente asintomático (etapa I). Sin embargo, durante una fase prodromal (etapa II) que se inicia en la adolescencia puede haber conductas extrañas y síntomas negativos sutiles. La fase aguda de la enfermedad suele anunciarse bastante dramáticamente alrededor de los veinte años (etapa III), con síntomas positivos, remisiones y recaídas, pero sin recuperar nunca del todo los niveles previos de funcionamiento. Este suele ser un estado caótico de la enfermedad, con una evolución descendente progresiva. La fase final de la enfermedad (etapa IV) puede iniciarse entre los cuarenta y los cincuenta años, o más tarde, con síntomas negativos y cognitivos prominentes y algunos altibajos durante su evolución, aunque, a menudo, con más de una etapa de agotamiento caracterizada por una incapacidad constante. No tiene por qué haber una evolución descendente constante e inexorable, pero durante esta etapa el paciente puede volverse progresivamente resistente al tratamiento con medicaciones antipsicóticas.

años de edad (etapa II en la fig. 1.20). La fase activa de la enfermedad se inicia y continúa entre los veinte y los cuarenta años con síntomas positivos destructivos, caracterizados por una evolución con altibajos cuando hay tratamiento, por las recaídas, y porque el paciente ya no recupera del todo el mismo nivel de funcionamiento tras las recaídas o exacerbaciones agudas (etapa III en la fig. 1.20). Finalmente, la enfermedad puede alcanzar un nivel en gran parte estable de funcionamiento social pobre con síntomas negativos y cognitivos prominentes, con algunos altibajos, pero con un considerable descenso del nivel de funcionamiento basal, lo que sugiere una fase más estática de la enfermedad que a veces se denomina «agotamiento», entre los cuarenta y cincuenta años, o más tarde (etapa IV en la fig. 1.20).

El hecho de que la respuesta de un paciente esquizofrénico a un tratamiento antipsicótico pueda cambiar (y disminuir) con la evolución de la enfermedad sugiere también un proceso neurodegenerativo en curso de algún tipo. Así, por ejemplo, el tiempo que necesita un paciente esquizofrénico para experimentar una remisión se incrementa con cada nueva recaída psicótica. Un paciente puede responder menos a un tratamiento antipsicótico durante sucesi-

vos episodios o exacerbaciones, de forma que quedan síntomas residuales al mismo tiempo que se reducen las capacidades funcionales del paciente. Este desarrollo de resistencia al tratamiento durante los sucesivos episodios de la enfermedad sugiere que la «psicosis es peligrosa para el cerebro». Parece posible, pues, que en los pacientes que reciben un tratamiento continuo temprano y eficaz se puede evitar el progreso de la enfermedad o, al menos, el desarrollo de resistencia al tratamiento.

1.5.1. Excitotoxicidad

Una importante idea propuesta para explicar el curso descendente de la esquizofrenia y el desarrollo de resistencia al tratamiento es la de que en la esquizofrenia los acontecimientos neurodegenerativos pueden estar mediados por un tipo de acción excesiva del neurotransmisor glutamato que ha pasado a conocerse como *excitotoxicidad*. La hipótesis excitotóxica de la esquizofrenia propone que las neuronas degeneran debido a la excesiva neurotransmisión excitadora en las neuronas glutamatérgicas. Este proceso de la excitotoxicidad, no sólo constituye una hipótesis para explicar la neurodegeneración en la esquizofrenia, sino que también se ha propuesto como explicación para la neurodegeneración en diversas patologías neurológicas y psiquiátricas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica (o enfermedad de Lou Gehrig), e incluso la apoplejía.

Para poder comprender la hipótesis de la excitación excesiva de las neuronas por el glutamato es necesario comprender primero la neurotransmisión glutamatérgica.

1.5.2. Neurotransmisión Glutamatérgica

Síntesis del glutamato. El aminoácido glutamato, o ácido glutámico, es un neurotransmisor, aunque su función predominante es la de servir como aminoácido esencial en la biosíntesis de proteínas. Cuando funciona como neurotransmisor, se sintetiza a partir de la glutamina (fig. 1.21), que se convierte en glutamato por la acción de un enzima mitocondrial llamado *glutaminasa*. Después se almacena en las vesículas sinápticas para su posterior liberación durante la neurotransmisión. La propia glutamina se puede obtener de las células gliales adyacentes a las neuronas. Las células gliales contribuyen a sustentar a las neuronas tanto estructural como metabólicamente. En el caso de las neuronas del glutamato, la glia cercana puede proporcionar glutamina para la síntesis del neurotransmisor glutamato. En este caso, el glutamato procedente de las reservas metabólicas de la glía se convierte en glutamato para su uso como neurotransmisor. Ello se lleva a cabo primero convirtiendo el glutamato en glutamina en la célula glial a través del enzima glutamín-sintetasa.

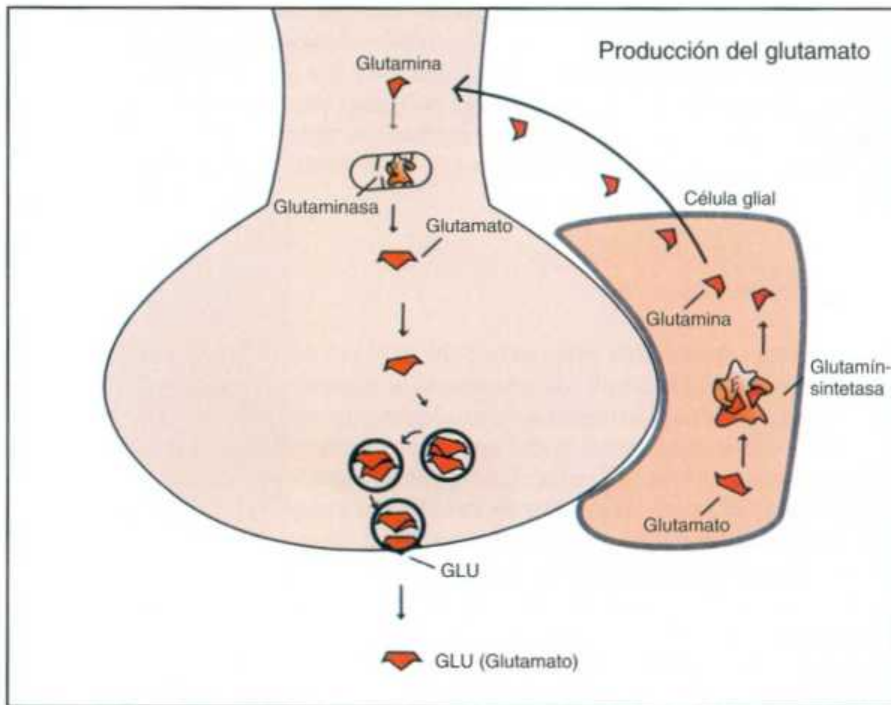


FIG. 1.21. *Producción (síntesis) del glutamato.* El glutamato o ácido glutámico (*glu*) es un neurotransmisor y es también un aminoácido. Su función predominante no es la de actuar como neurotransmisor, sino como aminoácido esencial en la síntesis de proteínas. Cuando funciona como neurotransmisor, se sintetiza a partir de la *glutamina*, que se convierte en glutamato por la acción de un enzima presente en la mitocondria llamado *glutaminasa*. Después se almacena en las vesículas sinápticas para su posterior liberación durante la neurotransmisión. La propia glutamina se puede obtener de las células gliales adyacentes a las neuronas. Las células gliales contribuyen a sustentar a las neuronas tanto estructural como metabólicamente. En el caso de las neuronas del glutamato, la glía cercana puede proporcionar glutamina para la síntesis del glutamato neurotransmisor. En este caso, el glutamato procedente de las reservas metabólicas de la glía se convierte en glutamato para su uso como neurotransmisor. Ello se lleva a cabo primero convirtiendo el glutamato en glutamina en la célula glial a través del enzima *glutamin-sintetasa*. Entonces la glutamina se transporta hacia la neurona para su conversión en glutamato que se utilizará como neurotransmisor.

Entonces la glutamina se transporta hacia la neurona para su conversión en glutamato que se utilizará como neurotransmisor (fig. 1.21).

Eliminación del glutamato. Las acciones del glutamato no se detienen debido a una destrucción enzimática, como ocurre en otros sistemas neurotransmisores, sino mediante su eliminación por medio de dos bombas de transporte. La primera de estas bombas es un transportador presináptico de glutamato, que fun-

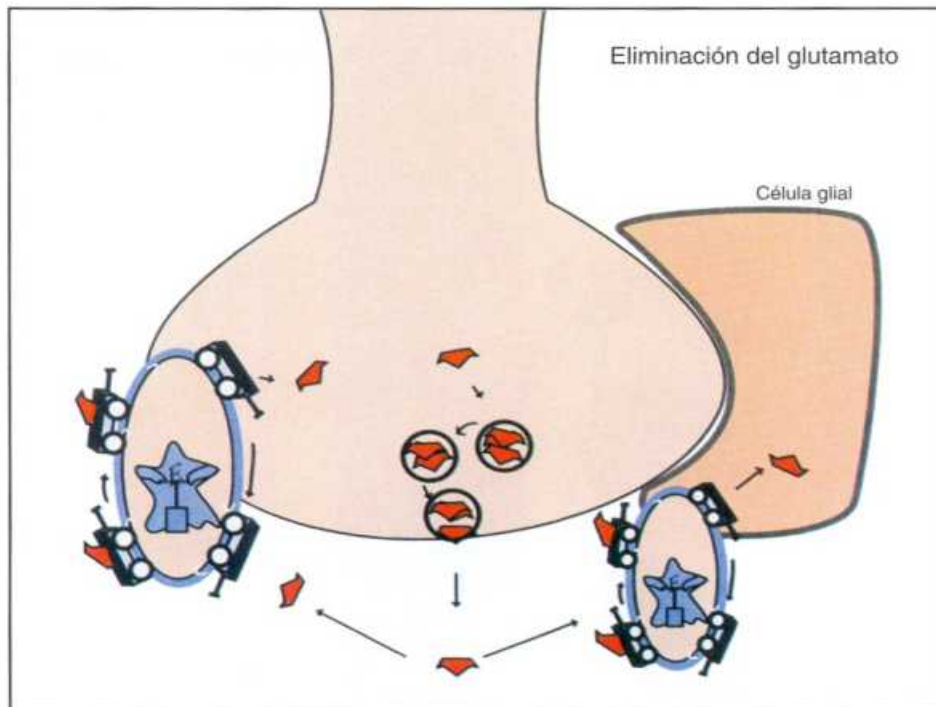


FIG. 1.22. *Eliminación del glutamato*. Las acciones del glutamato no se detienen debido a una destrucción enzimática, como ocurre en otros sistemas neurotransmisores, sino mediante su eliminación por medio de dos bombas de transporte. La primera de estas bombas es un transportador presináptico de glutamato, que funciona como todos los demás transportadores de neurotransmisores ya comentados para los sistemas neurotransmisores monoaminérgicos, como los de dopamina, norepinefrina y serotonina. La segunda bomba de transporte, localizada en la glía cercana, elimina el glutamato de la sinapsis y termina con sus acciones en este lugar.

ciona como todos los demás transportadores de neurotransmisores ya comentados para los sistemas neurotransmisores monoaminérgicos, como los de dopamina, norepinefrina y serotonina. La segunda bomba de transporte, localizada en la glía cercana, elimina el glutamato de la sinapsis y termina con sus acciones en este lugar. La eliminación del glutamato se resume en la figura 1.22.

Receptores de glutamato. Existen varios tipos de receptores de glutamato (fig. 1.23), incluyendo el N-metil-D-aspartato (NMDA), el ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazolpropiónico (AMPA) y el kainato, denominados todos ellos a partir de los agonistas a los que se ligan selectivamente. Otro tipo de receptor de glutamato es el receptor metabotrópico de glutamato, que puede mediar señales eléctricas de larga duración en el cerebro a través de un proceso

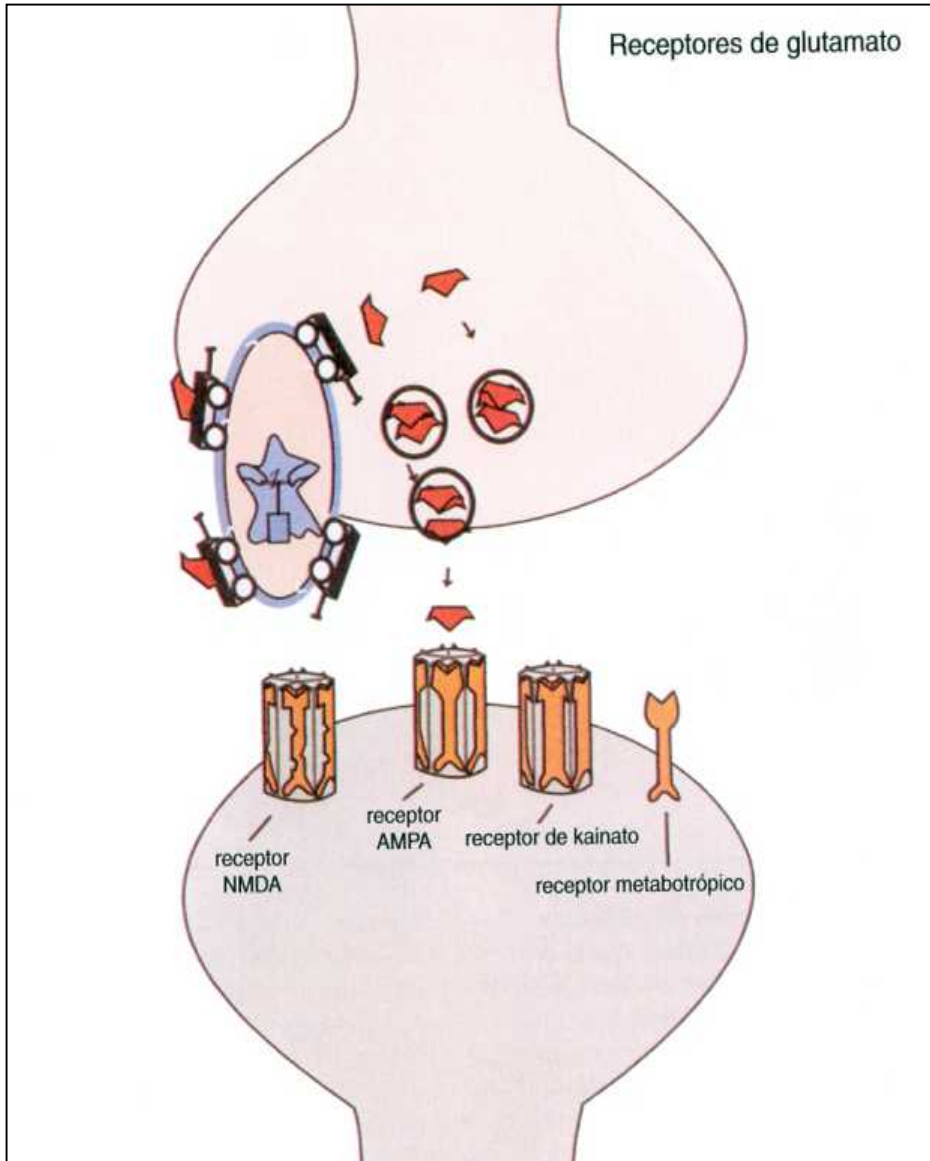


FIG. 1.23. *Receptores de glutamato*. Existen varios tipos de receptores de glutamato, incluyendo tres que están vinculados a los canales iónicos: el N-metil-D-aspartato (NMDA), el ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazolpropiónico (AMPA) y el *kainato*, denominados todos ellos a partir de los agonistas a los que se ligan selectivamente. Otro tipo de receptor de glutamato es el receptor *metabotrópico* de glutamato, que es un receptor vinculado a la proteína G y que puede mediar señales eléctricas de larga duración en el cerebro a través de un proceso denominado potenciación a largo plazo, que parece desempeñar un papel clave en las funciones de la memoria.

denominado *potenciación a largo plazo*, que parece desempeñar un papel clave en las funciones de la memoria.

Probablemente los tres subtipos de receptores de glutamato NMDA, AMPA y kainato se encuentran unidos a un canal iónico. Sin embargo, el receptor metabotrópico de glutamato pertenece a la superfamilia de receptores ligados a la proteína G. El funcionamiento específico de los distintos subtipos de receptores de glutamato es objeto de un intenso debate. Aquí, en nuestro análisis de la excitotoxicidad, destacaremos las funciones de los receptores NMDA. Al igual que el complejo receptor GABA-benzodiazepinas, el complejo glutamato NMDA - canal de calcio cuenta también con múltiples receptores alrededor del canal iónico, que actúan conjuntamente como moduladores alostéricos (fig. 1.24). Un sitio modulador es para el neurotransmisor glicina; otro es para las poliaminas, y otro es para el zinc (fig. 1.24). El ion magnesio puede bloquear el canal de calcio en otro sitio modulador más, que presumiblemente se halla dentro del canal iónico o cercano a él. Otro sitio modulador inhibitor, situado dentro del canal iónico, recibe a veces el nombre de sitio PCP, dado que el agente psicotomimético fenciclidina (PCP) se une a este sitio (fig. 1.24). Dado que la PCP induce un estado psicótico que tiene algunas semejanzas con la esquizofrenia, es posible que en la esquizofrenia dichos síntomas psicóticos estén modulados por una disfunción en el subtipo NMDA del receptor de glutamato.

Los antagonistas de alguno de los diversos sitios moduladores que rodean al complejo NMDA - canal de calcio podrían limitar el flujo de calcio y cerrar el canal, y, en consecuencia, podrían ser candidatos a agentes neuroprotectores. Estos antagonistas se están desarrollando y poniendo a prueba en varios trastornos que teóricamente podrían estar mediados por un mecanismo excitotóxico, como la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer.

La excitotoxicidad y el sistema glutamatérgico en enfermedades neurodegenerativas como la esquizofrenia. Se cree que el subtipo NMDA de receptor de glutamato media en la neurotransmisión excitadora normal (fig. 1.25), así como en la excitotoxicidad neurodegenerativa en el espectro de excitación del glutamato representado en la figura 1.26. La excitotoxicidad podría mediar en la vía final común de algunos trastornos neurológicos y psiquiátricos caracterizados por una evolución neurodegenerativa. La idea básica es que el proceso normal de neurotransmisión excitadora se desboca. En lugar de darse una neurotransmisión excitadora normal, las cosas se descontrolan y la neurona es literalmente excitada hasta la muerte (fig. 1.26). Se cree que el mecanismo excitotóxico se inicia con un proceso patológico que a la larga desencadena una actividad glutamatérgica temeraria (fig. 1.27). Esto podría causar una peligrosa apertura del canal de calcio debido a que, si entra demasiado calcio en la célula a través de los canales abiertos, éste envenenaría la célula activando los enzimas intracelulares (fig. 1.28) que forman radicales libres potencialmente peligrosos (fig. 1.29). A la larga, un exceso de radicales libres inundaría a la célula de acciones tóxicas

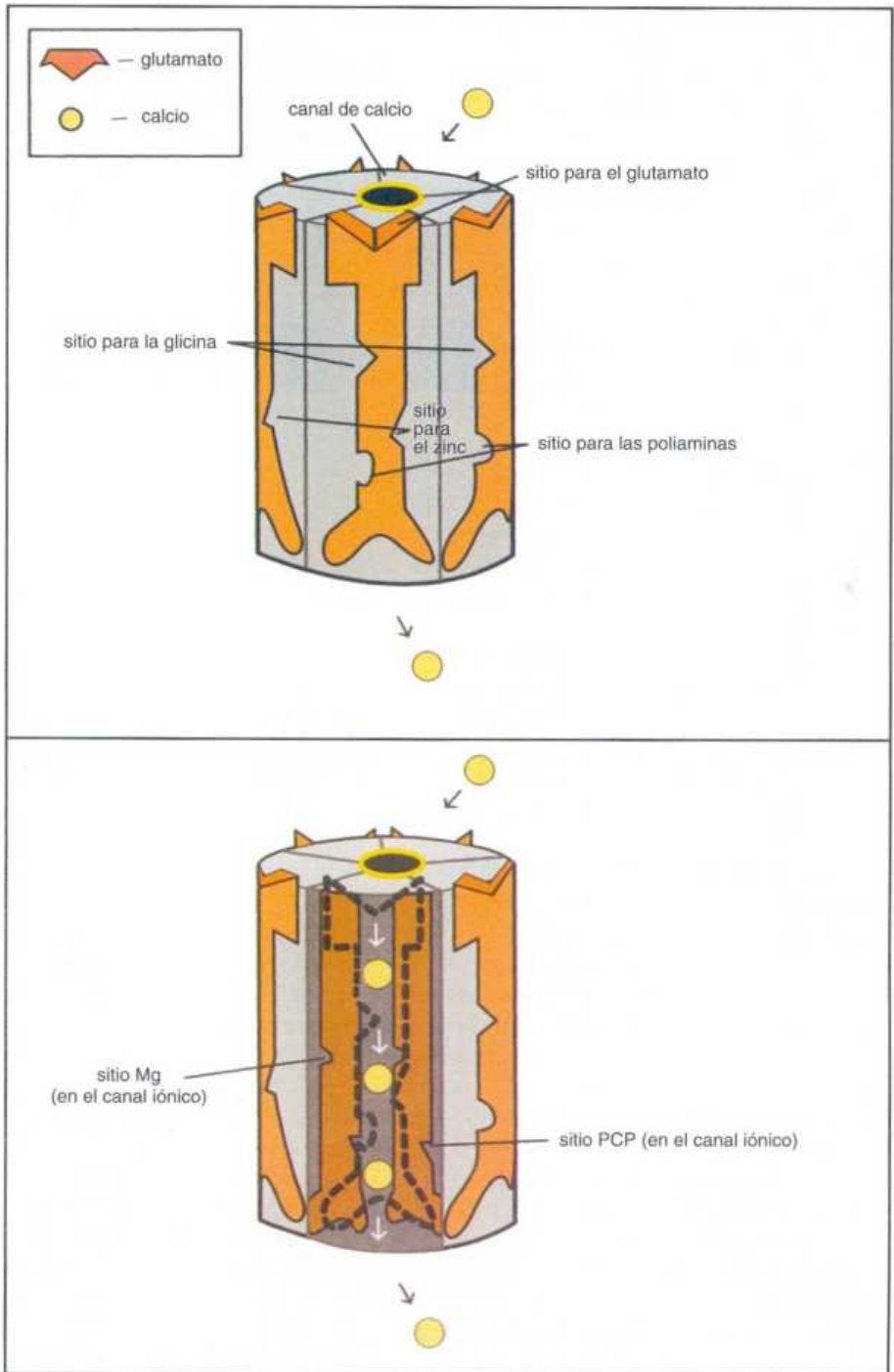


FIG. 1.24. *Cinco sitios moduladores en el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA)*. El complejo glutamato NMDA - canal de calcio posee múltiples receptores dentro y alrededor que actúan conjuntamente como *moduladores alostéricos*. Tres de estos sitios moduladores están localizados alrededor del receptor NMDA. Un sitio modulador es para el neurotransmisor *glicina*; otro es para las *poliaminas*, y otro es para el *zinc*. Dos de los sitios moduladores están localizados dentro o cerca del propio canal iónico. El ion *magnesio* puede bloquear el canal de calcio en uno de esos sitios moduladores, que supuestamente se halla dentro del canal iónico o cerca de él. El otro sitio modulador inhibitor, situado dentro del canal iónico, recibe a veces el nombre de *sitio PCP*, dado que el agente psicotomimético fenciclidina (PCP) se une a este sitio.

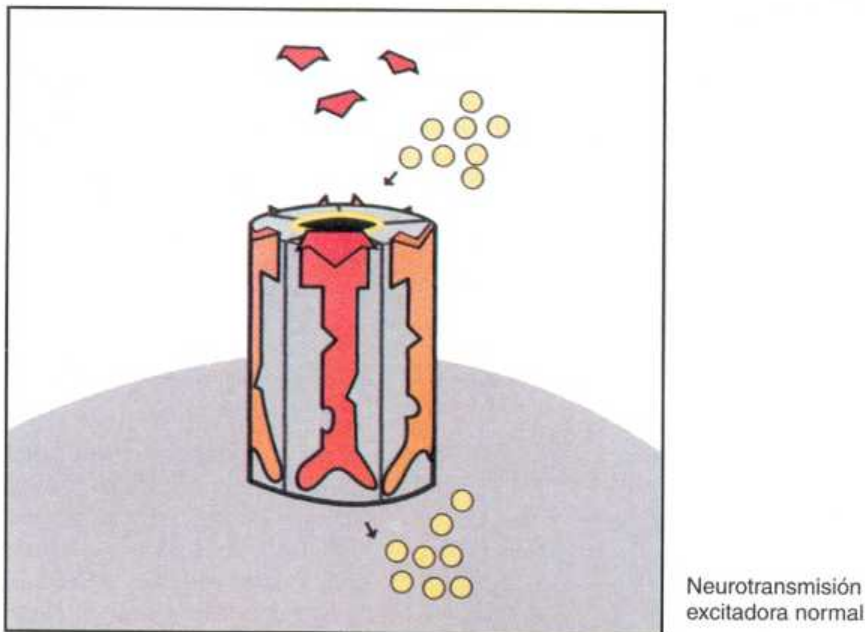


FIG. 1.25. Aquí se representa la *neurotransmisión excitadora normal* en el tipo de receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA). El receptor NMDA es un *canal iónico de acceso controlado por ligando*. Este canal iónico de transmisión rápida es un canal de calcio excitador. La ocupación de los receptores NMDA por el glutamato hace que los canales de calcio se abran y la neurona se excite para la neurotransmisión.

en las membranas y orgánulos celulares (fig. 1.30), matando finalmente a la célula.

Una forma limitada de excitotoxicidad puede ser útil como mecanismo de «poda» para el mantenimiento normal del árbol dendrítico, librándose de la «madera muerta» cerebral como haría un buen jardinero; sin embargo, teóricamente la excitotoxicidad en exceso causa diversas formas de neurodegeneración, que van desde afecciones neurodegenerativas lentas e implacables como la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer hasta una muerte neuronal repentina y catastrófica como en la apoplejía (fig. 1.26).

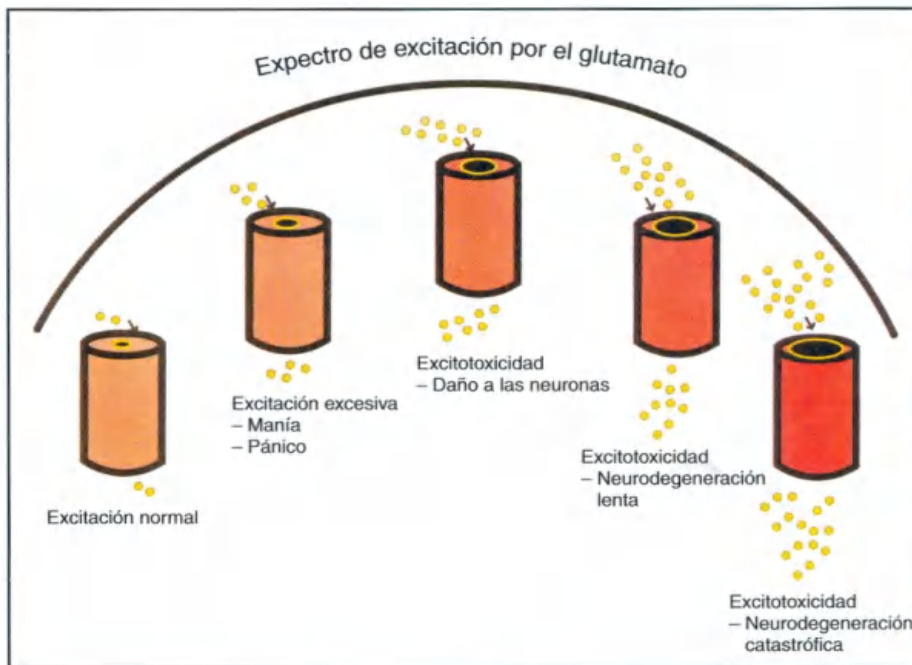


FIG. 1.26. *Neuroprotección, excitotoxicidad y sistema glutamatérgico en los trastornos degenerativos.* Una estrategia de investigación primordial para el descubrimiento de nuevas terapias en la enfermedad de Alzheimer se centra en el sistema glutamatérgico, el cual podría mediar en la neurodegeneración progresiva por un mecanismo excitotóxico. Dicho mecanismo excitotóxico puede tener un papel en varias enfermedades neurodegenerativas más, como la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica e incluso la apoplejía. El *espectro de excitación por el glutamato* abarca: la *neurotransmisión normal*; la neurotransmisión excesiva, que causa síntomas patológicos como la *manía* o el *pánico*; la excitotoxicidad, que ocasiona *daños menores a las dendritas*; la *excitotoxicidad lenta y progresiva*, que da lugar a una neurodegeneración neuronal como la de la enfermedad de Alzheimer; y la *excitotoxicidad repentina y catastrófica*, que produce neurodegeneración, como en la apoplejía.

1.6. Métodos terapéuticos experimentales

1.6.1. Bloqueo De La Neurodegeneración Y De La Apoptosis: Antagonistas Del Glutamato, «Barrenderos» De Radicales Libres E Inhibidores De La Caspasa

Se están desarrollando varios métodos terapéuticos basados en el glutamato, la excitotoxicidad y los radicales libres. Es posible que los antagonistas del glutamato, especialmente los antagonistas del NMDA, además de varios antagonistas de otros sitios alostéricos en el receptor de NMDA, como el sitio

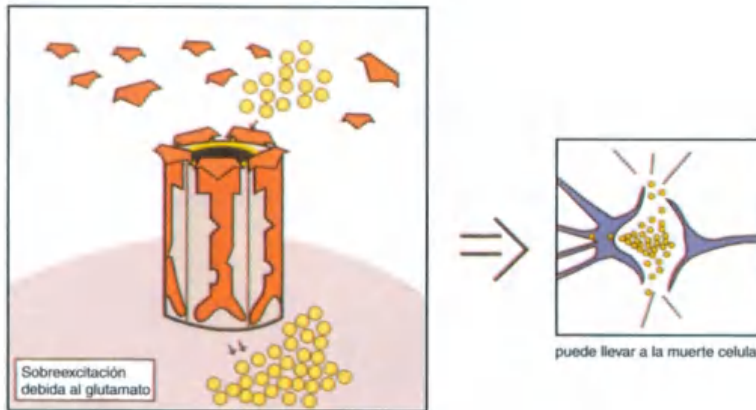


FIG. 1.27. *Acontecimientos celulares que tienen lugar durante la excitotoxicidad (parte 1)*. La excitotoxicidad constituye actualmente una importante hipótesis para explicar un mecanismo neuropatológico que podría mediar en la vía final común de cierto número de trastornos neurológicos y psiquiátricos caracterizados por una evolución neurodegenerativa. La idea básica es que el proceso normal de neurotransmisión excitadora se desboca, y en lugar de darse una neurotransmisión excitadora normal, las cosas se descontrolan y la neurona es literalmente excitada hasta la muerte. Se cree que el mecanismo excitotóxico se inicia con un proceso patológico que desencadena una excesiva actividad glutamatérgica. Esto causa una excesiva apertura del canal de calcio, aquí representado, iniciándose el proceso de envenenamiento de la célula al permitir que entre demasiado calcio en ella.

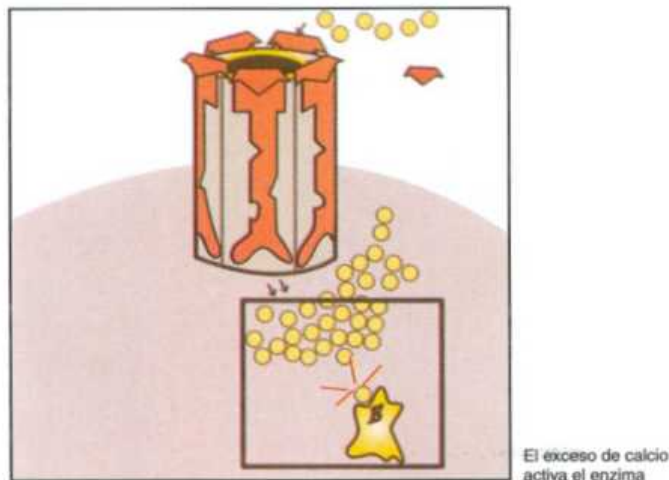


FIG. 1.28. *Acontecimientos celulares que tienen lugar durante la excitotoxicidad (parte 2)*. El medio interno de una neurona es muy sensible al calcio, ya que un pequeño aumento en la concentración de calcio alterará todos los tipos de actividad enzimática, así como la excitabilidad de la membrana neuronal. Si los niveles de calcio se elevan demasiado, empezarán a activar enzimas que pueden ser peligrosas para la célula debido a su capacidad para desencadenar una cascada de acontecimientos químicos destructivos.

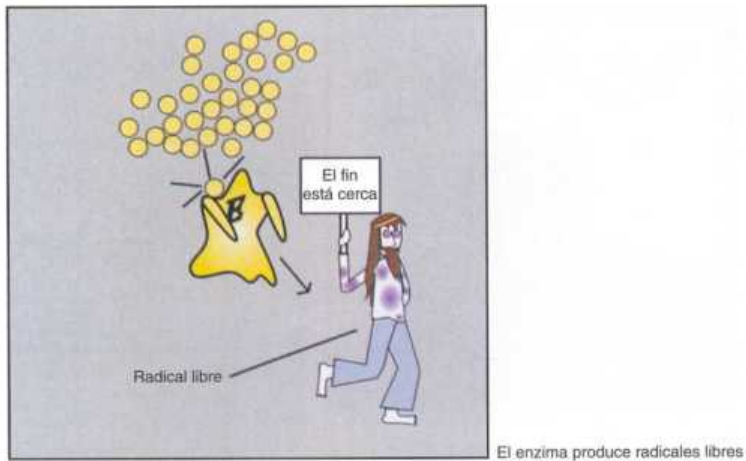


FIG. 1.29. *Acontecimientos celulares que tienen lugar durante la excitotoxicidad (parte 3).* Una vez que el exceso de glutamato ha hecho que entre demasiado calcio en la neurona y el calcio ha activado enzimas peligrosos, dichos enzimas pasan a producir molestos radicales libres. Los radicales libres son sustancias químicas capaces de destruir otros componentes celulares, como los orgánulos y las membranas, mediante reacciones químicas destructivas.

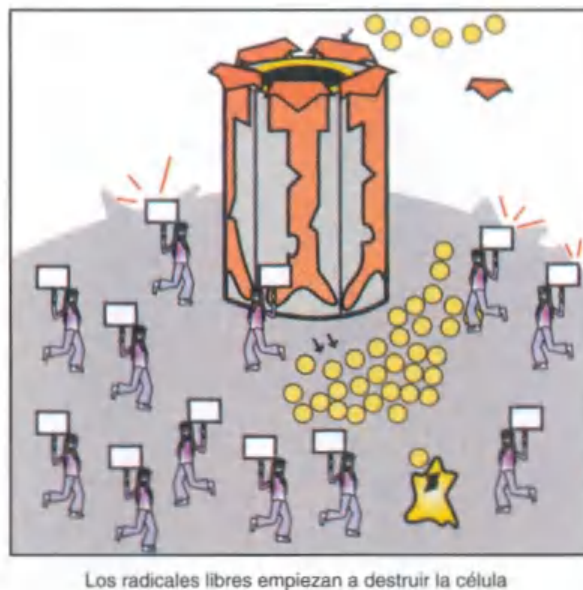
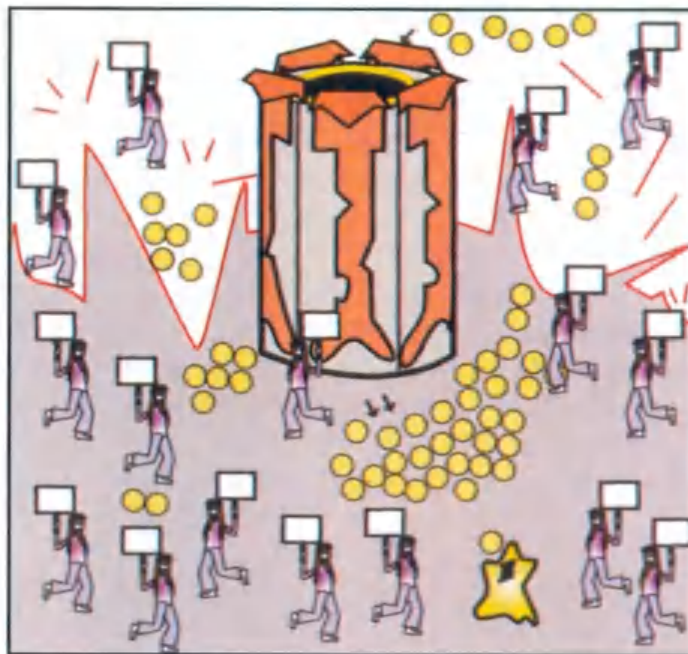


FIG. 1.30. *Acontecimientos celulares que tienen lugar durante la excitotoxicidad (parte 4).* A medida que el calcio se acumula en la célula y los enzimas producen más y más radicales libres, éstos empiezan a destruir partes de la célula de forma indiscriminada, especialmente sus membranas neuronal y nuclear, y orgánulos fundamentales como las mitocondrias productoras de energía.

de la glicina, puedan ser neuroprotectores (fig. 1.32). Estos compuestos se han probado en modelos animales y están en fase de desarrollo para afecciones humanas que van desde la apoplejía hasta la esquizofrenia pasando por la enfermedad de Alzheimer. Se están desarrollando algunos fármacos que actúan como «barrenderos» de radicales libres, es decir, que tienen la propiedad química de absorber y neutralizar los radicales libres tóxicos, como una esponja química, y eliminarlos (fig. 1.33). Uno de estos «barrenderos» débiles, que ya se ha evaluado en la enfermedad de Parkinson y en la discinesia tardía, es la vitamina E. Un conjunto más poderoso de agentes son los lazaroides (denominados así por sus supuestas propiedades consistentes en rescatar de la muerte, como a Lázaro, a las neuronas que degeneran). Otro método terapéutico tiene que ver con el bloqueo del sistema enzimático que posiblemente sea necesario para que se produzca la apoptosis, a saber, los enzimas caspasa.

1.6.2. Tratamiento Presintomático

Una idea que está adquiriendo cada vez mayor interés y que está generando debate es la posibilidad de intervenir en una fase temprana de la evolución de la esquizofrenia mediante un tratamiento con agentes antipsicóticos atípicos durante la fase prodromal anterior al inicio de los síntomas psicóticos activos (véase fig. 1.20, etapa II). Esta estrategia está provocando debate, e incluso polémica, ya que no hay ninguna garantía de que una intervención temprana vaya a producir una mejora en los resultados, especialmente teniendo en cuenta que en este punto de la enfermedad el diagnóstico de la esquizofrenia no es muy preciso. Sin embargo, dado que teóricamente es posible que la propia psicosis sea perjudicial para el cerebro como resultado de la destrucción neuronal excitotóxica durante la psicosis aguda, existe la interesante posibilidad de que se pudiera abortar la enfermedad y modificar su evolución natural por medio de una intervención temprana. Parece evidente que la psicosis no es buena para el cerebro, como demuestran los datos procedentes de diversos estudios que revelan que en los pacientes que están enfermos durante un período más corto antes de iniciar el tratamiento con fármacos antipsicóticos la probabilidad de que respondan a ellos es mayor que en aquellos otros en los que la duración de los síntomas previos al tratamiento es más larga. Esto sugiere que la fase activa de la esquizofrenia puede reflejar un proceso mórbido que se iniciaría en una fase tan temprana como es la etapa prodromal/presintomática, y que, si se le deja persistir, puede deteriorar la capacidad del paciente para responder al tratamiento cuando éste finalmente se instituye. Algunos investigadores incluso están ampliando estas ideas, interviniendo en parientes de primer grado, relativamente asintomáticos, de personas en cuyas familias hay numerosos pacientes esquizofrénicos. Si será posible, o no, modificar o abortar alguna vez la evolución de la esquizofrenia constituye una emocionante, aunque compleja, cuestión metodológica propia de la investigación futura.



Finalmente, los radicales libres destruyen la célula

FIG. 1.31. *Acontecimientos celulares que tienen lugar durante la excitotoxicidad (parte 5)*. A la larga el daño es tan grande que los radicales libres destruyen prácticamente toda la neurona.

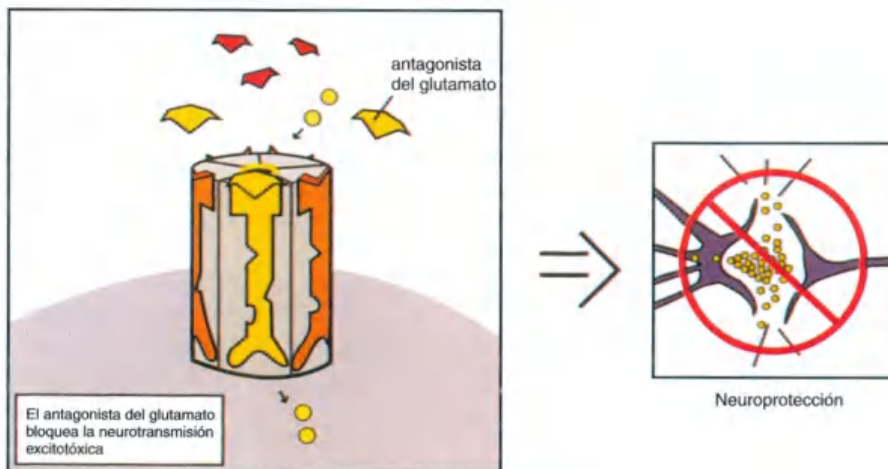


FIG. 1.32. Antagonistas del glutamato. Los *antagonistas del glutamato* en el sitio agonista NMDA pueden bloquear la neurotransmisión excitotóxica y ejercer acciones neuroprotectoras. Dichos fármacos detienen la entrada excesiva de calcio y sus consecuencias. Estos agentes están en fase de evaluación experimental para varios trastornos neurodegenerativos y para la apoplejía.

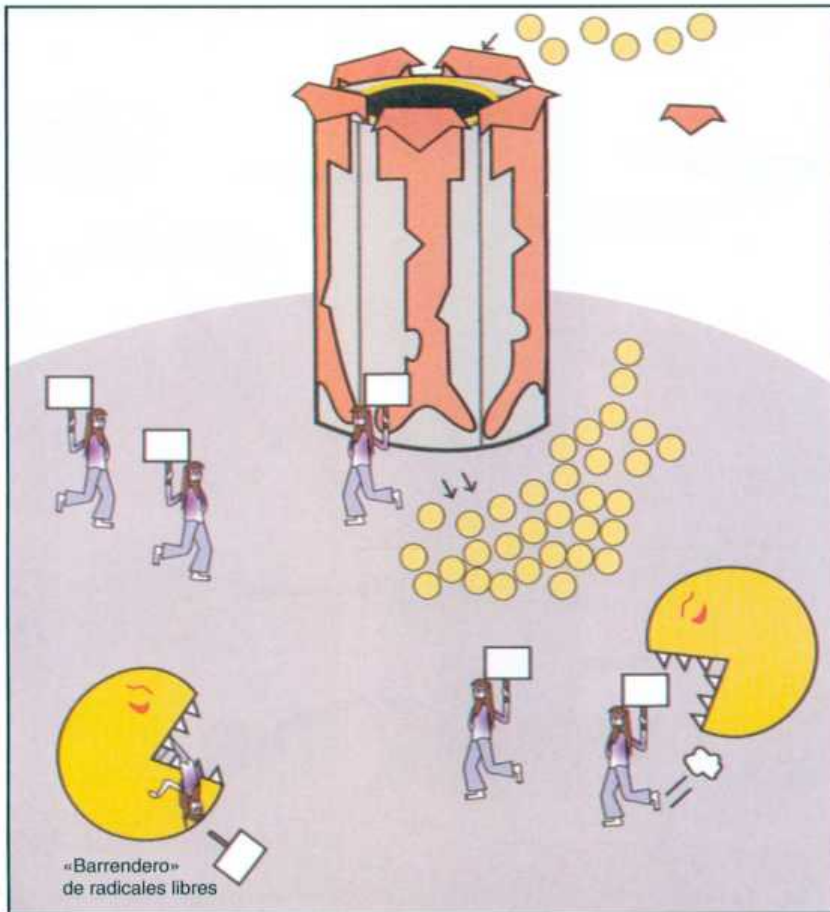


FIG. 1.33. Los *radicales libres* se generan en el proceso neurodegenerativo de la excitotoxicidad. Un fármaco que actúe como «*barrendero*» de radicales libres, absorbiendo los radicales libres tóxicos como una esponja química y eliminándolos, será neuroprotector. La vitamina E es un «barrendero» débil. También se están evaluando otros «barrenderos» de radicales libres, como los «*lazaroides*» (denominados así por sus supuestas propiedades consistentes en rescatar de la muerte, como a Lázaro, a las neuronas que degeneran).

1.7. Hipótesis mixta neuroevolutiva/neurodegenerativa

Posiblemente es difícil imaginar un proceso puramente neuroevolutivo que se complete en una etapa temprana de la vida, que resulte totalmente asintomático hasta que se inicia el proceso de la enfermedad y que genere una evolución descendente y una sintomatología con altibajos. Puede ser, pues, que la esquizofrenia sea un proceso degenerativo superpuesto a una anomalía neuroevolutiva (fig. 1.34). Entre las neuronas que se consideran posibles lugares de

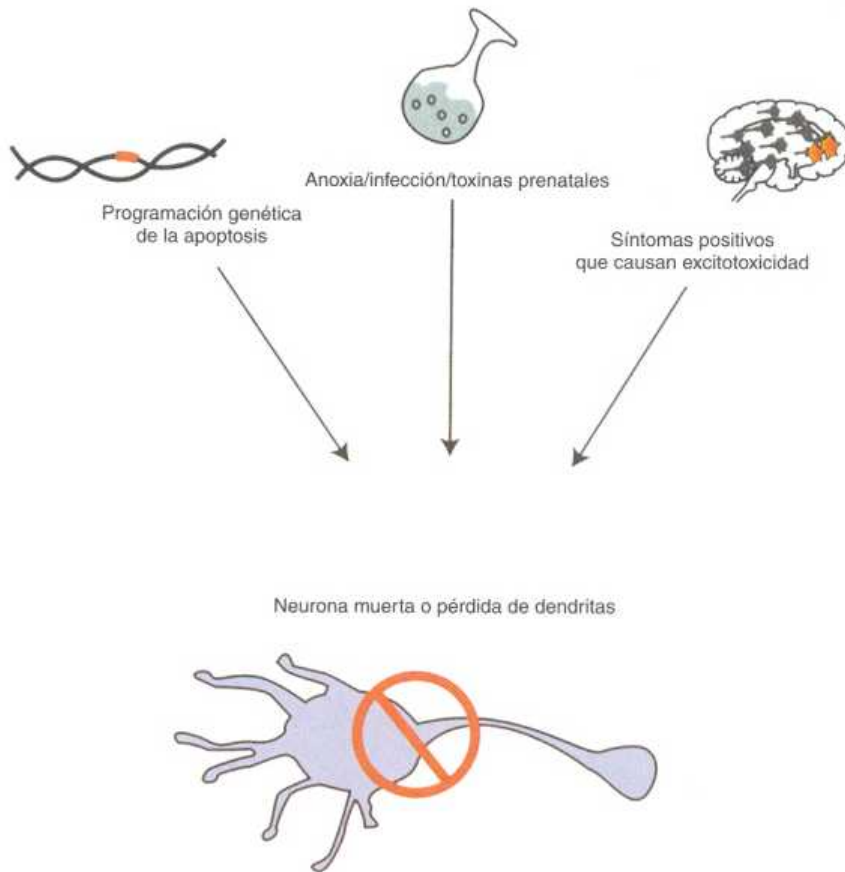


FIG. 1.34. Las *causas neurodegenerativas de la esquizofrenia* pueden llevar a una vía final común, o bien de muerte neuronal, o bien, posiblemente, de destrucción de sinapsis y de los axones y dendritas de dichas sinapsis. Las causas pueden abarcar: la programación genética predeterminada de la destrucción neuronal o sináptica; daños fetales, como anoxia, infección, toxinas o inanición en la madre; y, quizás, un efecto destructivo de los propios síntomas positivos en las sinapsis y las neuronas a través de la excitotoxicidad mediada por el glutamato.

degeneración se incluyen las proyecciones dopaminérgicas a la corteza y las proyecciones glutamatérgicas que vuelven de la corteza a las estructuras subcorticales. Incluso es posible que se dé la excitotoxicidad en dichas estructuras cuando se producen los síntomas positivos durante las recaídas psicóticas.

1.8. Resumen

En este capítulo se ha dado una descripción clínica de la psicosis, haciendo especial hincapié en la enfermedad psicótica de la esquizofrenia. Hemos explicado la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia, que constituye

la principal hipótesis para explicar el mecanismo de los síntomas positivos de la psicosis (delirios y alucinaciones).

Se han descrito las cuatro principales vías dopaminérgicas del cerebro: el sistema dopaminérgico mesolímbico, que puede mediar en los síntomas positivos de la psicosis; el sistema mesocortical, que puede mediar en los síntomas negativos y en los síntomas cognitivos de la psicosis; el sistema nigroestriado, que media en los trastornos motores extrapiramidales como la enfermedad de Parkinson y la discinesia tardía, y el sistema tuberoinfundibular, que controla los niveles de prolactina en plasma.

Asimismo, hemos desarrollado las principales hipótesis neuroevolutiva y neurodegenerativa de la esquizofrenia, y hemos explicado la neurotransmisión glutamatérgica y el fenómeno de la excitotoxicidad.

Recuperado por:
Roberto C. Ramos Cuzque

AGENTES ANTIPSICÓTICOS 2

- 2.1. Fármacos antipsicóticos convencionales.
 - 2.1.1. El bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 como mecanismo de acción de los antipsicóticos convencionales.
 - 2.1.2. El dilema del bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 en las cuatro vías dopaminérgicas.
 - 2.1.3. Riesgos y beneficios del tratamiento a largo plazo con antipsicóticos convencionales.
 - 2.1.4. Propiedades bloqueantes colinérgicas muscarínicas de los antipsicóticos convencionales.
 - 2.1.5. Otras propiedades farmacológicas de los agentes antipsicóticos convencionales.
- 2.2. Fármacos antipsicóticos atípicos: el antagonismo serotoninérgico-dopaminérgico y lo que varios fármacos antipsicóticos tienen en común.
 - 2.2.1. El antagonismo serotoninérgico-dopaminérgico y el control serotoninérgico de la liberación de dopamina en las cuatro vías dopaminérgicas clave.
 - 2.2.2. Interacciones serotonina-dopamina en la vía nigroes triada.
 - 2.2.3. La vía nigroestriada y la farmacología de síntomas extrapiramidales reducidos.
 - 2.2.4. La vía mesocortical y la farmacología de mejora de los síntomas negativos.
 - 2.2.5. La vía tuberoinfundibular y la farmacología de reducción de la hiperprolactinemia.
 - 2.2.6. La vía mesolímbica y la farmacología de mejora de los síntomas positivos.
 - 2.2.7. Resumen de las acciones de los antipsicóticos atípicos como clase.
- 2.3. Antipsicóticos atípicos: ¿varios fármacos únicos, o una clase integrada por varios fármacos?.
 - 2.3.1. Clozapina.
 - 2.3.2. Risperidona.
 - 2.3.3. Olanzapina.
 - 2.3.4. Quetiapina.
 - 2.3.5. Ziprasidona.

- 2.4. Consideraciones farmacocinéticas sobre los fármacos antipsicóticos atípicos.
 - 2.4.1. Citocromo P450]A2,
 - 2.4.2. Citocromo P4502D6.
 - 2.4.3. Citocromo P4503A4.
- 2.5. Los antipsicóticos atípicos en la práctica clínica.
 - 2.5.1. Uso de los antipsicóticos atípicos para los síntomas positivos de la esquizofrenia y los trastornos relacionados
 - 2.5.2. Uso de los antipsicóticos atípicos para tratar los trastornos del estado de ánimo en la esquizofrenia y los trastornos relacionados.
 - 2.5.3. Uso de los antipsicóticos atípicos para los síntomas cognitivos de la esquizofrenia y los trastornos relacionados.
 - 2.5.4. Uso de los antipsicóticos atípicos para los síntomas negativos de la esquizofrenia.
 - 2.5.5. Uso de los antipsicóticos atípicos para tratar la hostilidad, la agresión y el escaso control de impulsos en la esquizofrenia y los trastornos relacionados.
 - 2.5.6. Polifarmacia antipsicótica y gestión de la resistencia al tratamiento en la esquizofrenia.
- 2.6. Otros antipsicóticos, y antipsicóticos futuros.
 - 2.6.1. El pasado como prólogo de los antipsicóticos futuros
 - 2.6.2. Nuevos mecanismos serotoninérgicos y dopaminérgicos.
 - 2.6.3. Nuevos mecanismos neurotransmisores distintos de la serotonina y la dopamina en las estrategias terapéuticas de la esquizofrenia.
 - 2.6.4. Futuras quimioterapias de combinación para la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.
- 2.7. Resumen.

Este capítulo explorará los diferentes tratamientos farmacológicos de los trastornos psicóticos, con un especial énfasis en la esquizofrenia. Estos tratamientos incluyen no sólo los fármacos antipsicóticos convencionales, sino también los más recientes, que están reemplazando rápidamente a los antiguos agentes convencionales. Asimismo, echaremos un vistazo al futuro de los fármacos actualmente en desarrollo para las psicosis, especialmente la esquizofrenia.

Las características específicas de los tratamientos farmacológicos antipsicóticos diferirán, por supuesto, en función de cuál sea el trastorno psicótico (es decir, esquizofrenia u otro trastorno), y de cómo haya respondido el paciente a los

tratamientos en el pasado. Por desgracia, también las consideraciones económicas constituyen otro factor, ya que los nuevos fármacos resultan bastante caros, si bien, por fortuna, también pueden reducir el coste global del tratamiento. Además, los tratamientos antipsicóticos pueden variar notablemente en lo relativo a cómo el paciente individual responda al fármaco antipsicótico concreto, la dosis, la duración del tratamiento y las combinaciones con medicaciones psicotrópicas adicionales. Se remite al lector a los manuales de referencia y libros de texto estándar para las informaciones relativas a la práctica prescriptiva, tales como las dosis de los fármacos, ya que en este capítulo se hará hincapié en los conceptos farmacológicos básicos de sus mecanismos de acción, y no en cuestiones prácticas como el modo de prescribir dichos fármacos. No obstante, los conceptos farmacológicos aquí desarrollados deberían ayudar al lector a comprender la lógica del uso de los agentes antipsicóticos basándose en sus interacciones con distintos sistemas de neurotransmisores en el sistema nervioso central. A menudo dichas interacciones pueden explicar tanto las acciones terapéuticas como los efectos secundarios de las medicaciones antipsicóticas, y constituyen, por tanto, una información básica muy útil para quienes deben prescribirlas.

2.1. Fármacos antipsicóticos convencionales

Los tratamientos más antiguos para la esquizofrenia y otras enfermedades psicóticas surgieron de observaciones clínicas casuales, antes que del conocimiento científico de las bases neurobiológicas de la psicosis o de los mecanismos de acción de los agentes antipsicóticos eficaces. Así, los primeros fármacos antipsicóticos fueron descubiertos accidentalmente en la década de 1950, cuando se observó por casualidad que un supuesto fármaco antihistamínico (la clorpromacina) presentaba efectos antipsicóticos al probarlo en pacientes esquizofrénicos. En realidad, la clorpromacina tiene una cierta actividad antihistamínica, pero sus acciones terapéuticas en la esquizofrenia no están mediadas por dicha propiedad. Una vez observado que la clorpromacina era un agente antipsicótico eficaz, se probó experimentalmente para descubrir su mecanismo de acción antipsicótica.

Ya en una fase temprana del proceso de prueba se encontró que la clorpromacina y otros agentes antipsicóticos causaban *neuroleptosis*, una extrema lentitud o ausencia de movimientos motores, así como una indiferencia conductual, en los animales experimentales. Los antipsicóticos originarios fueron descubiertos en gran parte debido a su capacidad para producir este efecto en animales experimentales, y, debido a ello, a veces se les denomina neurolépticos. Estos fármacos antipsicóticos originarios (es decir, convencionales) causan también un equivalente humano de la *neuroleptosis*, caracterizado por retardo psicomotor, sosiego emocional e indiferencia afectiva.

2.1.1. El Bloqueo De Los Receptores Dopaminérgicos D2 Como Mecanismo De Acción De Los Antipsicóticos Convencionales

A finales de la década de 1960 y principios de la de 1970 se reconoció ampliamente que la propiedad farmacológica clave de todos los neurolépticos

TABLA 2.1. Agentes antipsicóticos convencionales utilizados para tratarla psicosis y la esquizofrenia en Estados Unidos (nombres genéricos)

Acetofenacina	Molindona
Carfenacina	Perfenacina
Clorpromacina	Pimocida ^a
Clorprotixeno	Piperacetacina
Clozapina	Proclorperacina ^b
Flufenacina	Tioridacina
Haloperidol	Tiotixeno
Loxapina	Trifluoperacina
Mesoridacina	Triflupromacina

a. Aprobada en Estados Unidos para el síndrome de Tourette.

b. Aprobada en Estados Unidos para náuseas y vómitos, además de la psicosis.

con propiedades antipsicóticas era su capacidad para bloquear los receptores dopaminérgicos D2 (fig. 2.1). Esta acción ha resultado ser la responsable no sólo de la eficacia antipsicótica de los fármacos antipsicóticos convencionales, sino también de la mayoría de sus efectos secundarios indeseables, incluyendo la neurolepsia.

Las acciones terapéuticas de los fármacos antipsicóticos convencionales se deben al bloqueo de los receptores D2 específicamente en la vía dopaminérgica mesolímbica (fig. 2.2). Esto tiene el efecto de reducir la hiperactividad en esta vía, que, según se cree, causa los síntomas positivos de la psicosis, como

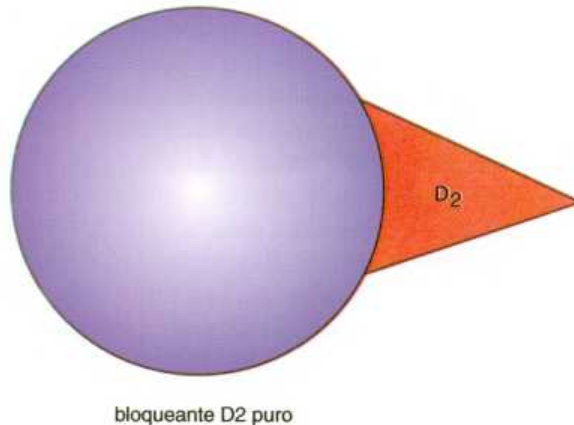


FIG. 2.1. Este icono representa el concepto de una acción farmacológica única, a saber, el antagonismo del receptor dopaminérgico D2. Aunque los fármacos actuales poseen múltiples acciones farmacológicas, esta idea de la acción única se aplicará conceptualmente en varias de las figuras siguientes.

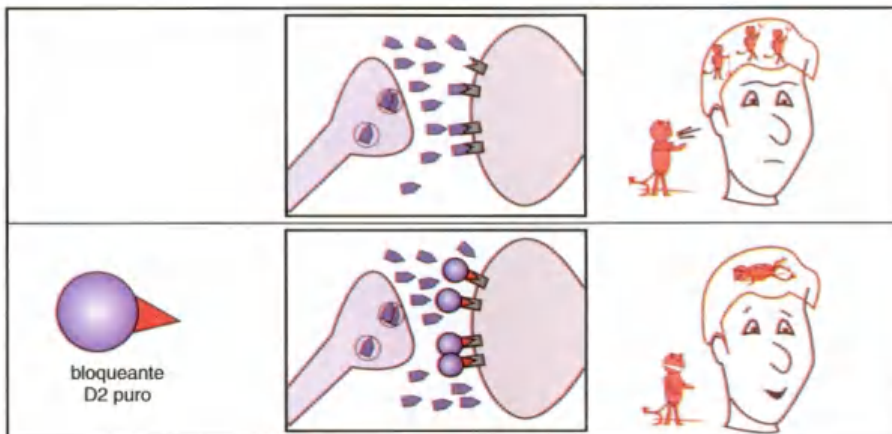


FIG. 2.2. Aquí se representa la hipótesis del antagonismo de los receptores dopaminérgicos en la acción de los fármacos antipsicóticos sobre los síntomas positivos de la psicosis en la vía dopaminérgica mesolímbica. Se ha planteado la hipótesis de que el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 postsinápticos por la acción de un antagonista D2 en la vía dopaminérgica mesolímbica media en la eficacia antipsicótica de los fármacos antipsicóticos y en su capacidad para disminuir o bloquear los síntomas positivos.

ya hemos visto en el capítulo 1 (véanse [figs. 1.8 y 1.9](#)). Todos los antipsicóticos convencionales reducían los síntomas psicóticos positivos prácticamente de forma igual en todos los pacientes esquizofrénicos que se estudiaron en grandes ensayos multicéntricos. Esto no significa que un paciente individual no pueda responder mejor a un agente antipsicótico convencional que a otro, pero no hay ninguna diferencia constante en la eficacia antipsicótica de los distintos agentes antipsicóticos convencionales. En la [tabla 2.1](#) se da una lista de numerosos fármacos antipsicóticos convencionales.

Por desgracia, con los antipsicóticos convencionales no es posible bloquear sólo esos receptores D2 en la vía dopaminérgica mesolímbica, ya que, tras su ingestión oral, dichos fármacos se reparten por todo el cerebro. Por tanto, los antipsicóticos convencionales buscan los receptores D2 por todo el cerebro, y los bloquean a todos (véase [fig. 1.7](#)). Esto hace que el bloqueo de los receptores D2 mesolímbicos tenga un elevado precio.

Concretamente, se bloquean también los receptores D2 de la vía dopaminérgica mesocortical ([fig. 2.3](#)), donde es posible que en la esquizofrenia la dopamina sea ya deficiente (véanse [figs. 1.10 y 1.11](#)). Cuando esto ocurre, puede causar síntomas negativos y cognitivos, o empeorarlos. A veces se denomina a esto *síndrome deficitario inducido por neurolépticos*, debido a que se parece mucho a los síntomas negativos producidos por la propia esquizofrenia y recuerda a la neurolepsia en los animales.

Cuando se bloquean los receptores D2 en la vía dopaminérgica nigroestriada, ello produce trastornos motores que pueden parecerse mucho a los de

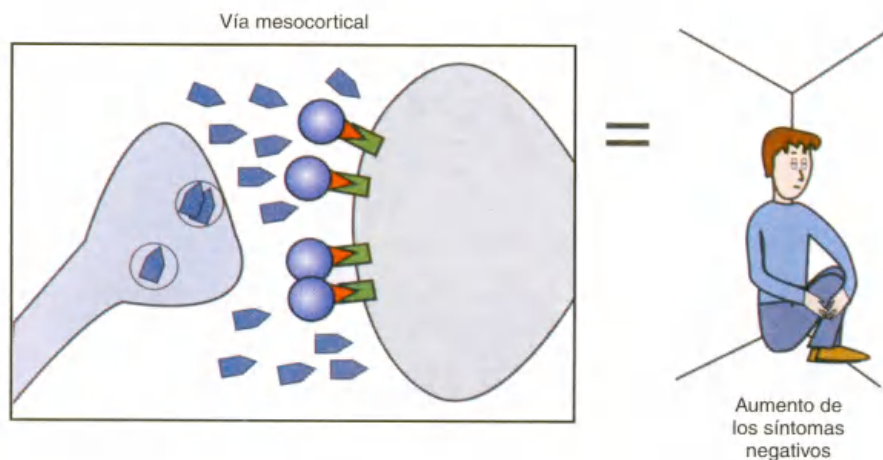


FIG. 2.3. Cuando se bloquean los receptores dopaminérgicos D2 postsinápticos por la acción de un antagonista D2 en la vía dopaminérgica mesocortical, ello puede producir embotamiento emocional y problemas cognitivos que imitan los síntomas negativos de la esquizofrenia. A veces, estos efectos secundarios cognitivos de los antipsicóticos reciben el nombre de «síndrome deficitario inducido por neurolépticos». Si un paciente presentaba ya estos síntomas antes del tratamiento, la medicación con fármacos que bloqueen dichos receptores puede empeorar sus síntomas negativos.

la enfermedad de Parkinson; de ahí que dichos movimientos se conozcan a veces con el nombre de parkinsonismo inducido por fármacos (fig. 2.4). Dado que la vía nigroestriada forma parte del sistema nervioso extrapiramidal, a veces estos efectos secundarios motores asociados al bloqueo de los receptores D2 en esta parte del cerebro se denominan también síntomas extrapiramidales (**SEP**).

Y, lo que es aún peor, si esos receptores D2 en la vía dopaminérgica nigroestriada se bloquean de forma crónica (fig. 2.5), pueden producir un trastorno motor hiperkinético conocido como *discinesia tardía*. Este trastorno motor causa movimientos faciales y linguales como masticación constante, protrusiones de la lengua y muecas faciales, así como movimientos de las extremidades, que pueden ser rápidos, espasmódicos o coreiformes (baile). La discinesia tardía está causada, pues, por la administración a largo plazo de antipsicóticos convencionales, y se cree que está mediada por cambios, a veces irreversibles, en los receptores D2 de la vía dopaminérgica nigroestriada. Concretamente, se ha planteado la hipótesis de que estos receptores se vuelven hipersensibles o se regulan al alza (es decir, su número se incrementa), quizás en un fútil intento de superar un bloqueo de dichos receptores inducido farmacológicamente (fig. 2.5).

Alrededor del 5 % de los pacientes en los que se mantiene el tratamiento con antipsicóticos convencionales desarrollan cada año discinesia tardía (es decir, el 20 % en cuatro años), lo que no constituye una perspectiva de-

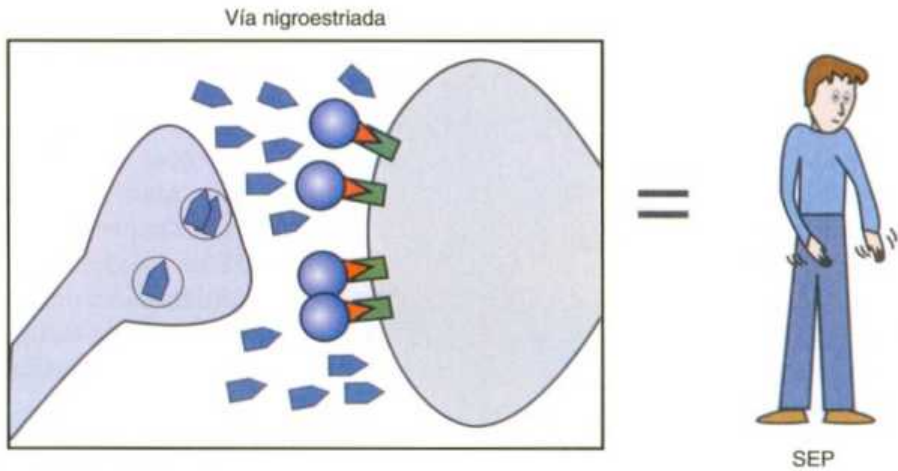


FIG. 2.4. Cuando se bloquean los receptores dopaminérgicos D2 por la acción de un antagonista D2 en las proyecciones postsinápticas de la vía nigroestriada, ello produce trastornos motores, que pueden parecerse mucho a los de la enfermedad de Parkinson. De ahí que dichos movimientos se conozcan a veces con el nombre de parkinsonismo inducido por fármacos. Dado que la vía nigroestriada se proyecta a los ganglios basales, una parte del denominado sistema nervioso extrapiramidal, a veces los efectos secundarios asociados al bloqueo de los receptores D2 en esta parte se denominan también síntomas extrapiramidales (SEP).

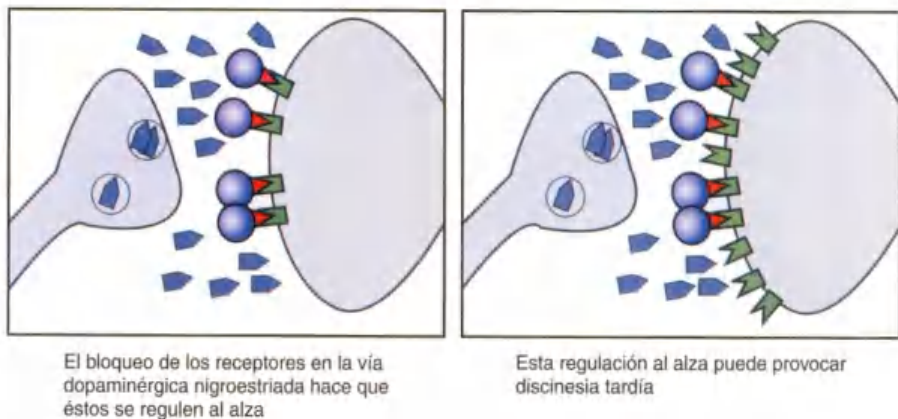


FIG. 2.5. El bloqueo a largo plazo de los receptores dopaminérgicos D2 por la acción de un antagonista D2 en la vía dopaminérgica nigroestriada puede hacer que éstos se regulen al alza. Una consecuencia clínica de ello puede ser el trastorno motor hiperkinético conocido como discinesia tardía. Esta regulación al alza puede ser consecuencia de un vano intento por parte de la neurona de superar el bloqueo inducido farmacológicamente de sus receptores dopaminérgicos.

masiado alentadora para una enfermedad que se inicia alrededor de los veinte años y dura toda la vida. Si el bloqueo de los receptores D2 se elimina lo bastante pronto, la discinesia tardía se puede revertir. Teóricamente esta reversión se debe al restablecimiento de dichos receptores mediante una reducción apropiada del número o la sensibilidad de los receptores D2 en la vía nigroestriada una vez que se eliminan los fármacos antipsicóticos que han estado bloqueando a dichos receptores. Sin embargo, después de un tratamiento a largo plazo parece ser que los receptores D2 no pueden recuperar de nuevo la normalidad aunque se interrumpa la administración de los fármacos antipsicóticos convencionales. Esto produce una discinesia tardía irreversible, que continúa, se administren o no dichos fármacos antipsicóticos convencionales.

Los receptores dopaminérgicos D2 de la cuarta vía dopaminérgica -a saber, la vía dopaminérgica tuberoinfundibular- también son bloqueados por los antipsicóticos convencionales, y ello hace que aumenten las concentraciones de prolactina en plasma, una afección denominada *hiperprolactinemia* (fig. 2.6). Esta se asocia a las afecciones denominadas galactorrea (secreciones mamarias) y amenorrea (períodos menstruales irregulares). La hiperprolactinemia puede interferir, pues, en la fertilidad, especialmente en las mujeres, y puede producir una desmineralización de los huesos más rápida en las mujeres posmenopáusicas que no reciban terapia de sustitución de estrógenos. Otros posibles problemas asociados a los niveles elevados de prolactina incluyen la disfunción sexual y la ganancia de peso, aunque no está claro el papel de la prolactina en la causa de tales problemas.

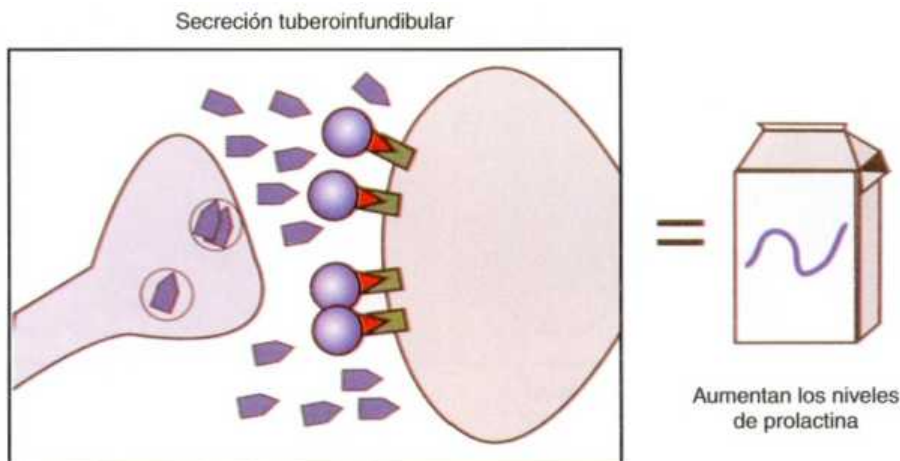


FIG. 2.6. La vía dopaminérgica tuberoinfundibular controla la secreción de prolactina. Cuando los receptores dopaminérgicos D2 de esta vía se bloquean por la acción de un antagonista dopaminérgico D2, los niveles de prolactina aumentan, a veces hasta el punto de que en las mujeres se puede iniciar una lactancia inapropiadamente, una afección conocida como galactorrea.

2.1.2. El Dilema Del Bloqueo De Los Receptores Dopaminérgicos D2 En Las Cuatro Vías Dopaminérgicas

Debería ser ya evidente que el uso de fármacos antipsicóticos convencionales presenta un fuerte dilema. Es decir: no cabe duda de que las medicaciones antipsicóticas convencionales tienen acciones terapéuticas espectaculares en los síntomas positivos de la psicosis al bloquear a las neuronas dopaminérgicas hiperactivas en la vía dopaminérgica mesolímbica. Sin embargo, en el cerebro hay cuatro vías dopaminérgicas, y parece que el bloqueo de los receptores dopaminérgicos en solo una de ella es útil, mientras que el bloqueo de los receptores dopaminérgicos en las tres vías restantes puede resultar perjudicial.

Concretamente, aunque los delirios y las alucinaciones se reducen cuando se bloquean los receptores D2 mesolímbicos, si se bloquean los receptores D2 mesocorticales los síntomas negativos y cognitivos de la psicosis pueden empeorar; si se bloquean los receptores D2 nigroestriados se pueden producir SEP y discinesia tardía, y si se bloquean los receptores D2 tuberoinfundibulares se puede producir hiperprolactinemia y sus complicaciones. El dilema farmacológico es este: ¿Qué se debe hacer si se desea reducir la dopamina en las vías dopaminérgicas mesolímbicas con el fin de tratar los síntomas psicóticos positivos, que teóricamente están mediados por neuronas dopaminérgicas mesolímbicas hiperactivas, y, sin embargo, al mismo tiempo aumentar la dopamina en la vía dopaminérgica mesocortical para tratar los síntomas negativos y cognitivos, mientras se mantiene el tono dopaminérgico inalterado tanto en la vía dopaminérgica nigroestriada como en la tuberoinfundibular para evitar efectos secundarios?

Este dilema puede haber quedado parcialmente resuelto por los fármacos antipsicóticos atípicos descritos en la sección siguiente, y esta es una de las razones por las que los agentes antipsicóticos atípicos están reemplazando rápidamente a los convencionales en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos en todo el mundo.

2.1.3. Riesgos Y Beneficios Del Tratamiento A Largo Plazo Con Antipsicóticos Convencionales

Aunque los antipsicóticos convencionales reducen los síntomas psicóticos positivos en la mayoría de los pacientes después de varias semanas de tratamiento, en los pacientes esquizofrénicos la interrupción de estos fármacos causa la recaída de la psicosis en una proporción aproximada del 10 % por mes, de modo que a los seis meses de haberse interrumpido la medicación el 50 % o más de los pacientes han recaído. A pesar de este poderoso incentivo para que los pacientes continúen el tratamiento a largo plazo con antipsicóticos convencionales a fin de evitar la recaída, el desafortunado hecho de que estos fármacos bloqueen las cuatro vías dopaminérgicas significa que muchos pacientes dudan de que los beneficios del tratamiento a largo plazo compensen los

problemas que causan. Esto lleva a muchos pacientes a interrumpir el tratamiento, a no cumplir las prescripciones, a recaer y a llevar una vida tipo «puerta giratoria», entrando y saliendo del hospital. Con demasiada frecuencia los pacientes prefieren el riesgo de recaer antes que los efectos secundarios, subjetivamente inaceptables, de los antipsicóticos convencionales. Especialmente inaceptables para los pacientes son la inquietud motora y los SEP como la acatisia, la rigidez y el temblor, así como el embotamiento cognitivo y el retraimiento social, la anhedonia y la apatía. Existe incluso la posibilidad de una rara -aunque potencialmente fatal - complicación, llamada *síndrome neuroléptico maligno*, que se asocia a una rigidez muscular extrema, fiebre alta, coma e, incluso, la muerte. Afortunadamente, el peso de los efectos secundarios que acarrea el tratamiento con antipsicóticos atípicos parece ser mucho menor que el de los antipsicóticos convencionales, y puede llevar a un mejor cumplimiento de las prescripciones y a mejores resultados a largo plazo, como veremos en la sección siguiente, dedicada a los fármacos antipsicóticos atípicos.

2.1.4. Propiedades Bloqueantes Colinérgicas Muscarínicas De Los Antipsicóticos Convencionales

Además del bloqueo de los receptores D2 en las cuatro vías dopaminérgicas, los antipsicóticos convencionales poseen otras importantes propiedades farmacológicas (fig. 2.7). Una acción farmacológica particularmente importante de algunos antipsicóticos convencionales es su capacidad de bloquear los receptores colinérgicos muscarínicos. Esto puede causar efectos secundarios indeseables, como sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento y embotamiento cognitivo (fig. 2.8). Los diferentes grados de bloqueo colinérgico muscarínico pueden explicar también por qué algunos antipsicóticos convencionales muestran una mayor tendencia a producir efectos secundarios extrapiramidales que otros. Es decir: los antipsicóticos convencionales que causan más SEP son los agentes que sólo tienen propiedades anticolinérgicas débiles, mientras que los antipsicóticos convencionales que causan menos SEP son los agentes que poseen propiedades anticolinérgicas más fuertes.

¿Y cómo puede el bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos reducir los SEP causados por el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 en la vía nigroestriada? La razón parece ser que la dopamina y la acetilcolina ejercen una relación recíproca en la vía nigroestriada (véanse figs. 2.9 a 2.11). Las neuronas dopaminérgicas en la vía dopaminérgica nigroestriada establecen conexiones postsinápticas con neuronas colinérgicas (fig. 2.9). Normalmente la dopamina inhibe la liberación de acetilcolina de las neuronas colinérgicas nigroestriadas postsinápticas, suprimiendo así la actividad de la acetilcolina en esa zona (fig. 2.9). Si la dopamina ya no puede suprimir la liberación de acetilcolina debido a que los receptores dopaminérgicos están siendo bloqueados por un fármaco antipsicótico convencional, entonces la acetilcolina se vuelve demasiado activa (fig. 2.10).

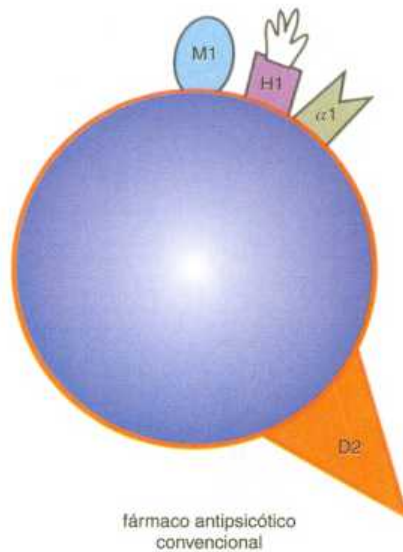


FIG. 2.7. Esta figura representa el icono de un fármaco antipsicótico convencional. Generalmente estos fármacos ejercen al menos cuatro acciones: bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 (D2); bloqueo de los receptores muscarínicos-colinérgicos (M1); bloqueo de los receptores adrenérgicos alfa 1 ($\alpha 1$), y bloqueo de los receptores histamínicos (acciones antihistamínicas [H1]).

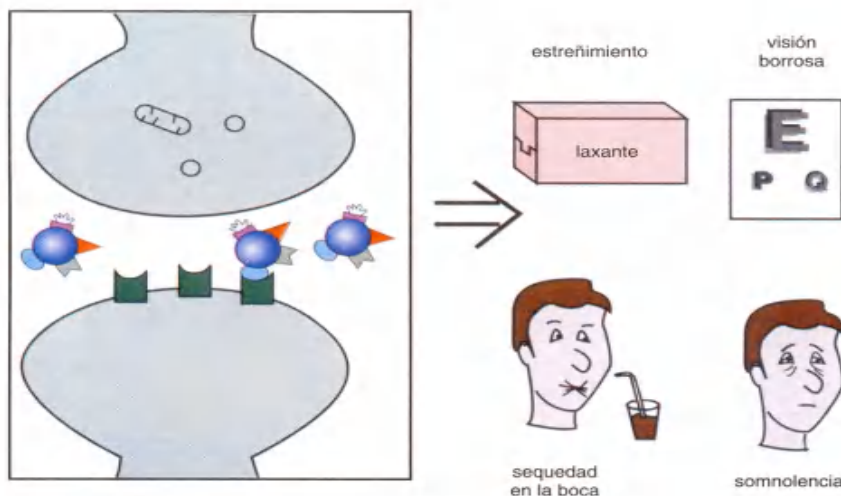


FIG. 2.8. Efectos secundarios de los antipsicóticos convencionales, parte 1. En este diagrama se representa el icono de un fármaco antipsicótico convencional con su porción anticolinérgica-antimuscarínica M1 insertada en los receptores de acetilcolina, lo que causa los efectos secundarios de estreñimiento, visión borrosa, sequedad de boca y somnolencia.

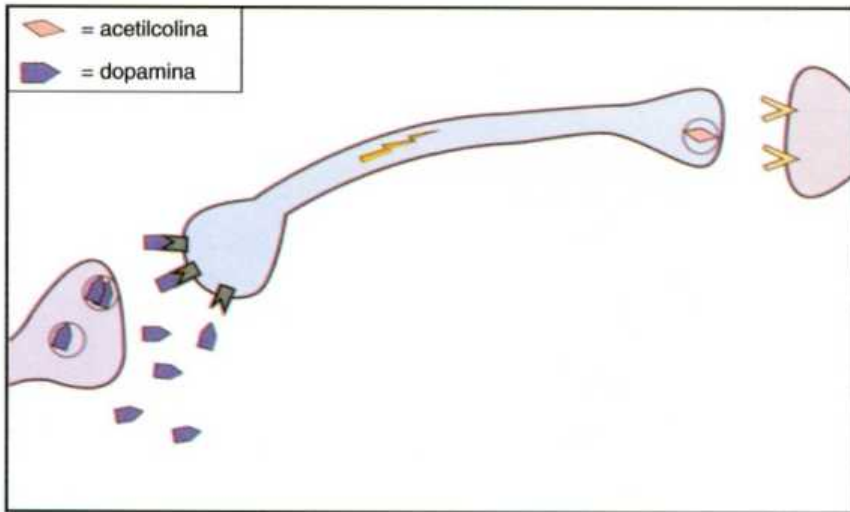


FIG. 2.9. La dopamina y la acetilcolina tienen una relación recíproca en la vía dopaminérgica nigroestriada. Aquí las neuronas dopaminérgicas establecen conexiones postsinápticas con las neuronas colinérgicas. Normalmente, la dopamina suprime la actividad de la acetilcolina

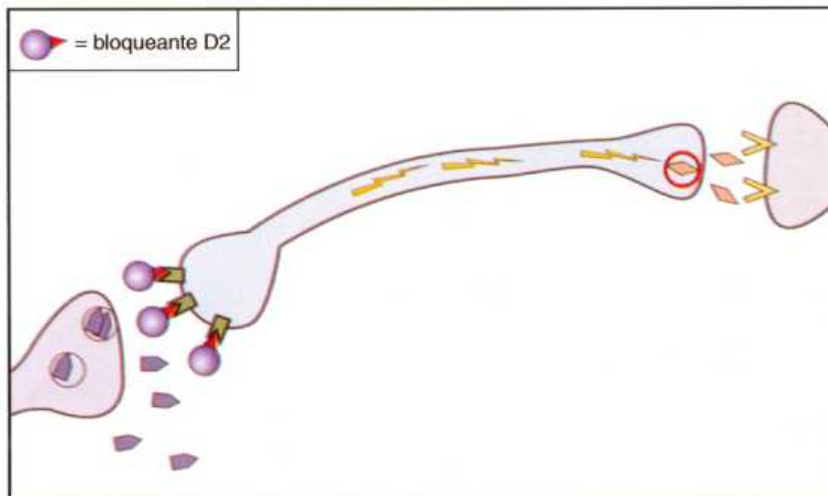


FIG. 2.10. Esta figura muestra lo que le ocurre a la actividad de la acetilcolina cuando se bloquean los receptores dopaminérgicos. Dado que normalmente la dopamina suprime la actividad de la acetilcolina, la eliminación de la inhibición dopaminérgica ocasiona un incremento en la actividad de la acetilcolina. De este modo, si los receptores dopaminérgicos se bloquean, la acetilcolina se hace demasiado activa. Esto se asocia a la aparición de síntomas extrapiramidales (SEP). El mecanismo farmacológico de los SEP parece ser, pues, una deficiencia relativa de dopamina y un exceso de acetilcolina.

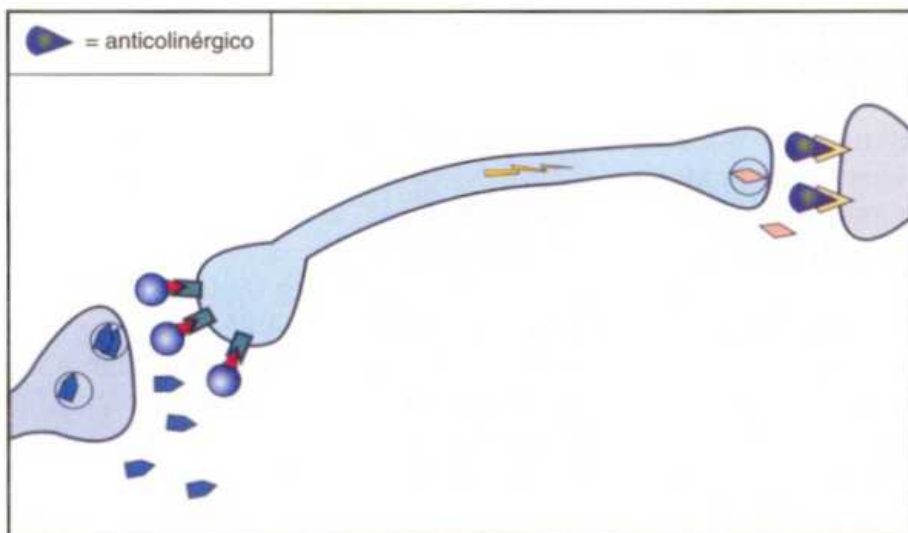


FIG. 2.11. Una forma de compensar la hiperactividad de la acetilcolina producida cuando se bloquean los receptores dopaminérgicos consiste en bloquear también los receptores de acetilcolina con un agente anticolinérgico. Por lo tanto, los anticolinérgicos superan el exceso de actividad de la acetilcolina causado por la eliminación de la inhibición dopaminérgica cuando los receptores de dopamina son bloqueados por los antipsicóticos convencionales. Esto comporta también la reducción de los síntomas extrapiramidales (SEP).

Una forma de compensar esta hiperactividad de la acetilcolina es bloqueándola con un agente anticolinérgico (fig. 2.11). De esta manera, los fármacos con acciones anticolinérgicas contrarrestan el exceso de actividad de la acetilcolina causada por la desaparición de la inhibición de la dopamina cuando se bloquean los receptores dopaminérgicos (fig. 2.11). Si las propiedades anticolinérgicas están presentes en el mismo fármaco con propiedades bloqueantes D2, éstas tenderán a mitigar los efectos del bloqueo D2 en la vía dopaminérgica nigroestriada. Así, los antipsicóticos convencionales con propiedades anticolinérgicas potentes tienen menos SEP que los antipsicóticos convencionales con propiedades anticolinérgicas débiles. Por otra parte, los efectos del bloqueo D2 en el sistema nigroestriado se pueden mitigar administrando conjuntamente un agente con propiedades anticolinérgicas. Esto ha conducido a la estrategia común de administrar agentes anticolinérgicos junto con los antipsicóticos convencionales para disminuir los SEP. Por desgracia, este uso concomitante de agentes anticolinérgicos no reduce la capacidad de los antipsicóticos convencionales de causar discinesia tardía. Asimismo, causa los conocidos efectos secundarios asociados a los agentes antipsicóticos, como sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, retención de orina y disfunción cognitiva.

2.1.5. Otras Propiedades Farmacológicas De Los Agentes Antipsicóticos Convencionales

Hay todavía otras acciones farmacológicas asociadas a los fármacos antipsicóticos convencionales. Éstas incluyen generalmente una actividad no deseada en los receptores adrenérgicos alfa 1, así como en los receptores histamínicos H1, como ya vimos anteriormente (fig. 2.7). Así, los fármacos antipsicóticos convencionales tienen actividad en tres de los mismos receptores de neurotransmisores que median en los bien definidos efectos secundarios de los antidepresivos tricíclicos. Es decir: estos fármacos poseen propiedades antihistamínicas (que causan ganancia de peso y somnolencia) (fig. 2.12), propiedades bloqueantes adrenérgicas alfa 1 (que causan efectos secundarios cardiovasculares, como hipotensión ortostática y somnolencia) (fig. 2.13), y propiedades bloqueantes colinérgicas muscarínicas (que causan sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, retención de orina y disfunción cognitiva) (fig. 2.8). Los agentes antipsicóticos convencionales difieren en cuanto a su capacidad para bloquear a los diversos receptores representados en la figura 2.7. Así, por ejemplo, el popular antipsicótico convencional haloperidol (figs. 2.14 y 2.15) tiene relativamente poca actividad anticolinérgica o an-

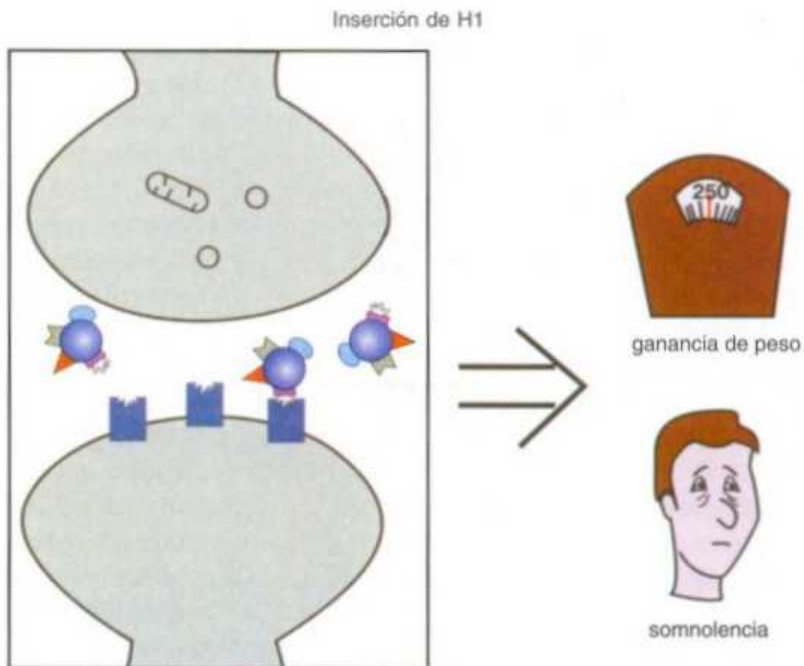


FIG. 2.12. Efectos secundarios de los antipsicóticos convencionales, parte 2. En este diagrama se representa el icono de un fármaco antipsicótico convencional con su porción H1 (antihistamínica) insertada en los receptores de histamina, lo que causa los efectos secundarios de ganancia de peso y somnolencia.

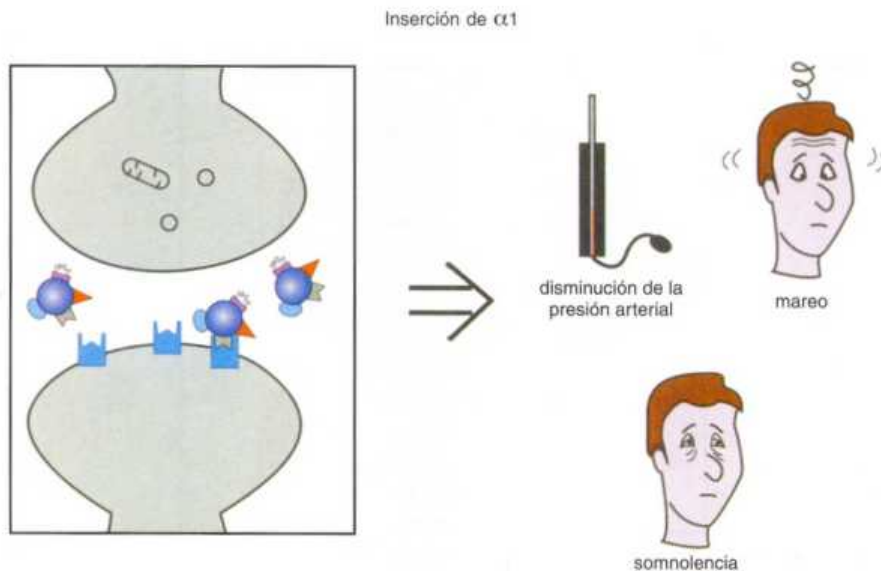


FIG. 2.13. Efectos secundarios de los antipsicóticos convencionales, parte 3. En este diagrama se representa el icono de un fármaco antipsicótico convencional con su porción al (antagonista alfa 1) insertada en los receptores adrenérgicos alfa 1, lo que causa los efectos secundarios de mareo, disminución de la presión arterial y somnolencia.

tihistamínica (fig. 2.15). Debido a ello, los antipsicóticos convencionales pueden diferir algo en sus perfiles de efectos secundarios, aun cuando en conjunto no difieran en sus perfiles terapéuticos. Es decir: algunos antipsicóticos convencionales son más sedantes que otros; algunos tienen mayor capacidad de causar efectos secundarios cardiovasculares que otros, y algunos son más potentes que otros.

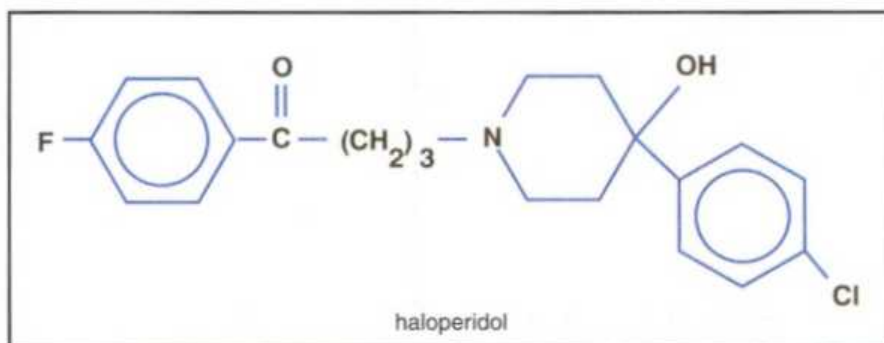


FIG. 2.14. Fórmula estructural del haloperidol, uno de los fármacos antipsicóticos convencionales más ampliamente prescritos en el apogeo de la era de los antipsicóticos convencionales, antes de mediados de la década de 1990.

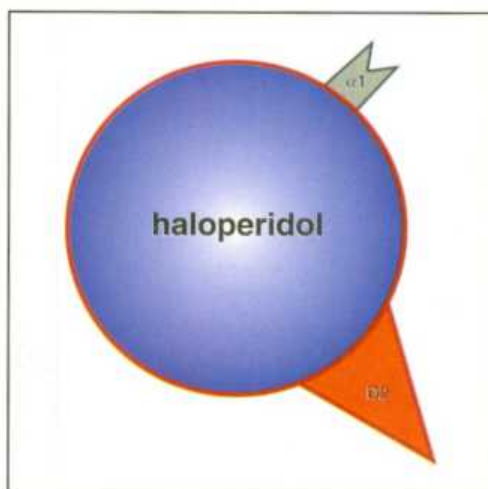


FIG. 2.15. Icono farmacológico del *haloperidol*. Éste resulta distinto de muchos de los otros fármacos antipsicóticos convencionales en el hecho de que es más potente; asimismo, carece de actividades antimuscarínicas y antihistamínicas potentes. Por lo demás, su perfil clínico es sumamente convencional.

2.2. Fármacos antipsicóticos atípicos: el antagonismo serotoninérgico-dopaminérgico y lo que varios fármacos antipsicóticos tienen en común

¿Qué es un antipsicótico atípico? Desde una perspectiva farmacológica, los antipsicóticos atípicos como clase se pueden definir en parte como antagonistas serotoninérgicos-dopaminérgicos (ASD) (fig. 2.16). En la sección siguiente trataremos de varias características farmacológicas distintivas más, pero en ésta veremos primero cómo todos los antipsicóticos atípicos derivan algunas de sus propiedades clínicas «atípicas» de la explotación de las diferentes formas en que la serotonina y la dopamina interactúan en las cuatro vías dopaminérgicas clave del cerebro. Así pues, es muy importante comprender las interacciones serotonina-dopamina en cada una de las cuatro vías dopaminérgicas.

Desde una perspectiva clínica, sin embargo, un antipsicótico atípico se define en parte por las propiedades clínicas que distinguen a tales fármacos de los antipsicóticos convencionales, a saber, sus reducidos síntomas extrapiramidales y su eficacia en los síntomas negativos. Si se comprende la diferencia entre el boqueo únicamente de los receptores dopaminérgicos D2 con un antipsicótico convencional y el bloqueo simultáneo de los receptores 5HT2A y D2 con un antipsicótico atípico en las diversas vías dopaminérgi-

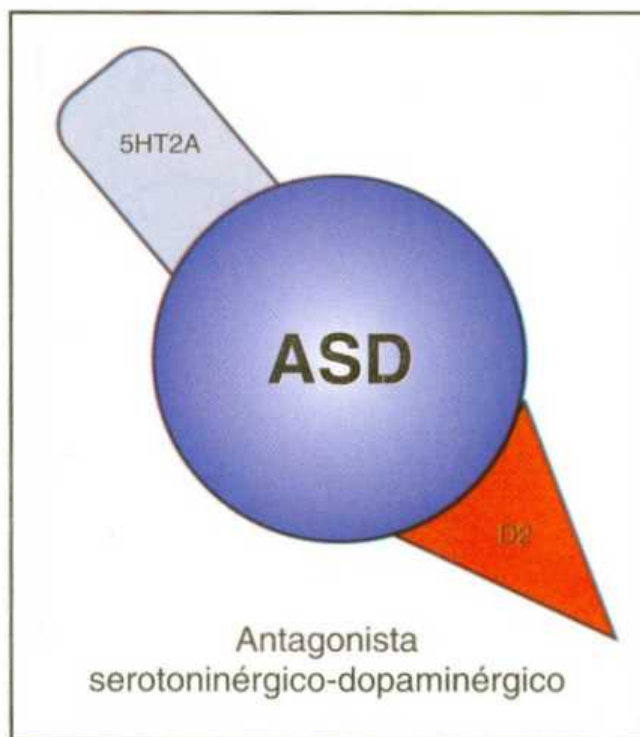


FIG. 2.16. Icono del *antagonista serotoninérgico-dopaminérgico* (ASD). Este icono representa las acciones farmacológicas duales que definen a los ASD; a saber: el bloqueo de los receptores 5HT2A, además del bloqueo de los receptores D2.

cas (descritas más adelante), debería quedar claro por qué los antipsicóticos atípicos poseen varias propiedades clínicas distintivas y atípicas en común. En esta sección trataremos de los rasgos compartidos por los antipsicóticos atípicos. Más tarde mostraremos que los antipsicóticos atípicos también poseen características que los distinguen entre sí. Tanto las características comunes como las distintivas se basan en mecanismos farmacológicos y observaciones clínicas. Empezaremos por las reglas (es decir, las semejanzas entre los cinco antipsicóticos atípicos: clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona), antes de tratar de las excepciones (es decir, las diferencias entre ellos). Actualmente los fármacos mencionados son los cinco considerados en la práctica psiquiátrica de todo el mundo como antipsicóticos atípicos, y ello por los tres criterios farmacológicos y clínicos siguientes: 1) los antipsicóticos atípicos poseen propiedades farmacológicas antagonistas 5HT2A y D2, mientras que los antipsicóticos convencionales son sólo antagonistas dopaminérgicos D2; 2) los antipsicóticos atípicos causan menos SEP que los antipsicóticos convencionales, y 3) los antipsicóticos atípicos mejoran los síntomas positivos al igual que los antipsicóticos convencionales. Alguien podría argumentar que se debería incluir la zotepina en este grupo, como también el sertindol, retirados recientemente del mercado, pero con la posibilidad de que regresen en un futuro. Ambos se incluirán en la sección dedicada a los potenciales nuevos fármacos del futuro.

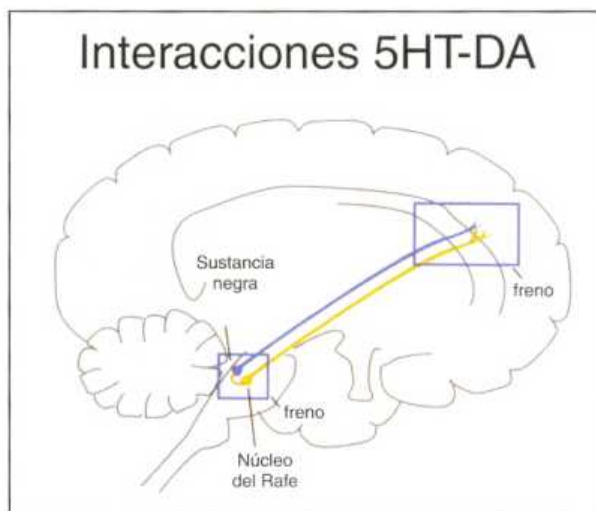


FIG. 2.17. Interacciones serotonina-dopamina en la vía dopaminérgica *nigroestriada*. La serotonina *inhibe la liberación de dopamina*, tanto en el nivel de los cuerpos celulares dopaminérgicos en la sustancia negra del tronco cerebral como en el nivel de los terminales axónicos de los ganglios basales y el neostriado (véanse también figs. 2.18 a 2.20). En ambos casos, la liberación de serotonina actúa como un «freno» sobre la liberación de dopamina.

2.2.1. El Antagonismo Serotoninérgico-Dopaminérgico Y El Control Serotoninérgico De La Liberación De Dopamina En Las Cuatro Vías Dopaminérgicas Clave

La serotonina tiene una importante influencia en la dopamina, pero dicha influencia es bastante distinta en cada una de las cuatro vías dopaminérgicas. Comprender el control serotoninérgico diferencial de la liberación de dopamina en cada una de esas cuatro vías resulta fundamental para entender las acciones diferenciales de los fármacos antipsicóticos que bloquean sólo los receptores dopaminérgicos D2 (es decir, los antipsicóticos convencionales) y de los fármacos antipsicóticos que bloquean tanto los receptores 5HT2A como los receptores D2 (es decir, los antipsicóticos atípicos). Dicho de otro modo, la serotonina inhibe la liberación de dopamina de los terminales axónicos dopaminérgicos en las diversas vías dopaminérgicas, pero el grado de control difiere de una vía dopaminérgica a otra.

2.2.2. Interacciones Serotonina-Dopamina En La Vía Nigroestriada

La serotonina inhibe la liberación de dopamina, tanto en el nivel de los cuerpos celulares dopaminérgicos como en el de los terminales axónicos dopaminérgicos (fig. 2.17). Las neuronas serotoninérgicas del rafe del tronco ce-

rebral inervan a los cuerpos celulares dopaminérgicos de la sustancia negra y también se proyectan a los ganglios basales, donde los terminales axónicos serotoninérgicos se hallan muy próximos a los terminales axónicos dopaminérgicos (figs. 2.17 a 2.20). En ambas áreas, la serotonina interactúa con los receptores 5HT2A postsinápticos de la neurona dopaminérgica, y esto inhibe la liberación de dopamina. Así, en la vía dopaminérgica nigroestriada la serotonina ejerce un fuerte control sobre la liberación de dopamina debido a que se da en dos niveles. En el nivel de la inervación serotoninérgica de la sustancia negra, los terminales axónicos llegan de la sinapsis del rafe con los cuerpos celulares y las dendritas de las células dopaminérgicas (figs. 2.18 a 2.20). En el nivel de los terminales axónicos, sin embargo, la interacción serotoninérgica con las neuronas dopaminérgicas puede darse a través de las sinapsis axoaxónicas o a través de la neurotransmisión por volumen (no sináptica) de la sero-

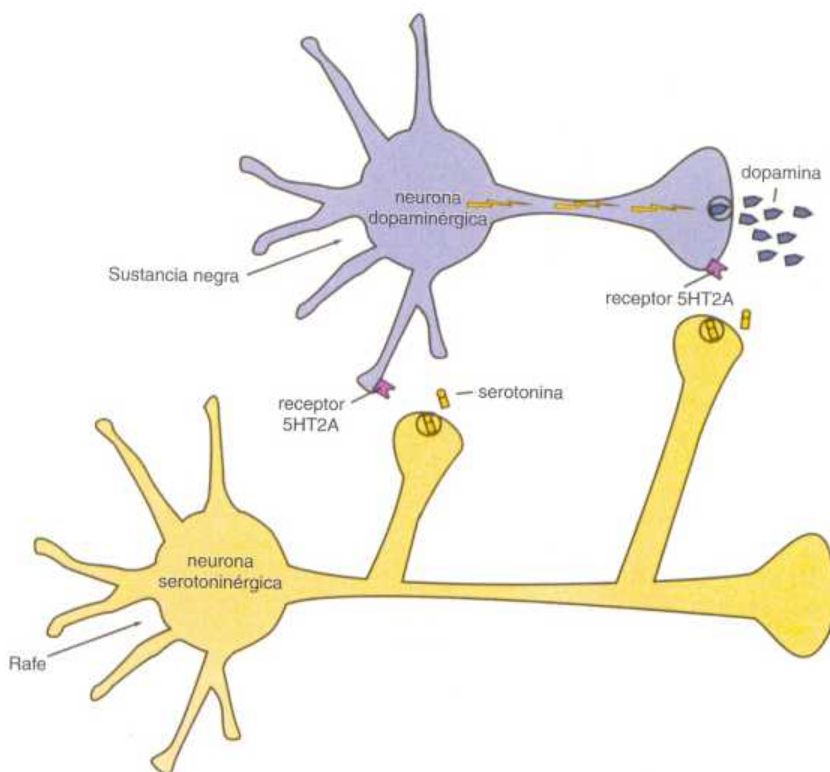


FIG. 2.18. Regulación serotoninérgica de la liberación de dopamina de las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas, parte 1. Aquí la dopamina se libera sin impedimento alguno de su terminal axónico en el cuerpo estriado debido a que no hay serotonina que cause la inhibición de la liberación de dopamina.

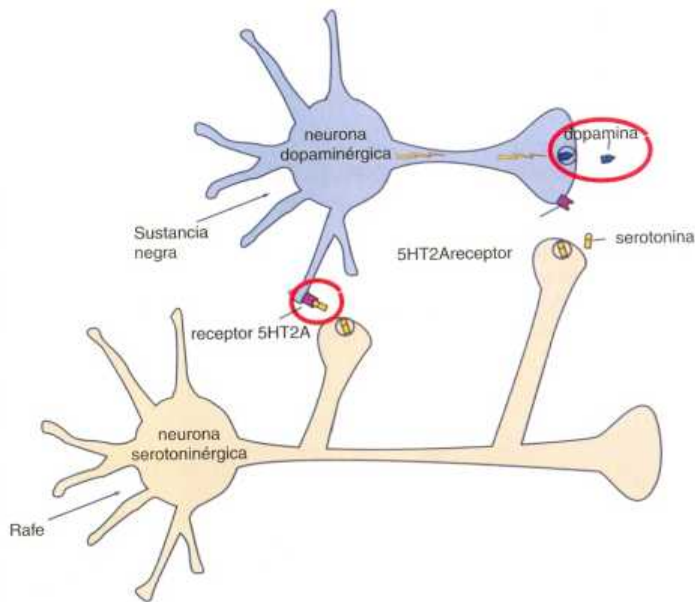


FIG. 2.19. Regulación serotoninérgica de la liberación de dopamina de las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas, parte 2. Ahora la serotonina se libera de una conexión sináptica que se proyecta desde el rafe a la sustancia negra y termina en un receptor 5HT2A postsináptico (círculo rojo inferior). Debido a ello se inhibe la liberación de dopamina de su terminal axónico (círculo rojo superior).

tonina, que se difunde a los terminales axónicos dopaminérgicos desde los terminales axónicos serotoninérgicos cercanos, pero sin sinapsis alguna (figs. 2.18 a 2.20). En ambos casos, sin embargo, la serotonina interactúa a través de los receptores 5HT2A en la neurona dopaminérgica, lo cual inhibe la liberación de dopamina. En las figuras 2.21 y 2.22 se representa una visión detallada de las acciones inhibitorias de la serotonina sobre la liberación de dopamina de los terminales axónicos dopaminérgicos nigroestriados.

2.2.3. La Vía Nigroestriada Y La Farmacología De Síntomas Extrapiramidales Reducidos

Afortunadamente el antagonismo 5HT2A revierte el antagonismo D2 en la vía dopaminérgica nigroestriada. Dado que la estimulación de los receptores 5HT2A inhibe la liberación de dopamina (véase, por ejemplo, fig. 2.22)

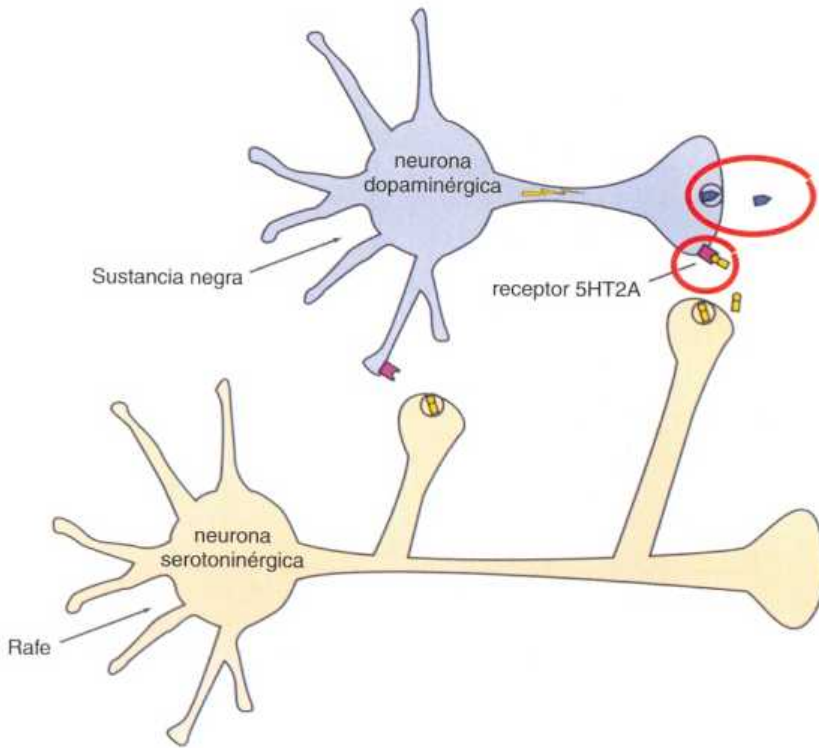


FIG. 2.20. Regulación serotoninérgica de la liberación de dopamina de las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas, parte 3. Aquí la serotonina se libera desde una proyección de la conexión sináptica de los contactos axoaxónicos o mediante neurotransmisión por volumen entre los terminales axónicos serotoninérgicos y los terminales axónicos dopaminérgicos, con el resultado de que la serotonina ocupa un receptor 5HT2A postsináptico (*círculo rojo inferior*). Debido a ello se inhibe la liberación de dopamina de su terminal axónico (*círculo rojo superior*).

tendría sentido que lo contrario también fuera cierto; en otras palabras, el bloqueo de los receptores 5HT2A debería favorecer la liberación de dopamina. Y en realidad, ese es el caso (véanse [figs. 2.23 y 2.24](#)). Cuando la liberación de dopamina resulta potenciada por un antipsicótico atípico a través del bloqueo de los receptores 5HT2A, esto permite que la dopamina extra compita con el antipsicótico atípico para revertir el bloqueo de los receptores D2 ([fig. 2.24](#)). Así, el antagonismo 5HT2A revierte el antagonismo D2 en la vía dopaminérgica nigroestriada. No es extraño que esto dé como resultado la reducción o, incluso, la ausencia de SEP y de discinesia tardía, dado que existe una reducción del bloqueo de los receptores D2 en esta vía.

Las propiedades antagonistas serotoninérgicas - dopaminérgicas (ASD) de todos los antipsicóticos atípicos explotan esta capacidad del antagonismo 5HT2A de desempeñar el papel de una especie de « tira y afloja » en relación al antagonismo D2, causando la liberación de dopamina, que a su vez mitiga

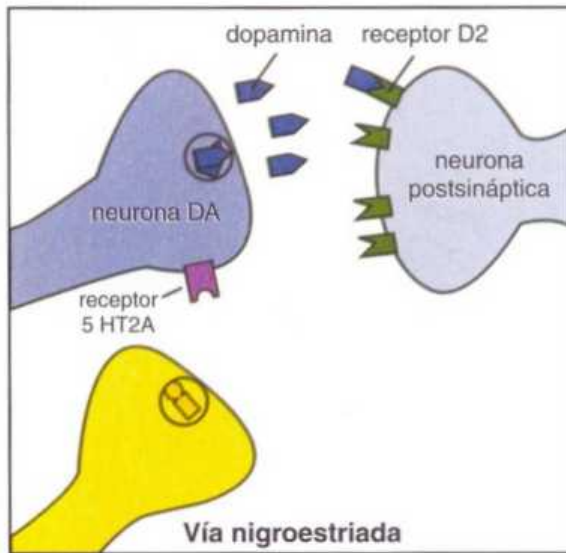


FIG. 2.21. Vista ampliada de las interacciones de la *serotonina* (5HT) y la *dopamina* (DA) en la vía dopaminérgica *nigroestriada*. Normalmente, la serotonina inhibe la liberación de dopamina. En esta figura la dopamina se libera debido a que no hay serotonina que la detenga. Más concretamente, no hay serotonina presente en su receptor 5HT2A en la neurona dopaminérgica nigroestriada (pero véase fig. 2.22)

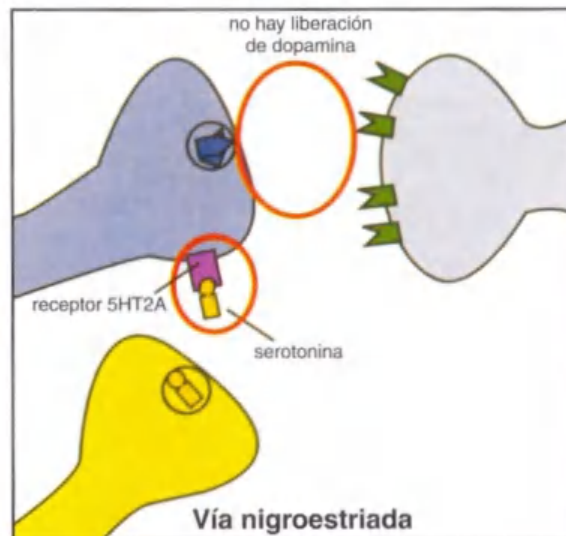


FIG. 2.22. Ahora la liberación de dopamina (DA) está *inhibida* por la serotonina (5HT) en la vía dopaminérgica nigroestriada. Cuando la serotonina ocupa su receptor 5HT2A en la neurona dopaminérgica (*círculo rojo inferior*), eso inhibe la liberación de dopamina, de modo que no hay dopamina en la sinapsis (*círculo rojo superior*). Compárese con la figura 2.21.

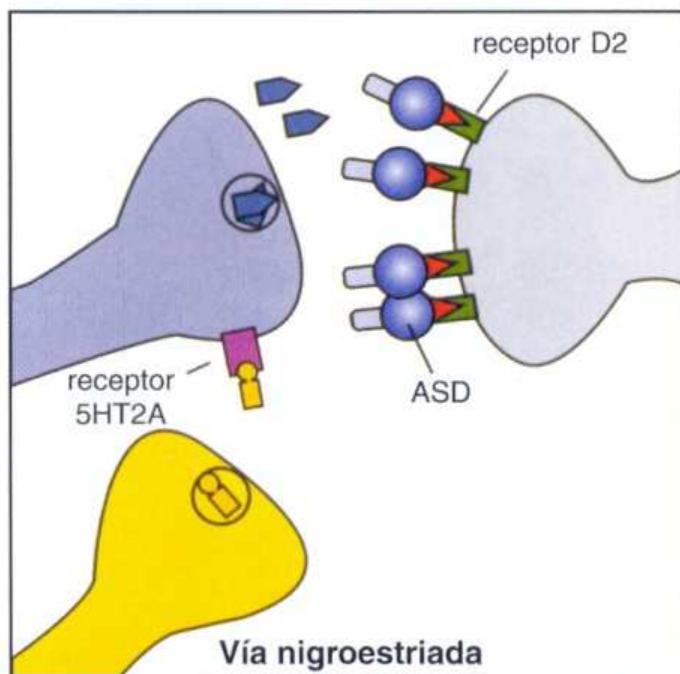


FIG. 2.23. Aquí los receptores D2 postsinápticos son bloqueados por un antipsicótico atípico, que es un antagonista serotoninérgico-dopaminérgico (ASD), en la vía dopaminérgica nigroestriada. Esto muestra qué ocurriría si sólo estuviera activa la acción bloqueante D2 de un antipsicótico atípico; a saber: el fármaco sólo se uniría a los receptores D2 postsinápticos y los bloquearía. Sin embargo, véase la figura 2.24.

o revierte el antagonismo D2. Cuál de las dos alternativas resulte vencedora -el antagonismo D2 o la estimulación dopaminérgica- dependerá del fármaco (para los antipsicóticos convencionales vence siempre el antagonismo D2), de la dosis (el antagonismo D2 es más probable que venza en las dosis más altas de antipsicóticos atípicos) y de la vía del cerebro, como explicamos a continuación.

En la vía dopaminérgica nigroestriada, la tomografía por emisión de positrones (TEP) revela que en los pacientes esquizofrénicos los antipsicóticos atípicos se unen a menos receptores D2 en los ganglios basales que los antipsicóticos convencionales con eficacias antipsicóticas comparables (figs. 2.25 y 2.26). Así, alrededor del 90 % de los receptores D2 se bloquean cuando el paciente toma una dosis antipsicótica de un antipsicótico convencional (fig. 2.25), pero con un antipsicótico atípico sólo se bloquean menos del 70 o el 80 % (fig. 2.26). Esto sitúa el umbral de bloqueo de los receptores D2 por debajo del nivel necesario para producir SEP en muchos pacientes. Por lo tanto, en el ya mencionado «tira y afloja» de los ASD en la vía nigroestriada, la liberación de dopamina basta para reducir la unión del antagonista D2 lo suficiente como para crear el rasgo clínico atípico más conocido de dichos agentes, a saber, la reducción de los SEP sin perder su eficacia antipsicótica. Así pues, en el «tira y afloja» de la vía nigroestriada vence la liberación de dopamina sobre su bloqueo.

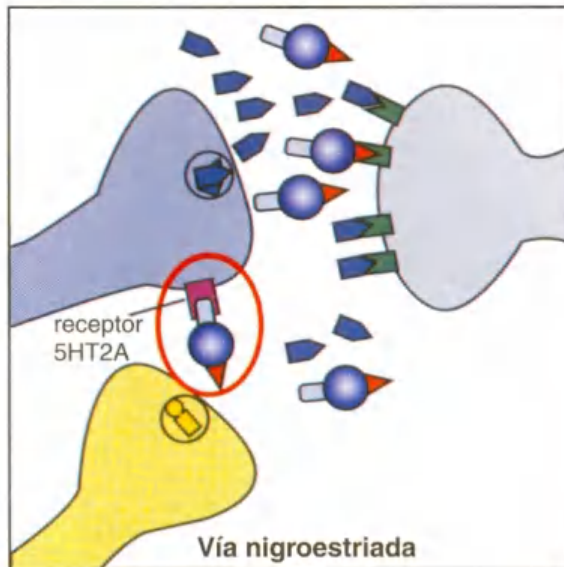
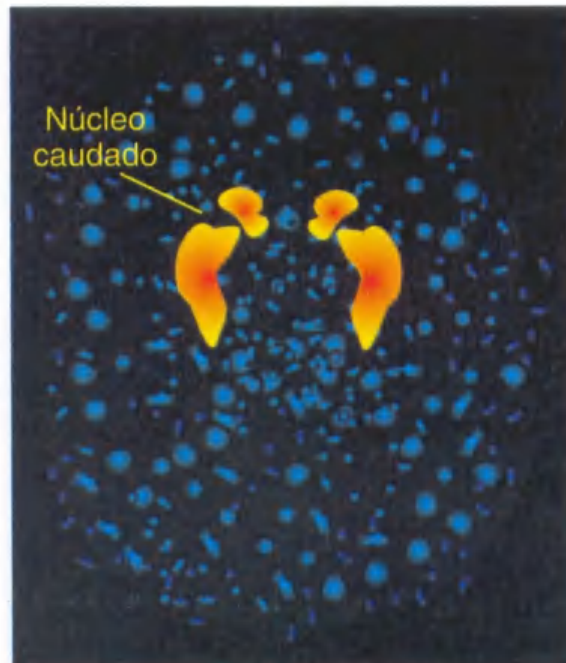


FIG. 2.24. En esta figura se muestra cómo el bloqueo de los receptores D2 se *reverte por* el bloqueo de los receptores 5HT2A en la vía *nigroestriada*. A diferencia de la figura 2.23, esta figura muestra la acción dual de los antagonistas serotoninérgicos-dopaminérgicos (ASD). En la figura 2.23 sólo se mostraba la primera acción, a saber, la unión a los receptores D2. Aquí se representa la segunda acción, es decir, la unión a los receptores 5HT2A. Lo interesante es que, en realidad, esta segunda acción revierte la primera. Esto es, el bloqueo de un receptor 5HT2A revierte el bloqueo de un receptor D2. Esto ocurre porque la dopamina se libera cuando la serotonina ya no puede inhibir su liberación. Otro término para denominar esto es el de desinhibición. Así, el bloqueo de un receptor 5HT2A desinhibe a la neurona dopaminérgica, haciendo que la dopamina fluya de ella. La consecuencia de esta desinhibición es que, entonces, la dopamina puede competir con el ASD por el receptor D2 y revertir la inhibición en él. De ahí que *los bloqueantes 5HT2A reviertan a los bloqueantes D2 en el cuerpo estriado*. Dado que el bloqueo D2 se revierte de ese modo, los ASD apenas causan -o no causan en absoluto- SEP o discinesia tardía.

2.2.4. La Vía Mesocortical Y La Farmacología De Mejora De Los Síntomas Negativos

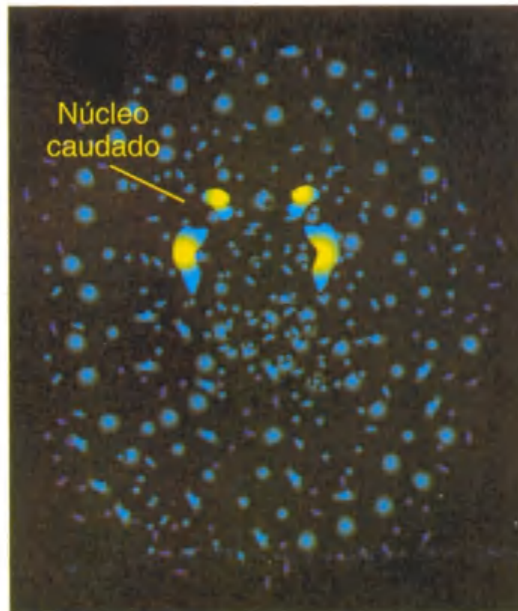
El antagonismo 5HT2A no sólo revierte el antagonismo D2, sino que causa un incremento neto de la actividad dopaminérgica en la vía dopaminérgica mesocortical, donde el equilibrio entre serotonina y dopamina es distinto del que se da en la vía dopaminérgica nigroestriada. Es decir: a diferencia de la vía dopaminérgica nigroestriada, en la que predominan los receptores dopaminérgicos D2, en muchas partes de la corteza cerebral existe una preponderancia de los receptores 5HT2A sobre los receptores D2. Así, en la vía dopaminérgica mesocortical los antipsicóticos atípicos con propiedades ASD tienen un efecto más profundo en el bloqueo de los receptores corticales 5HT2A, densa-



antipsicótico convencional

FIG. 2.25. Simulación artística de la unión de un fármaco *antipsicótico convencional* a los *receptores D2* postsinápticos en la vía *nigroestriada*. Los estudios autorradiográficos y de marcación con radiorreceptores en animales experimentales, así como la tomografía por emisión de positrones (TEP) en los pacientes esquizofrénicos, han establecido que a las dosis antipsicóticas los fármacos antipsicóticos convencionales básicamente saturan la capacidad de unión de dichos receptores. Los colores brillantes indican la unión a los receptores D2 y muestran que alrededor del 90 % de los receptores dopaminérgicos son bloqueados a la dosis antipsicótica de un antipsicótico convencional en un paciente esquizofrénico, lo que explica por qué tales dosis también causan SEP.

mente poblados -incrementando, por tanto, la liberación de dopamina-, que en el bloqueo de los receptores corticales D2, escasamente poblados. Esto da como resultado la unión de una considerable cantidad de antagonista 5HT2A y también una considerable liberación de dopamina, pero un menor antagonismo D2 en esta parte del cerebro. Resultado: la liberación de dopamina vence de nuevo sobre el bloqueo de la dopamina en el «tira y afloja» mesocortical. Teóricamente la liberación de dopamina en esta parte del cerebro debería favorecer la mejora de los síntomas negativos de la esquizofrenia, y los ensayos clínicos muestran que los antipsicóticos atípicos mejoran los síntomas negativos no sólo mejor que los placebos, sino también mejor que los antipsicóticos convencionales. Recuérdese que se ha planteado la hipótesis de que el déficit de dopamina en la vía dopaminérgica mesocortical es una de las causas que contribuyen a los síntomas negativos de la esquizofrenia (fig. 2.27). Así, la naturaleza del antagonismo serotoninérgico -dopaminérgico en la vía dopaminérgica-



antagonista serotoninérgico-dopaminérgico

FIG. 2.26. Simulación artística de la unión de un fármaco *antipsicótico atípico* a los *receptores D2* postsinápticos en la vía *nigroestriada*. Aunque este paciente está recibiendo el mismo beneficio antipsicótico que el paciente del supuesto escáner anterior (fig. 2.25), la unión del fármaco a los receptores D2 en el cuerpo estriado presenta un color menos intenso, indicando sólo entre un 70 y un 80 % de bloqueo de los receptores. Esta reducción es suficiente para situar al paciente por debajo del umbral de los SEP. Así, este paciente se beneficia de las acciones antipsicóticas del fármaco, pero no padece SEP. Presumiblemente, el bloqueo de los receptores D2 en la vía dopaminérgica mesolímbica (no mostrado aquí), que es el objetivo apropiado para reducir los síntomas positivos de la psicosis, es igual para los pacientes de las figuras 2.25 y 2.26, y de ahí que en ambos se produzca un alivio de la psicosis.

gica mesocortical ha ayudado a los antipsicóticos atípicos a resolver el dilema de cómo incrementar el teórico déficit de dopamina en la vía dopaminérgica mesocortical para tratar los síntomas negativos y, no obstante, reducir a la vez la dopamina teóricamente hiperactiva en la vía dopaminérgica mesolímbica para tratar los síntomas positivos.

La tomografía por emisión de positrones revela que una dosis antipsicótica de un fármaco antipsicótico convencional no bloquea los receptores 5HT2A de la corteza como cabría esperar, ya que dichos fármacos carecen de tales propiedades de unión (fig. 2.28), pero que una dosis antipsicótica de un antipsicótico atípico produce un bloqueo casi completo de los receptores 5HT2A de dicha zona (fig. 2.29). Allí donde se bloqueen los receptores 5HT2A se estará liberando dopamina (véase fig. 2.27), lo cual explica en parte por qué los antipsicóticos atípicos mejoran los síntomas negativos mejor que los antipsicóti-

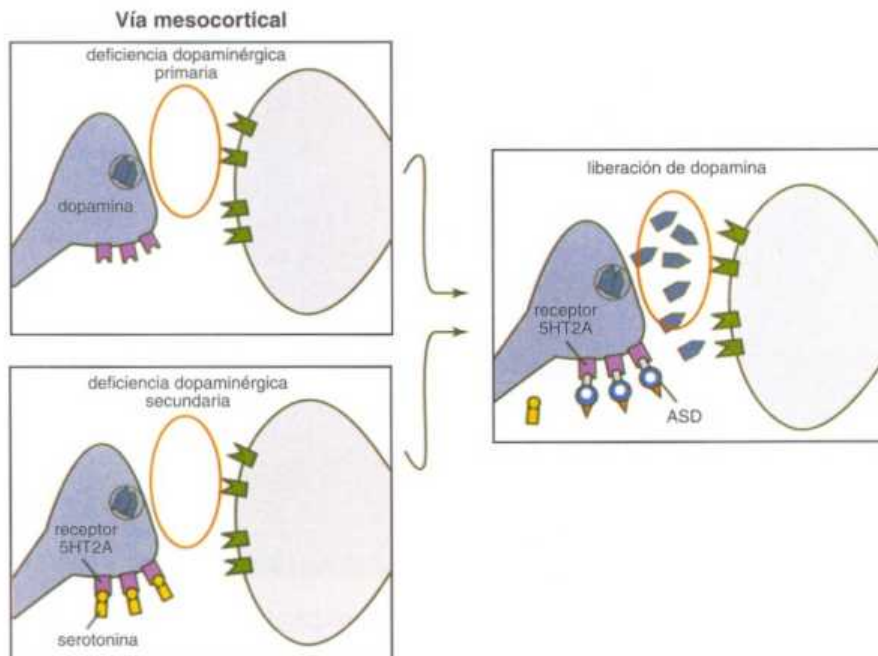


FIG. 2.27. La vía dopaminérgica *mesocortical* puede mediar en los déficit del *funcionamiento cognitivo* y en los *síntomas negativos* de la esquizofrenia a causa de una deficiencia relativa de dopamina, debida bien a una deficiencia primaria, o bien a varias causas secundarias, como un exceso de serotonina. En cada caso, el bloqueo de los receptores 5HT2A con un antipsicótico atípico debería producir la liberación de dopamina, lo que podría compensar la deficiencia dopaminérgica y mejorar los síntomas negativos y cognitivos.

cos convencionales. Obviamente, hay otros mecanismos neuroquímicos operativos en la fisiopatología de los síntomas negativos, pero la serotonina y la dopamina pueden realizar una importante contribución, como muestran esas acciones en la vía mesolímbica.

2.2.5. La Vía Tuberoinfundibular Y La Farmacología De Reducción De La Hiperprolactinemia

El antagonismo 5HT2A puede revertir el antagonismo D2 en la vía tuberoinfundibular. Existe una relación antagónica y recíproca entre la serotonina y la dopamina en el control de la secreción de prolactina de las células lactótrofas de la pituitaria. Es decir: la dopamina inhibe la liberación de prolactina al estimular a los receptores D2 (fig. 2.30), mientras que la serotonina favorece la liberación de prolactina al estimular a los receptores 5HT2A (fig. 2.31).

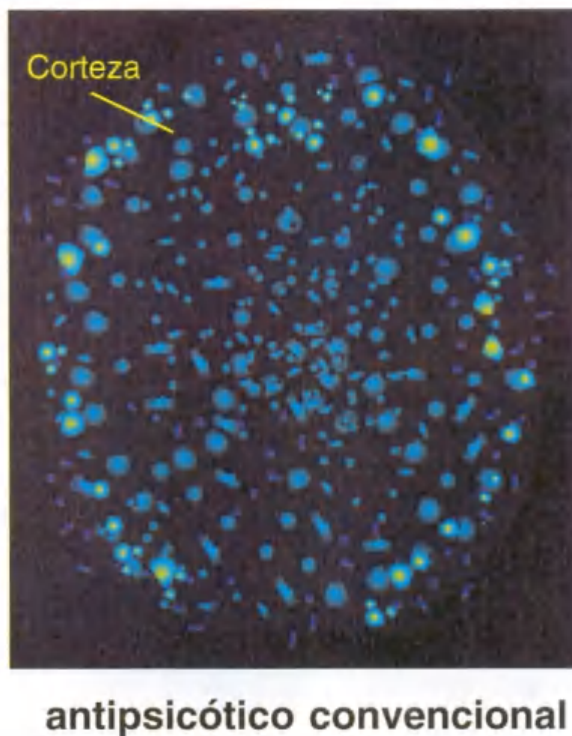


FIG. 2.28. Simulación artística de la unión de un fármaco *antipsicótico convencional* a los receptores *5HT2A* postsinápticos en la *corteza cerebral*, incluyendo las proyecciones dopaminérgicas mesocorticales y la corteza prefrontal dorsolateral. Los estudios autorradiográficos y de marcación de radiorreceptores en animales experimentales, así como la tomografía por emisión de positrones (TEP) en pacientes esquizofrénicos, han establecido que a las dosis antipsicóticas los fármacos antipsicóticos convencionales no se unen prácticamente a ninguno de dichos receptores. Los colores brillantes indican la unión a los receptores *5HT2A*, y la falta de receptores coloreados aquí confirma la falta de unión a los receptores *5HT2A* corticales. Allí donde los receptores *5HT2A* se bloquean, se libera dopamina. Este paciente está recibiendo una dosis antipsicótica de un antipsicótico convencional, pero no hay efecto alguno sobre los receptores *5HT2A* en la corteza debido a que dichos fármacos no interactúan con los receptores *5HT2A*. Véase el contraste con la [figura 2.29](#).

Así pues, cuando los receptores *D2* son bloqueados por un antipsicótico convencional, la dopamina ya no puede inhibir la liberación de prolactina, de modo que los niveles de prolactina se incrementan ([fig. 2.32](#)). Sin embargo, en el caso de un antipsicótico atípico, simultáneamente se da la inhibición de los receptores *5HT2A*, de modo que la serotonina ya no puede estimular la liberación de prolactina ([fig. 2.33](#)). Esto tiende a mitigar la hiperprolactinemia del bloqueo de los receptores *D2*. Aunque esta es una farmacología teóricamente interesante, en la práctica no todos los antagonistas serotoninérgicos-dopaminérgicos reducen la secreción de prolactina en la misma medida, y algunos de ellos no la reducen en absoluto.



antagonista serotoninérgico-dopaminérgico

FIG. 2.29. Simulación artística de la unión de un fármaco *antipsicótico atípico* a los *receptores 5HT2A* postsinápticos en la *corteza cerebral*, incluyendo las proyecciones dopaminérgicas mesocorticales y la corteza prefrontal dorsolateral. Los estudios autorradiográficos y de marcación de radiorreceptores en animales experimentales, así como la tomografía por emisión de positrones (TEP) en pacientes esquizofrénicos, han establecido que los receptores 5HT2A de la corteza esencialmente se saturan a las dosis antipsicóticas de los fármacos antipsicóticos atípicos. Presumiblemente, la liberación de dopamina se da en los sitios donde se produce unión de 5HT2A, y eso podría producir una mejora en el funcionamiento cognitivo y en los síntomas negativos a través de un mecanismo que no resulta posible para los agentes antipsicóticos convencionales (cfr. [fig. 2.28](#)).

2.2.6. La Vía Mesolímbica Y La Farmacología De Mejora De Los Síntomas Positivos

Afortunadamente, el antagonismo 5HT2A no revierte el antagonismo D2 en el sistema mesolímbico. Si el antagonismo 5HT2A revierte, al menos en parte, los efectos del antagonismo D2 en varias vías dopaminérgicas, entonces ¿por qué no revierte las acciones antipsicóticas del bloqueo D2 en la vía dopaminérgica mesolímbica? Evidentemente, el antagonismo por parte de la serotonina sobre los efectos de la dopamina en esta vía no es lo bastante fuerte como para causar la reversión de los receptores D2 por parte de los antipsicóticos atípicos o para mitigar las acciones de los antipsicóticos atípicos sobre los síntomas positivos de la psicosis.

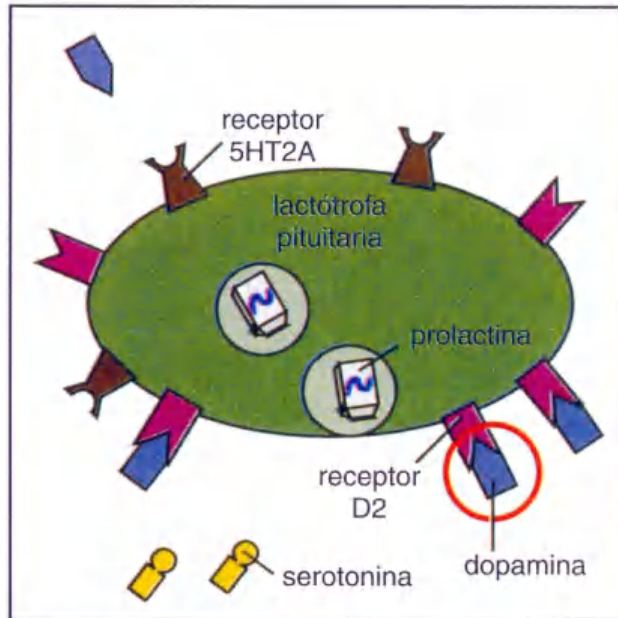


FIG. 2.30. La *dopamina* *inhibe* la liberación de *prolactina* de las células lactótrofas pituitarias de la glándula pituitaria (*círculo rojo*).

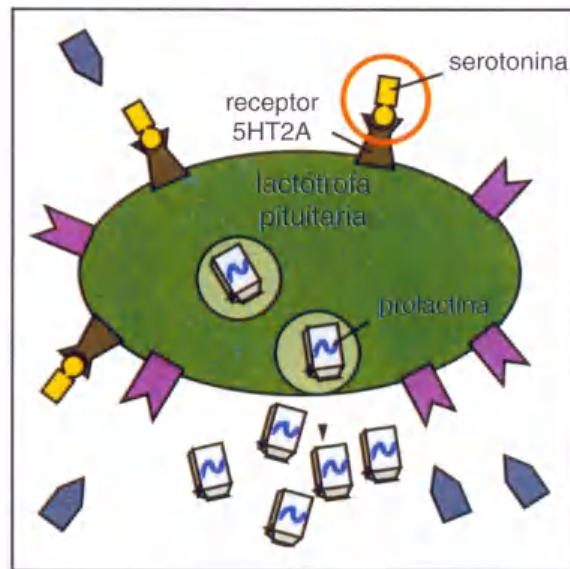


FIG. 2.31. La *serotonina* *estimula* la liberación de *prolactina* de las células lactótrofas pituitarias de la glándula pituitaria (*círculo rojo*). Por tanto, la serotonina y la dopamina poseen una acción reguladora recíproca sobre la liberación de prolactina, y sus acciones se oponen mutuamente.

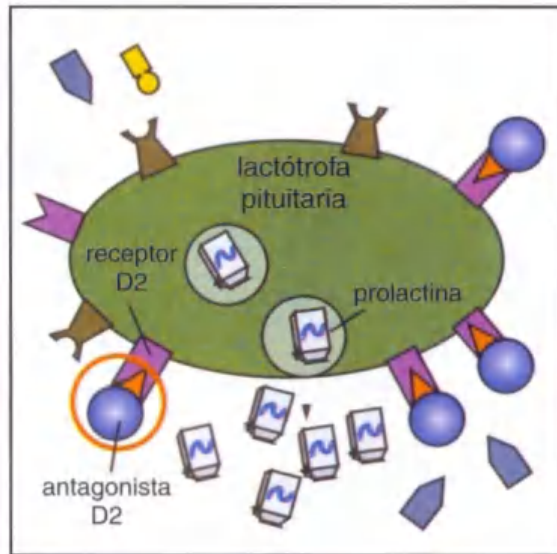


FIG. 2.32. Los fármacos antipsicóticos convencionales son antagonistas D2 y, por tanto, se oponen al papel inhibitor de la dopamina en la secreción de prolactina de las lactótrofas pituitarias. En consecuencia, los fármacos que bloquean los receptores D2 aumentan los niveles de prolactina (círculo rojo).

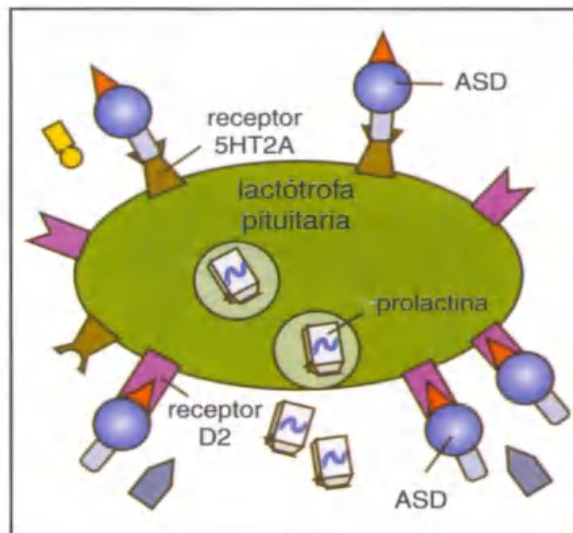


FIG. 2.33. En esta figura se muestra cómo el antagonismo 5HT2A revierte la capacidad del antagonismo D2 de incrementar la secreción de prolactina. Dado que la dopamina y la serotonina tienen papeles reguladores recíprocos en el control de la secreción de prolactina, una anula a la otra. Por tanto, la estimulación de los receptores 5HT2A revierte el efecto de la estimulación de los receptores D2 (cfr. figs. 2.30 y 2.31). Lo mismo ocurre en el caso inverso; es decir: el bloqueo de los receptores 5HT2A (aquí representado) revierte los efectos del bloqueo de los receptores D2 (representado en la fig. 2.32).

2.2.7. Resumen De Las Acciones De Los Antipsicóticos Atípicos Como Clase

En resumen, en el caso de los antipsicóticos convencionales el bloqueo de la dopamina vence el «tira y afloja» en todas las vías dopaminérgicas, dando como resultado acciones antipsicóticas sobre los síntomas positivos, pero al precio del empeoramiento -o, al menos, de la falta de mejora- de los síntomas negativos, y de la producción de SEP, discinesia tardía e hiperprolactinemia. Por su parte, parece que los antipsicóticos atípicos permiten «nadar y guardar la ropa»; es decir: el bloqueo de la dopamina vence a la liberación de dopamina en el «tira y afloja» allí donde debe vencer para tratar los perturbadores síntomas positivos, a saber, en la vía dopaminérgica mesolímbica; pero a la vez ocurre todo lo contrario en la vía dopaminérgica mesocortical cuando se administra un antipsicótico atípico, puesto que en dicha área del cerebro la liberación de dopamina vence al bloqueo de la dopamina, y, en consecuencia, mejoran los síntomas negativos, en lugar de empeorar como suele ocurrir con los antipsicóticos convencionales. Y por si eso fuera poco, durante la administración de fármacos antipsicóticos atípicos la liberación de dopamina vence al bloqueo de la dopamina tanto en la vía dopaminérgica nigroestriada como en la tuberoinfundibular, en la medida suficiente como para reducir los SEP además de la hiperprolactinemia, produciendo en gran parte la eliminación de esos efectos secundarios para muchos pacientes en comparación con los fármacos antipsicóticos convencionales. Esta mezcla de resultados favorables parece deberse en gran medida a las diferencias entre el antagonismo serotoninérgico-dopaminérgico en las distintas partes del cerebro, de modo que el bloqueo simultáneo de los receptores D2 y 5HT2A puede hacer cosas casi opuestas en el mismo cerebro, al mismo tiempo y con el mismo fármaco.

Aunque aquí hay obviamente muchos otros factores en juego y la anterior es una explicación excesivamente simplista, constituye un punto de partida útil para empezar a apreciar las acciones farmacológicas de los antipsicóticos atípicos como clase de fármacos.

2.3. Antipsicóticos atípicos: ¿varios fármacos únicos, o una clase integrada por varios fármacos?

El antagonismo serotoninérgico-dopaminérgico es un concepto clave para explicar algunas de las acciones clínicas atípicas de varios antipsicóticos atípicos, pero no constituye una explicación suficiente de todas las propiedades de esos agentes terapéuticos únicos. Algunos antagonistas serotoninérgicos-dopaminérgicos no poseen las propiedades clínicas atípicas de los cinco antipsicóticos atípicos consolidados ya mencionados (por ejemplo, la loxapina es un antagonista serotoninérgico-dopaminérgico, pero se le considera un antipsicótico convencional, especialmente a dosis altas). Asimismo, algunos fármacos (por ejemplo, el amisulpride) con escasos SEP no son necesariamente antagonistas serotoninérgicos - dopaminérgicos. Además, cuando se administran en dosis al-

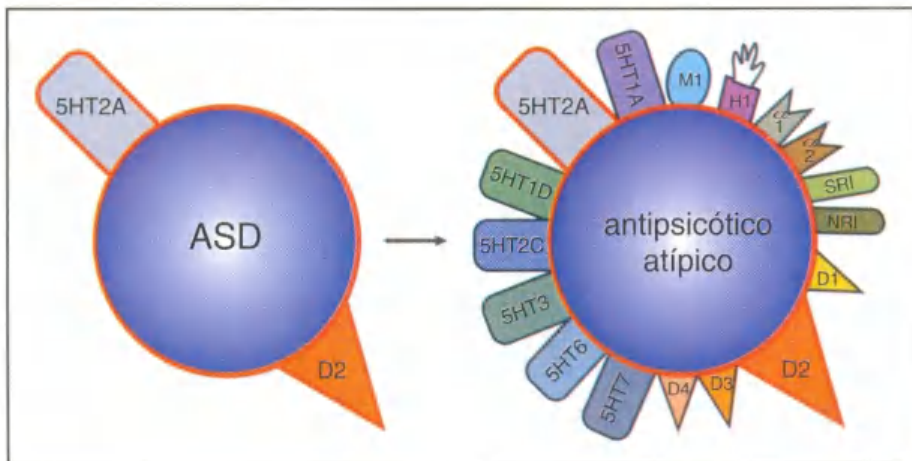


FIG. 2.34. *Más allá del concepto de ASD.* Los antipsicóticos atípicos no son simplemente antagonistas serotoninérgicos-dopaminérgicos (ASD). En realidad, presentan algunas de las más complejas mezclas de propiedades farmacológicas de la psicofarmacología. Aquí se representa un icono con todas esas propiedades. Aparte del antagonismo de los receptores 5HT2A y D2, algunos agentes de esta clase interactúan con otros muchos subtipos de receptores tanto de la dopamina como de la serotonina, incluyendo 5HT1A, 5HT1D, 5HT2C, 5HT3, 5HT6, 5HT7, y D1, D3 y D4. También participan otros sistemas de neurotransmisores, incluyendo el bloqueo de la recaptación tanto de norepinefrina como de serotonina, además del bloqueo antimuscarínico, antihistamínico y adrenérgico alfa 1 más adrenérgico alfa 2. Sin embargo, no hay dos antipsicóticos atípicos con idénticas propiedades de unión, lo que probablemente contribuya a explicar por qué todos ellos poseen propiedades clínicas diferenciadas.

tas, algunos antagonistas serotoninérgicos-dopaminérgicos empiezan a perder sus propiedades atípicas (por ejemplo, la risperidona). Por lo tanto, hay que considerar otros factores farmacológicos y clínicos para poder comprender plenamente los diversos antipsicóticos actualmente considerados atípicos. Aquí consideraremos cinco agentes de una lista de antipsicóticos atípicos que crece continuamente: clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona. En posteriores secciones consideraremos también otros candidatos.

Además de la limitada definición anterior de un antipsicótico atípico como agente con propiedades antagonistas 5HT2A y D2 asociadas a una reducción de los SEP, hay otras propiedades farmacológicas asociadas a los cinco antipsicóticos atípicos actualmente comercializados. Por otra parte, no hay dos agentes que tengan propiedades exactamente idénticas, incluyendo múltiples acciones farmacológicas en los subtipos de receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos además de las acciones ASD (por ejemplo, D1, D3 y D4, además de 5HT1A, 5HT1D, 5HT2C, 5HT3, 5HT6 y 5HT7 (fig. 2.33), y múltiples acciones farmacológicas en otros receptores de neurotransmisores (como los receptores noradrenérgicos alfa 1 y alfa 2, los receptores colinérgicos muscarínicos y los receptores de histamina H1, además de las bombas de recaptación tanto de serotonina como de norepinefrina) (fig. 2.34).

Los antipsicóticos atípicos no sólo poseen crecientes acciones farmacológicas además de las acciones ASD, sino que también presentan propiedades clínicas adicionales, favorables y desfavorables, aparte de la limitada definición clínica de sus SEP reducidos y sus acciones sobre los síntomas positivos de la psicosis. Entre las propiedades adicionales favorables se incluyen la capacidad de mejorar los síntomas negativos en los pacientes esquizofrénicos mejor de lo que pueden hacerlo los antipsicóticos convencionales; la capacidad de causar un escaso o nulo incremento de los niveles de prolactina; la capacidad de mejorar los síntomas positivos en los pacientes esquizofrénicos resistentes a los antipsicóticos convencionales; la capacidad de mejorar el estado de ánimo y reducir el suicidio no sólo en pacientes con esquizo-

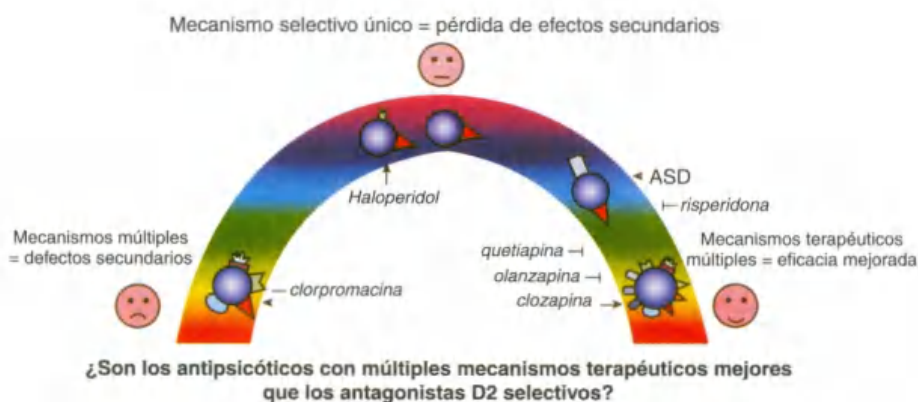


FIG. 2.35. ¿Son los antipsicóticos con *múltiples mecanismos terapéuticos* mejores que los antagonistas D2 selectivos o que los ASD selectivos? Los antipsicóticos originarios basados en la fenotiacina se clasifican como antipsicóticos convencionales con la deseable propiedad farmacológica del antagonismo D2, mientras que sus otras propiedades farmacológicas se consideran no deseables y son causa de efectos secundarios (véase la parte izquierda del espectro). En consecuencia, cuando se introdujeron los antagonistas D2 de mayor potencia y con menores propiedades farmacológicas secundarias, como el haloperidol, se consideró un avance (véase parte media del espectro). Durante esa época, la idea era que los agentes más deseables eran los que tenían mayor selectividad y sólo una acción primaria, a saber, el antagonismo D2. Después, en la época de los ASD, se desarrolló el concepto de que, como mínimo, se debería combinar el antagonismo 5HT_{2A} con el antagonismo D2 para conseguir un antipsicótico más eficaz y mejor tolerado, es decir, un antipsicótico atípico. El siguiente paso es la propuesta de que se puede obtener una eficacia aún mayor con una nueva mezcla de propiedades farmacológicas, especialmente para la esquizofrenia refractaria al tratamiento y para tratar las adicionales dimensiones sintomáticas de la esquizofrenia aparte de los síntomas positivos y negativos, como los síntomas relacionados con el estado de ánimo y la cognición.

frenia, sino también en pacientes bipolares en las fases maníacas, mixtas y depresivas de su enfermedad. Las propiedades clínicas adicionales desfavorables de los antipsicóticos atípicos pueden incluir ganancia de peso, sedación, ataques convulsivos o agranulocitosis.

Cada uno de los principales antipsicóticos atípicos difiere de los demás en el grado en que se han podido establecer esas diversas características clínicas favorables y desfavorables en grandes ensayos clínicos. Por otra parte, los pacientes individuales pueden presentar respuestas muy distintas de la respuesta media predicha a partir de los resultados colectivos de los ensayos clínicos, así como respuestas muy distintas a uno de esos agentes en comparación con otro. En la práctica, sin embargo, cada uno de los agentes actualmente comercializados en la clase de antipsicóticos atípicos puede ser apreciado tanto por las diferencias que presenta en relación a los demás como por las acciones farmacológicas y clínicas que comparte con ellos.

Aunque todavía no está claro por qué los diversos antipsicóticos atípicos difieren entre sí, lo más probable que la respuesta se halle en las propiedades farmacológicas, distintas del antagonismo 5HT_{2A} y D₂, que *no* tienen en común. Aunque algunas de esas propiedades siguen siendo desconocidas, muchas de ellas sí se conocen (se representan en la [figura 2.34](#) y en los iconos individuales de los diversos antipsicóticos atípicos de los que se trata más adelante en este capítulo). De las 17 propiedades farmacológicas detalladas en dichos iconos, no cabe duda de que algunas median en diversos efectos secundarios, y otras pueden mediar en las acciones terapéuticas adicionales aquí mencionadas. Esto plantea una cuestión: ¿son los antipsicóticos atípicos con múltiples mecanismos terapéuticos mejores que aquellos que poseen menos mecanismos terapéuticos (véase [fig. 2.35](#))?

La idea de la sinergia entre múltiples mecanismos farmacológicos constituye también la base lógica de la combinación de fármacos de distintas acciones terapéuticas en pacientes que no responden a los diversos antidepresivos con mecanismos farmacológicos únicos. ¿Es posible que esta base lógica pueda explicar también por qué un paciente esquizofrénico puede a veces responder a un antipsicótico atípico con una mezcla específica de múltiples mecanismos farmacológicos mejor que a otro antipsicótico atípico con una mezcla distinta de tales mecanismos? Las comparaciones directas de antipsicóticos atípicos apenas están empezando a ayudar a desarrollar una base racional para elegir un antipsicótico atípico en lugar de otro ahora que la superioridad de esta clase de agentes sobre los antipsicóticos convencionales parece bien establecida. Actualmente, el mejor antipsicótico atípico para un paciente individual se suele descubrir por ensayo y error. Dado que las diferencias entre los fármacos de esta clase pueden ser importantes, incluimos aquí una breve explicación sobre cada uno de los cinco agentes actualmente en uso en la práctica clínica. En posteriores apartados de este capítulo trataremos de otros agentes específicos.

2.3.1. Clozapina

La clozapina se considera el prototipo de los antipsicóticos atípicos, ya que fue el primero en el que se observó que tenía muy pocos efectos secundarios extrapiramidales, cuando no ninguno, no causaba discinesia tardía y no elevaba los niveles de prolactina. La clozapina es uno de los cinco antipsicóticos que presentan estructuras químicas algo relacionadas (fig. 2.36). Aunque es ciertamente un antagonista 5HT_{2A-2D}, la clozapina también posee uno de los más complejos perfiles farmacológicos de la psicofarmacología, y no digamos de entre los antipsicóticos atípicos (fig. 2.37).

La clozapina es el único antipsicótico atípico que se reconoce como particularmente eficaz cuando han fracasado los agentes antipsicóticos convencionales. Aunque ocasionalmente los pacientes pueden experimentar un «despertar» (en el sentido de Oliver Sachs), caracterizado por el retorno a un nivel casi normal de funcionamiento cognitivo, interpersonal y profesional, y no sólo una mejora significativa de los síntomas positivos de la psicosis, por desgracia se trata de un acontecimiento bastante raro. Sin embargo, el hecho de que se trate de algo observable alimenta la posibilidad de que algún día se puede lograr un estado de bienestar en la esquizofrenia mediante la mezcla correcta de mecanismos farmacológicos. Estos despertares se han observado en raras ocasiones asociados también al tratamiento con otros antipsicóticos atí-

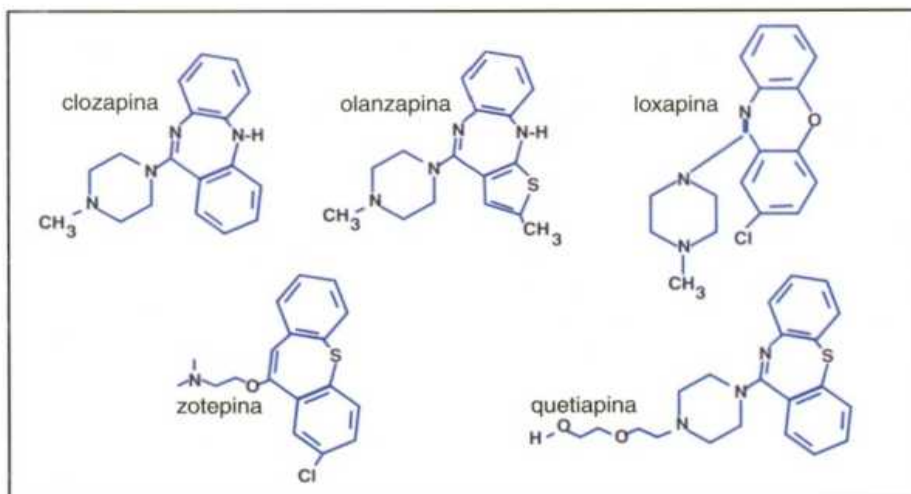


FIG. 2.36. Fórmulas estructurales de la clozapina y otros cuatro antipsicóticos, la olanzapina, la quetiapina, la loxapina y la zotepina. Curiosamente, los cinco son también ASD, pero no todos ellos parecen ser antipsicóticos atípicos (así, por ejemplo, la loxapina es un antipsicótico convencional, y la zotepina aún está pendiente de clasificación). Por otra parte, las propiedades clínicas y las características farmacológicas varían considerablemente entre los que son claramente atípicos (es decir, la clozapina, la olanzapina y la quetiapina).

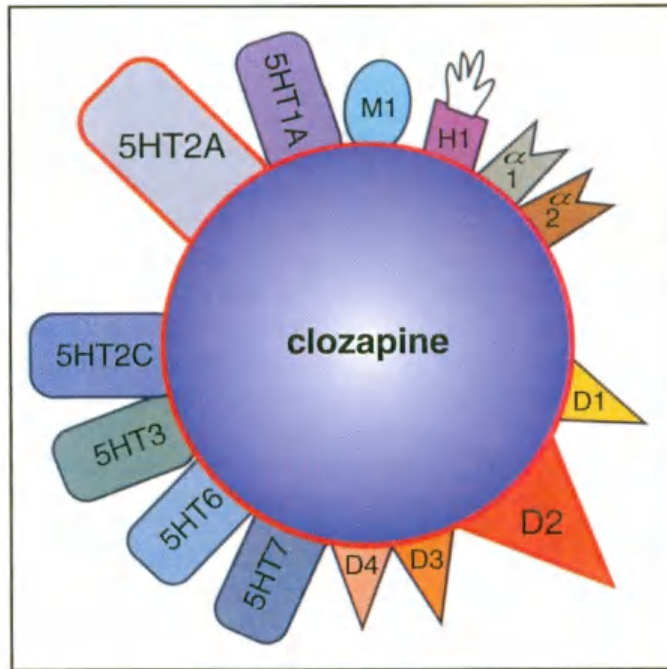


FIG. 2.37. Icono farmacológico de la *clozapina*. Aquí se representan las propiedades de unión más prominentes de la clozapina, que probablemente presenta uno de los repertorios más complejos de la psicofarmacología. Sus propiedades de unión varían enormemente en función de la técnica y de la especie, y de un laboratorio a otro. Este icono describe una síntesis cualitativa del pensamiento actual acerca de las propiedades de unión de la clozapina, las cuales se están revisando y actualizando constantemente.

picos, pero raramente, o casi nunca, asociados al tratamiento con antipsicóticos convencionales.

La clozapina es también el único fármaco antipsicótico asociado al riesgo de una complicación peligrosa, y ocasionalmente fatal, llamada *agranulocitosis*, que se da entre el 0,5 y el 2 % de los pacientes. Debido a ello, los pacientes deben controlar sus recuentos sanguíneos semanalmente durante los primeros seis meses de tratamiento y luego cada dos semanas mientras dure dicho tratamiento. La clozapina entraña también un mayor riesgo de ataques convulsivos, especialmente en dosis elevadas. Puede resultar muy sedante, y se asocia al mayor grado de ganancia de peso entre todos los antipsicóticos. Así pues, la clozapina puede ser el agente con mayor eficacia, pero también con más efectos secundarios, de entre todos los antipsicóticos atípicos.

Los farmacólogos han estado tratando de definir qué hay en el mecanismo de acción bioquímico de la clozapina que explica su especial eficacia, además de sus efectos secundarios. Como ya hemos visto ampliamente en este capítulo, las propiedades ASD pueden explicar en parte los reducidos SEP, la reducida discinesia tardía y, quizás, incluso la falta de aumento de los niveles de prolactina; las propiedades ASD también pueden ayudar a explicar la mejora de los

síntomas negativos de la esquizofrenia. Sin embargo, el concepto de ASD no parece explicar las acciones terapéuticas de la clozapina en los casos resistentes al tratamiento, puesto que la clozapina es superior a otros agentes que comparten esta propiedad.

Las propiedades de antagonismo serotoninérgico-dopaminérgico tampoco explican los efectos secundarios de la clozapina, consistentes en ganancia de peso, sedación, ataques convulsivos y agranulocitosis. El mecanismo de inducción de la agranulocitosis por parte de la clozapina sigue sin estar claro, pero por fortuna no parece que ningún otro fármaco antipsicótico atípico comparta este problema. La convulsiones tampoco se comprenden muy bien, pero no constituyen un problema grave en ningún otro antipsicótico atípico. La ganancia de peso, más notoria en la clozapina que en ninguno de los demás antipsicóticos atípicos, parece correlacionarse mejor con sus propiedades de unión antihistamínicas, quizás empeoradas por las acciones antagonistas 5HT_{2C} concomitantes. La sedación puede estar vinculada a sus acciones antihistamínicas y anticolinérgicas.

En vista de la proporción riesgos/beneficios de la clozapina, en general no se considera a ésta un agente de primera línea para el tratamiento de la psicosis, sino sólo una opción a tener en cuenta cuando han fallado varios otros agentes. Resulta especialmente útil para sofocar la violencia y la agresión en los pacientes difíciles, puede reducir los índices de suicidio en la esquizofrenia, y puede reducir también la gravedad de la discinesia tardía, especialmente en los períodos largos del tratamiento.

2.3.2. Risperidona

Este agente posee una estructura química distinta (fig. 2.38) y un perfil farmacológico considerablemente más simple que la clozapina (fig. 2.39). La risperidona resulta especialmente atípica en dosis bajas, pero en dosis elevadas puede volverse más «convencional», y si la dosis resulta demasiado alta pueden darse SEP. La risperidona, pues, se usa preferentemente no sólo en la esquizofrenia en dosis moderadas, sino también en afecciones en las que en el pasado se utilizaban dosis bajas de antipsicóticos convencionales, como, por ejemplo, en los pacientes ancianos con psicosis, agitación y trastornos conductuales asociados con demencia, y en los niños y adolescentes con trastornos psicóticos. Aunque la risperidona es un ASD, por razones que no están claras eleva los niveles de prolactina en la misma medida que los antipsicóticos convencionales, incluso a dosis bajas.

Numerosos estudios muestran que la risperidona es un agente sumamente eficaz para los síntomas positivos de la esquizofrenia, y asimismo mejora los síntomas negativos de la esquizofrenia mejor que los antipsicóticos convencionales. Los primeros estudios han mostrado una incidencia muy baja de discinesia tardía con su uso a largo plazo, y asimismo revelan que algunos pacientes mejoran con la risperidona cuando fracasan los antipsicóticos conven-

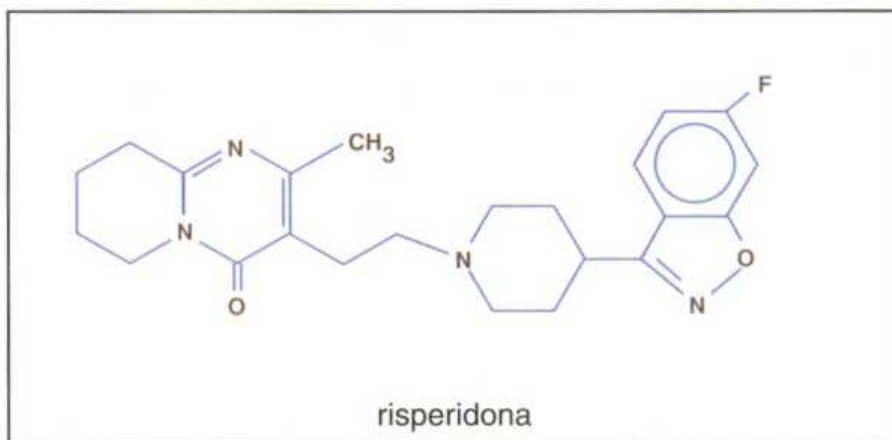


FIG. 2.38. Fórmula estructural de la *risperidona*.

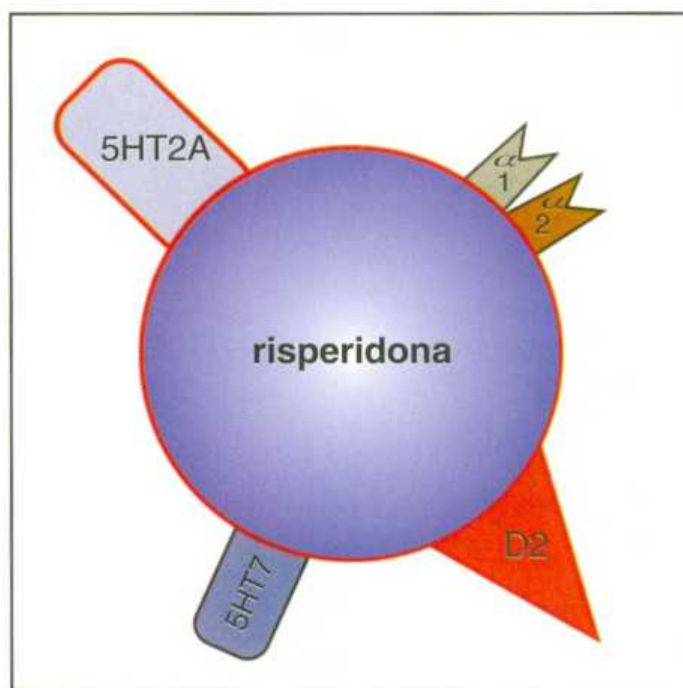


FIG. 2.39. Icono farmacológico de la *risperidona*, donde se representa una síntesis cualitativa del pensamiento actual acerca de las propiedades de unión de este fármaco. Entre los antipsicóticos atípicos, éste presenta uno de los perfiles farmacológicos más sencillos y se aproxima mucho a un ASD. Como en el caso de todos los antipsicóticos atípicos tratados en este capítulo, sus propiedades de unión varían enormemente en función de la técnica y de la especie, y de un laboratorio a otro; dichas propiedades se están revisando y actualizando constantemente.

cionales, aunque probablemente no tanto como lo harían con la clozapina. Los estudios actualmente en curso sugieren que la risperidona puede mejorar el funcionamiento cognitivo no sólo en la esquizofrenia, sino también en las demencias, como la enfermedad de Alzheimer. La risperidona también puede mejorar el estado de ánimo en la esquizofrenia y en las fases tanto maníacas como depresivas del trastorno bipolar. Con la risperidona se produce una menor ganancia de peso que con otros agentes antipsicóticos atípicos, debido quizás a que la risperidona no bloquea los receptores histamínicos H1, aunque para algunos pacientes la ganancia de peso sigue siendo un problema.

2.3.3. Olanzapina

Aunque la olanzapina tiene una estructura química afín a la de la clozapina (fig. 2.36), es más potente que ésta y posee varias características farmacológicas y clínicas diferenciales (fig. 2.40), no sólo en relación a la clozapina (fig. 2.37), sino también en comparación con la risperidona (fig. 2.39). La

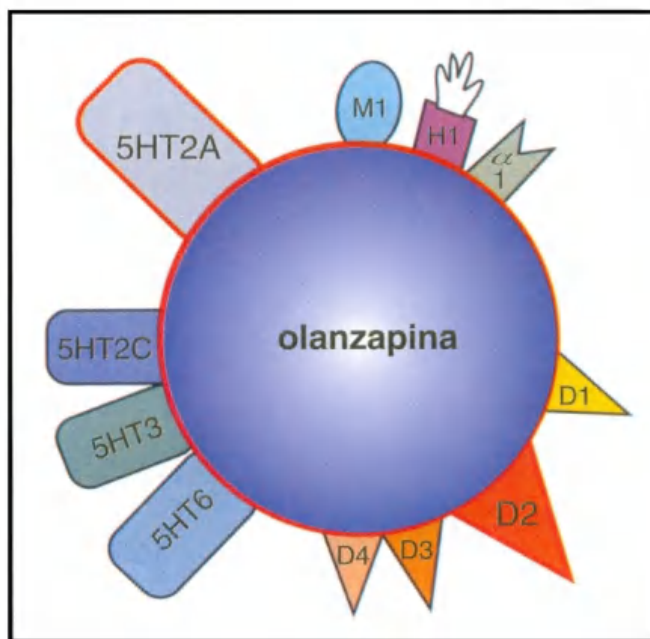


FIG. 2.40. Icono farmacológico de la *olanzapina*, donde se representa una síntesis cualitativa del pensamiento actual acerca de las propiedades de unión de este fármaco. Posee una compleja farmacología que coincide en parte con la de la clozapina, aunque es distinta de ésta. Como en el caso de todos los antipsicóticos atípicos tratados en este capítulo, sus propiedades de unión varían enormemente en función de la técnica y de la especie, y de un laboratorio a otro; dichas propiedades se están revisando y actualizando constantemente.

olanzapina es atípica en que generalmente carece de SEP, no sólo a dosis moderadas, sino usualmente incluso a dosis altas. Así, la olanzapina tiende a utilizarse en algunos de los casos más difíciles de esquizofrenia, trastorno bipolar y otros tipos de psicosis en los que se desea un buen control de la psicosis sin que se produzcan SEP, pero, a la vez, se requiere un tratamiento agresivo. Por otra parte, este método puede resultar muy caro.

La olanzapina carece de las extremas propiedades sedantes de la clozapina, pero puede resultar algo sedante. La olanzapina se asocia a la ganancia de peso, quizás debido a sus propiedades antihistamínicas y antagonistas 5HT_{2C} (fig. 2.40). No suele elevar los niveles de prolactina. Los primeros estudios sugieren una muy baja incidencia de discinesia tardía con su uso a largo plazo, y sugieren asimismo que algunos pacientes mejoran con la olanzapina cuando fracasan los antipsicóticos convencionales, aunque probablemente no tanto como mejorarían con la clozapina. Numerosos estudios muestran que la olanzapina resulta sumamente eficaz en los síntomas positivos de la esquizofrenia y también mejora sus síntomas negativos mejor que los antipsicóticos convencionales. Los estudios actualmente en curso revelan también que la olanzapina mejora el estado de ánimo, no sólo en la esquizofrenia, sino también en las fases maníacas y depresivas del trastorno bipolar, lo que hace pensar que podría constituir un tratamiento de primera línea para el trastorno bipolar. Algunos estudios sugieren que la olanzapina puede mejorar el funcionamiento cognitivo en la esquizofrenia y en la demencia.

2.3.4. Quetiapina

La quetiapina también posee una estructura química afín a la de la clozapina (fig. 2.36), pero presenta varias características farmacológicas y clínicas diferenciales (fig. 2.41), no sólo en relación a la clozapina (fig. 2.37), sino también en comparación con la risperidona (fig. 2.39) y la olanzapina (fig. 2.40). La quetiapina es muy atípica en el hecho de que prácticamente no causa ningún SEP a ninguna dosis, ni tampoco eleva los niveles de prolactina. Por tanto, la quetiapina tiende a ser el antipsicótico atípico preferido para los pacientes con enfermedad de Parkinson y psicosis. También resulta útil en la esquizofrenia, el trastorno bipolar y otros tipos de psicosis, en los que presenta pocos efectos secundarios extrapiramidales.

La quetiapina puede causar cierta ganancia de peso, ya que bloquea los receptores histamínicos H₁. Ha mostrado una inhibición específica de la biosíntesis de colesterol en el cristalino de algunas especies de animales, donde puede causar cataratas, pero no se ha documentado que haga lo mismo en los humanos. Algunos pacientes mejoran con la quetiapina cuando fracasan los antipsicóticos convencionales, aunque probablemente no tanto como lo harían con la clozapina. Diversos estudios revelan que la quetiapina resulta sumamente eficaz para los síntomas positivos y también mejora los síntomas ne-

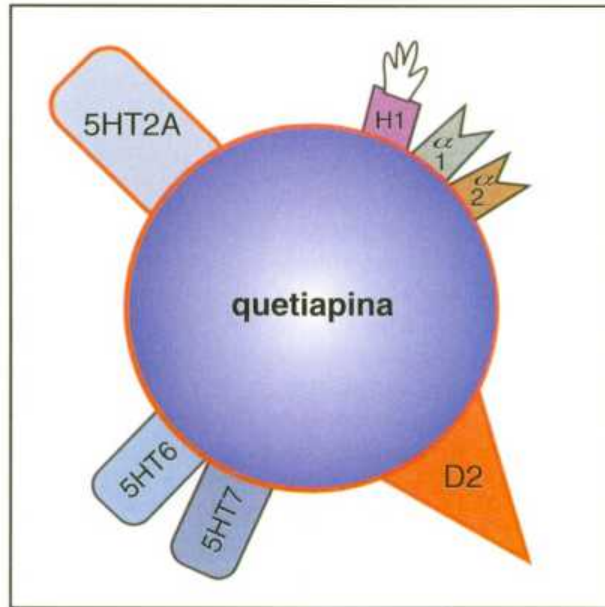


FIG. 2.41. Icono farmacológico de la *quetiapina*, donde se representa una síntesis cualitativa del pensamiento actual acerca de las propiedades de unión de este fármaco. Posee un perfil farmacológico único, distinto del de todos los demás antipsicóticos atípicos. Como en el caso de todos los antipsicóticos atípicos tratados en este capítulo, sus propiedades de unión varían enormemente en función de la técnica y de la especie, y de un laboratorio a otro; dichas propiedades se están revisando y actualizando constantemente.

gativos de la esquizofrenia. Los estudios actualmente en curso están empezando a mostrar que la quetiapina puede mejorar el estado de ánimo en la esquizofrenia y en las fases maníacas y depresivas del trastorno bipolar. Algunos estudios sugieren que la quetiapina puede mejorar el funcionamiento cognitivo en la esquizofrenia, así como en la demencia.

2.3.5. Ziprasidona

La ziprasidona presenta un estructura química novedosa (fig. 2.42) y un perfil farmacológico también bastante novedoso en comparación con los demás antipsicóticos atípicos (fig. 2.43). La ziprasidona parece ser atípica, como los otros agentes de su clase, en el hecho de que presenta pocos **SEP** y produce poco o ningún aumento de los niveles de prolactina. Su principal característica diferencial dentro de su clase puede ser que parece mostrar muy poca tendencia, o ninguna en absoluto, a causar ganancia de peso, debido quizás a que carece de propiedades antihistamínicas, aunque sí tiene acciones antagonistas 5HT_{2C}. Asimismo, la ziprasidona es el único antipsicótico atípico

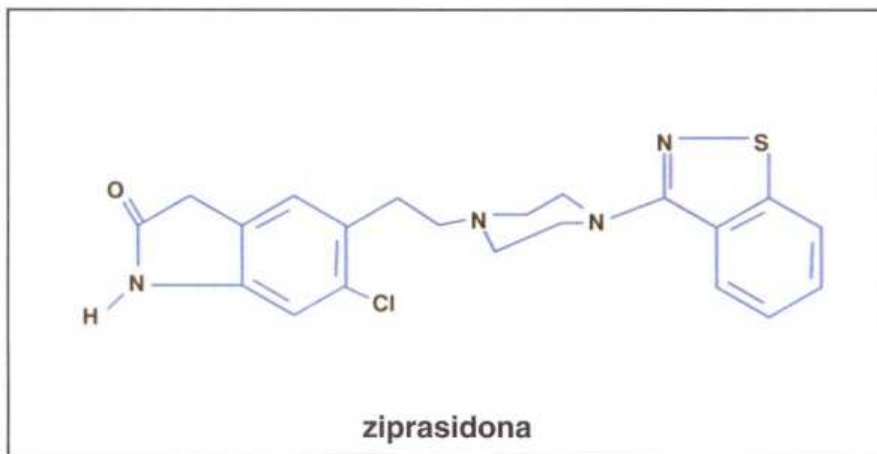


FIG. 2.42. Fórmula estructural de la ziprasidona.

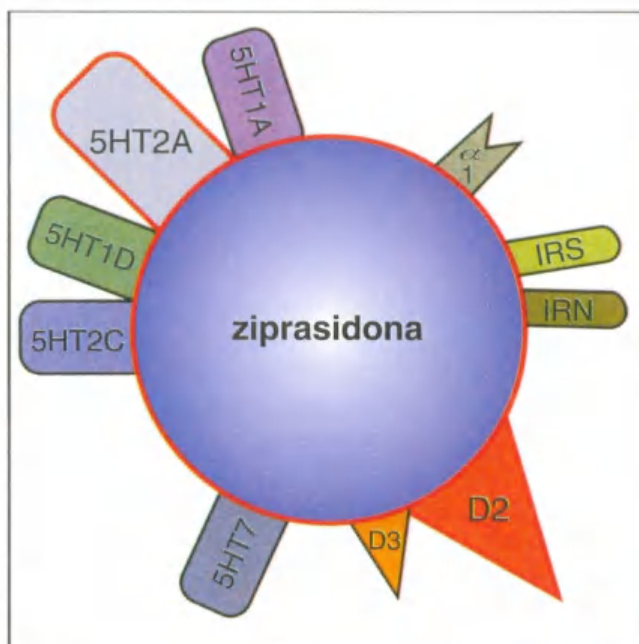


FIG. 2.43. Icono farmacológico de la ziprasidona, donde se representa una síntesis cualitativa del pensamiento actual acerca de las propiedades de unión de este fármaco. Este es el único antipsicótico atípico con propiedades antagonistas 5HT1D y con propiedades bloqueantes de la recaptación de serotonina y norepinefrina. Como en el caso de todos los antipsicóticos atípicos tratados en este capítulo, sus propiedades de unión varían enormemente en función de la técnica y de la especie, y de un laboratorio a otro; dichas propiedades se están revisando y actualizando constantemente.

que es antagonista 5HT1D, agonista 5HT1A, y también inhibe la recaptación tanto de serotonina como de norepinefrina. Cabría esperar que estas últimas acciones farmacológicas fueran tanto proserotoninérgicas como pronoradrenérgicas, lo que podría contribuir al comportamiento favorable de la ziprasidona en lo que se refiere al peso, pero también predeciría sus acciones antidepresivas y ansiolíticas. Las acciones antidepresivas se están probando activamente en la esquizofrenia y el trastorno bipolar para determinar si las características farmacológicas teóricamente ventajosas de la ziprasidona se demostrarán en las comparaciones directas con otros agentes antipsicóticos atípicos.

Algunos pacientes mejoran con la ziprasidona cuando fracasan los antipsicóticos convencionales, aunque probablemente no tanto como lo harían con la clozapina. Diversos estudios revelan que la ziprasidona resulta sumamente eficaz para los síntomas positivos y también mejora los síntomas negativos de la esquizofrenia. Algunos estudios sugieren que la ziprasidona podría mejorar el funcionamiento cognitivo en la esquizofrenia, así como en la demencia.

2.4. Consideraciones farmacocinéticas sobre los fármacos antipsicóticos atípicos

Vamos a tratar algunas cuestiones farmacocinéticas concretas relacionadas con los fármacos antipsicóticos.

2.4.1. Citocromo P450 1A2

Recuérdese que uno de los enzimas metabolizadores de fármacos clave es el enzima citocromo P450 (CYP450) denominado 1A2. Dos antipsicóticos atípicos son sustratos del 1A2, a saber, la olanzapina y la clozapina. Eso significa que cuando éstas se administran de forma concomitante con un inhibidor de dicho enzima, como el antidepresivo fluvoxamina, sus niveles podrían aumentar (fig. 2.44). Aunque puede que esto no resulte especialmente importante desde un punto de vista clínico para la olanzapina (aparte de causar un ligero incremento de la sedación), en el caso de la clozapina podría elevar los niveles en plasma lo bastante para aumentar el riesgo de ataques convulsivos. Así, puede que sea necesario reducir la dosis de clozapina cuando ésta se administre junto con la fluvoxamina, o que se deba elegir otro antidepresivo.

Por otra parte, cuando se administra un inductor del 1A2 de forma concomitante con cualquiera de los dos antipsicóticos sustratos del 1 A2, el nivel del antipsicótico puede bajar. Esto ocurre cuando un paciente empieza a fumar, ya que fumar induce el I A2, y eso haría que los niveles de olanzapina y clozapina disminuyeran (fig. 2.45). Teóricamente eso podría hacer que los pa-

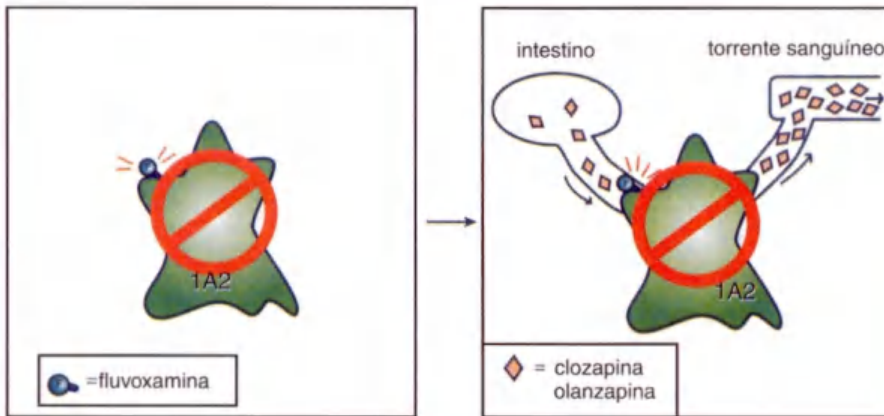


FIG. 2.44. La clozapina y la olanzapina son *sustratos* del citocromo *P450 1A2* (CYP450 1A2). Cuando esos fármacos se administran junto con un inhibidor de este enzima, como el antidepresivo fluvoxamina, los niveles en plasma de la olanzapina y la clozapina pueden aumentar.

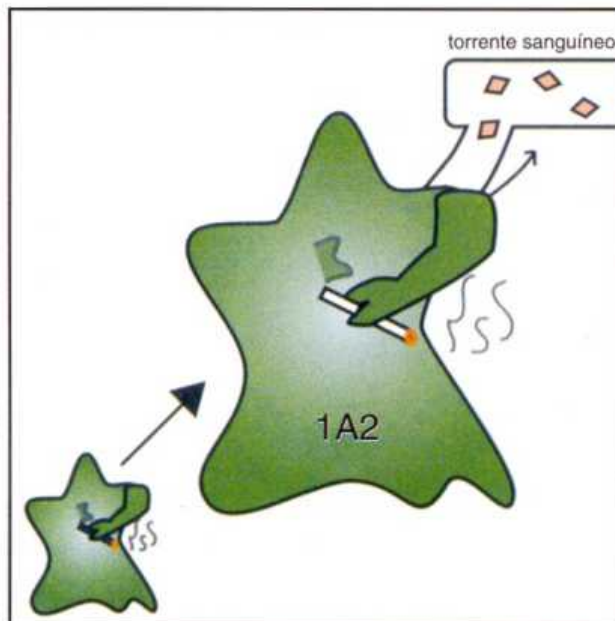


FIG. 2.45. El *hábito de fumar*, bastante común entre los esquizofrénicos, puede inducir al enzima *CYP450 1A2* y reducir la concentración de los fármacos metabolizados por este enzima, como la olanzapina y la clozapina. Los fumadores también pueden necesitar dosis de dichos fármacos mayores que los no fumadores.

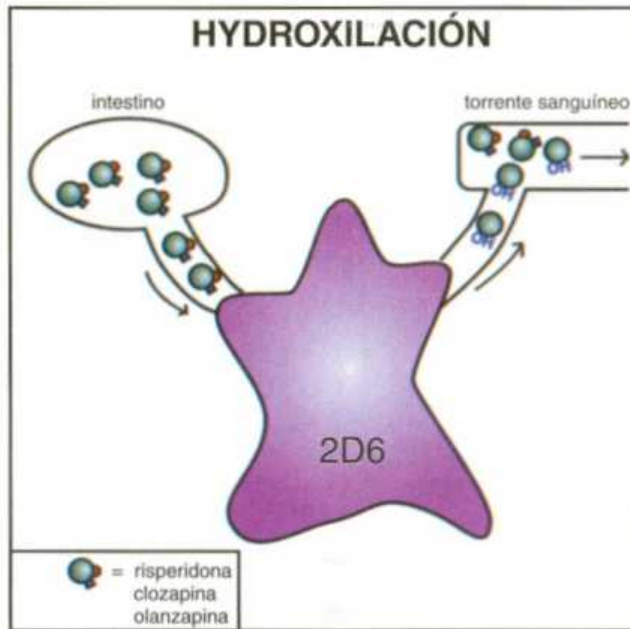


FIG. 2.46. Varios antipsicóticos atípicos son *sustratos* del enzima *CYP450 2D6*, incluyendo la risperidona, la clozapina y la olanzapina.

cientes estabilizados en una determinada dosis de antipsicótico recayeran si los niveles bajan demasiado. Asimismo, los fumadores pueden requerir dosis más elevadas de estos antipsicóticos atípicos que los no fumadores.

2.4.2. Citocromo P450 2D6

Otro enzima citocromo P450 de importancia para los fármacos antipsicóticos atípicos es el 2D6. La risperidona, la clozapina y la olanzapina son sustratos de este enzima (fig. 2.46). El metabolito de la risperidona es también un activo antipsicótico atípico (fig. 2.47), pero los metabolitos de la clozapina y de la olanzapina no lo son. Recuérdese que algunos antidepresivos son inhibidores del CYP450 2D6 y, por tanto, pueden elevar los niveles de estos tres antipsicóticos atípicos (fig. 2.48). Para la risperidona, la eficacia clínica de este hecho resulta incierta, ya que tanto el fármaco madre como el metabolito son activos. Teóricamente es posible que se deba reducir la dosis de olanzapina y de clozapina cuando se administran con un antidepresivo que bloquea el 2D6, aunque en la práctica esto no suele ser necesario.

2.4.3. Citocromo P450 3A4

El enzima CYP450 3A4 metaboliza varios antipsicóticos atípicos, incluyendo la clozapina, la quetiapina, la ziprasidona y el sertindol (fig. 2.49). Va-

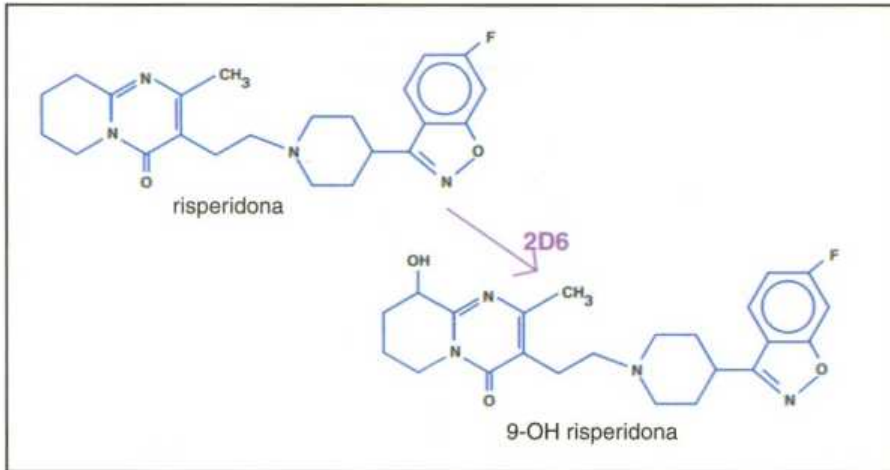


FIG. 2.47. El enzima CYP450 2D6 convierte a la *risperidona* en un *metabolito activo*.

rios fármacos psicotrópicos son débiles inhibidores de este enzima, incluyendo los antidepresivos fluvoxamina, nefazodona, y norfluoxetina, que es un metabolito activo de la fluoxetina. Varios fármacos no psicotrópicos son potentes inhibidores del 3A4, incluyendo el ketoconazol (antifúngico), los inhibidores de la proteasa (para las infecciones por el virus de inmunodeficiencia humana [VIH]) y la eritromicina (antibiótico). Respecto a los cuatro antipsicóticos atí-

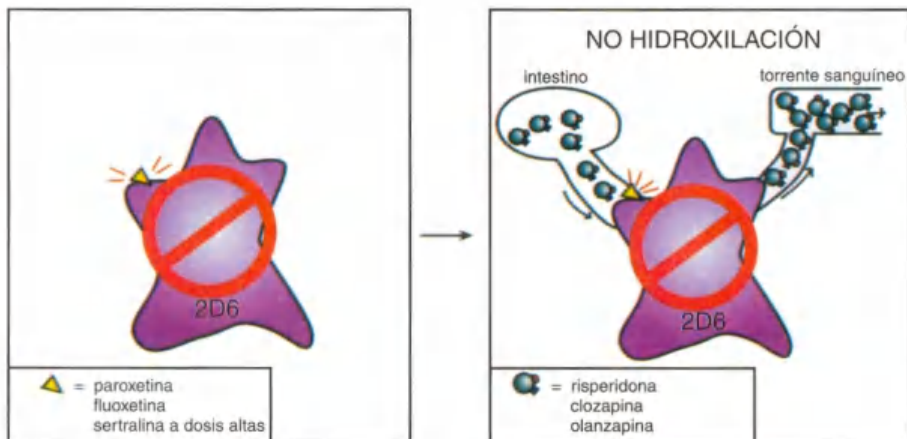


FIG. 2.48. Varios antidepresivos son *inhibidores* del CYP450 2D6 y teóricamente podrían aumentar los niveles de los sustratos del 2D6, como la risperidona, la olanzapina y la clozapina. Sin embargo, normalmente esto no resulta clínicamente significativo.

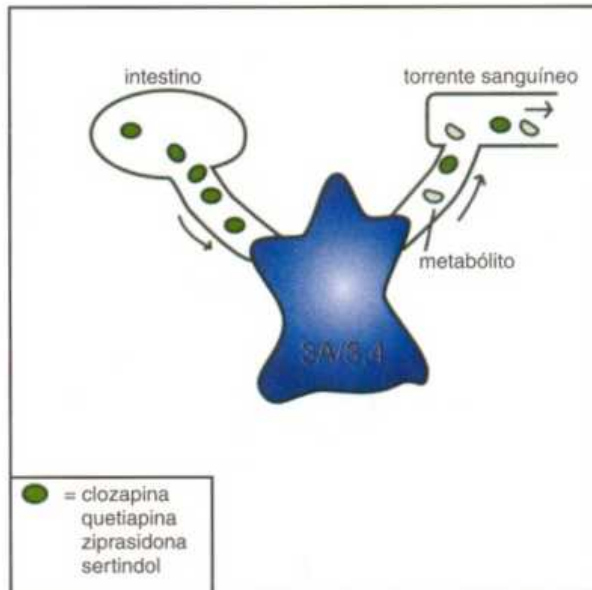


FIG. 2.49. Varios antipsicóticos atípicos son *sustratos* del *CYP450 3A4*, incluyendo la clozapina, la quetiapina, la ziprasidona y el sertindol.

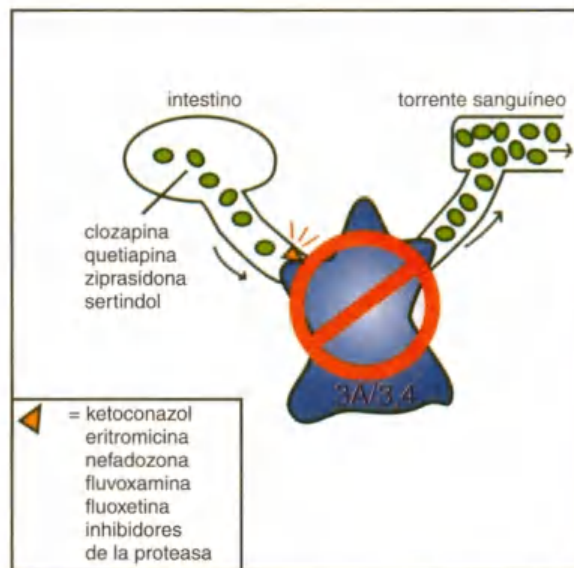


FIG. 2.50. Hay varios *inhibidores* del *CYP450 3A4* que pueden aumentar los niveles de algunos antipsicóticos atípicos. Aquí se muestran los inhibidores, además de los propios antipsicóticos atípicos, que incluyen la clozapina, la quetiapina, la ziprasidona y el sertindol.

picos metabolizados por el 3A4, la consecuencia clínica es que la administración concomitante con un inhibidor del 3A4 puede requerir la reducción de la dosis del antipsicótico atípico (fig. 2.50).

Los fármacos no sólo pueden ser sustratos de un enzima citocromo P450 o inhibidores de un enzima P450, sino que también pueden ser inductores de un enzima citocromo P450 y, por tanto, incrementar la actividad de dicho enzima. Por ejemplo, la carbamacepina, un anticonvulsivo y estabilizador del estado de ánimo, que es un sustrato de enzima CYP450 3A4, también puede inducir la síntesis del 3A4. Dado que los estabilizadores del estado de ánimo frecuentemente se pueden mezclar con antipsicóticos atípicos, es posible que la carbamacepina se pueda añadir al régimen de un paciente previamente estabilizado con clozapina, quetiapina, ziprasidona o sertindol. De ser así, es posible que las dosis de estos antipsicóticos atípicos se deban aumentar con el tiempo para compensar la inducción del 3A4 por parte de la carbamacepina.

Por otra parte, si se interrumpe la administración de carbamacepina en un paciente que esta recibiendo uno de esos cuatro antipsicóticos atípicos, es posible que se deba reducir la dosis del antipsicótico, ya que la autoinducción del 3A4 por parte de la carbamacepina se revertirá con el tiempo (fig. 2.51).

2.5. Los antipsicóticos atípicos en la práctica clínica

Los antipsicóticos atípicos siguen siendo relativamente nuevos, en particular algunos de los miembros de esta clase. La información sobre nuevos fármacos está disponible en un primer momento a partir de las pruebas clínicas y luego se modifica en función de las observaciones de la práctica clínica, y los antipsicóticos atípicos no son una excepción. Algunos hallazgos de la práctica clínica han confirmado ya los de las pruebas clínicas para los tres antipsicóticos atípicos actualmente comercializados (es decir, la risperidona, la olanzapina y la quetiapina), y en general son aplicables a la elección de un antipsicótico atípico para pacientes con una amplia variedad de trastornos psicóticos; no obstante, se sabe algo menos de la ziprasidona, el miembro más reciente de este grupo.

Hay cuatro hallazgos favorables importantes.

En primer lugar, no cabe duda de que los antipsicóticos atípicos producen muchos menos SEP que los antipsicóticos convencionales, y, a menudo, básicamente no causan SEP alguno (es decir, en este aspecto cumplen realmente su función: hacen lo que se anuncia y lo que se predice farmacológicamente que harán). En segundo término, los antipsicóticos atípicos reducen los síntomas negativos de la esquizofrenia mejor que los antipsicóticos convencionales, pero esto puede deberse tanto a que no empeoran las cosas como a que realmente reduzcan los síntomas negativos. La magnitud de este efecto no es tan sólida como los efectos en los SEP, y harán falta posteriores innovaciones para resol-

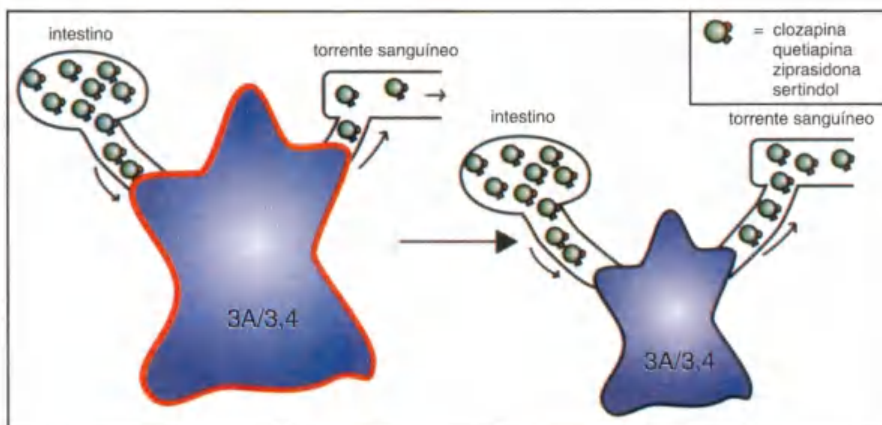


FIG. 2.51. El enzima *CYP450 3A4* puede ser *inducido* por el anticonvulsivo y estabilizador del estado de ánimo carbamacepina. Si se interrumpe la administración de este agente en un paciente que esté recibiendo un antipsicótico atípico que sea sustrato de este mismo enzima (es decir, clozapina, quetiapina, ziprasidona o sertindol), es posible que haya que reducir las dosis de dichos antipsicóticos, ya que la autoinducción del 3A4 por la carbamacepina revertirá con el tiempo después de la interrupción.

ver el problema de los síntomas negativos en la esquizofrenia; no obstante, se trata de un buen comienzo. En tercer lugar, los antipsicóticos atípicos reducen los síntomas afectivos en la esquizofrenia y en los trastornos relacionados como la depresión resistente al tratamiento y en el trastorno bipolar, donde los efectos del tratamiento parecen ser bastante sólidos. En cuarto término, los antipsicóticos atípicos posiblemente pueden reducir los síntomas cognitivos en la esquizofrenia y en los trastornos relacionados como la enfermedad de Alzheimer.

La magnitud de estas propiedades dista mucho de ser trivial, y, de hecho, hace que los cuatro antipsicóticos atípicos risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona resulten fácilmente preferibles como terapias de primera línea para la psicosis, quedando los antipsicóticos convencionales y la clozapina como terapias de segunda línea.

Por otra parte, no todo lo que sugieren los ensayos clínicos controlados, realizados con poblaciones limitadas de pacientes sometidos a estudios en situaciones ideales, resulta aplicable en el mundo real de la práctica clínica. A continuación resumimos algunas de las percepciones de la experiencia a largo plazo derivadas de la práctica clínica que difieren de las primeras indicaciones aportadas por los ensayos clínicos.

En primer lugar, diferentes antipsicóticos atípicos pueden tener efectos clínicamente diversos en distintos pacientes, a diferencia de los antipsicóticos convencionales, que por lo general presentan los mismos efectos clínicos en diferentes pacientes. Así, es posible que los efectos clínicos medios en las pruebas clínicas no constituyan el mejor indicador del abanico de respuesta clínicas po-

sibles para los pacientes individuales. En segundo término, las dosis óptimas sugeridas por los ensayos clínicos a menudo no coinciden con las dosis óptimas utilizadas en la práctica clínica, resultando demasiado elevadas para algunos fármacos y demasiado bajas para otros. En tercer lugar, es posible que los antipsicóticos atípicos no funcionen tan rápido como los antipsicóticos convencionales en los pacientes extremadamente psicóticos, agresivos o agitados que requieran sedación y un fármaco cuya acción se inicie al cabo de unos minutos; para tales pacientes, los antipsicóticos convencionales o las benzodiacepinas sedantes pueden resultar útiles como coadyuvantes o sustitutivos. Finalmente, aunque casi todos los estudios son comparaciones directas de monoterapias y/o placebos, en los entornos clínicos muchos pacientes reciben dos fármacos antipsicóticos; a veces, ello resulta racional y justificado, pero con frecuencia no es ese el caso.

2.5.1. Uso De Los Antipsicóticos Atípicos Para Los Síntomas Positivos De La Esquizofrenia Y Los Trastornos Relacionados

Aunque la utilidad de los antipsicóticos atípicos está mejor documentada para los síntomas positivos de la esquizofrenia, numerosos estudios están revelando la utilidad de estos agentes en el tratamiento de los síntomas positivos asociados a varios otros trastornos (ya tratados en el capítulo 1; véase [fig. 1 .2](#)). Los antipsicóticos atípicos se han convertido en tratamientos de primera línea, tanto para episodios agudos como de mantenimiento, para los síntomas positivos de la psicosis, no sólo en la esquizofrenia, sino también en las fases maníaca aguda y mixta maníaco-depresiva del trastorno bipolar; en la psicosis depresiva y el trastorno esquizoafectivo; en la psicosis asociada a alteraciones del comportamiento en trastornos cognitivos como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y otras psicosis orgánicas; y en los trastornos psicóticos en niños y adolescentes ([fig. 2.52](#), «tratamientos de primera línea»). De hecho, en muchos países las actuales pautas de tratamiento han evolucionado de modo que los antipsicóticos atípicos han reemplazado en gran medida a los antipsicóticos convencionales para el tratamiento de los síntomas psicóticos positivos excepto en unas pocas situaciones clínicas específicas.

Una situación en la que continúa el uso de los antipsicóticos convencionales es cuando se da un entorno especialmente agudo en un paciente que no coopera, donde puede resultar preferible no sólo un fármaco con una acción de inicio rápido, sino también una formulación de posología intramuscular ([fig. 2.52](#), «en caso de emergencia»). En la práctica, esto puede significar la utilización de benzodiacepinas sedantes además de algunos de los antiguos antipsicóticos convencionales disponibles para su administración intramuscular, como el haloperidol y la loxapina. Varios antipsicóticos atípicos se hallan en las últimas fases de prueba para su administración intramuscular en episodios agudos y crónicos.

Otra situación en la que continúa el uso de antipsicóticos convencionales es en los pacientes que no cumplen las pautas de tratamiento, que pueden re-

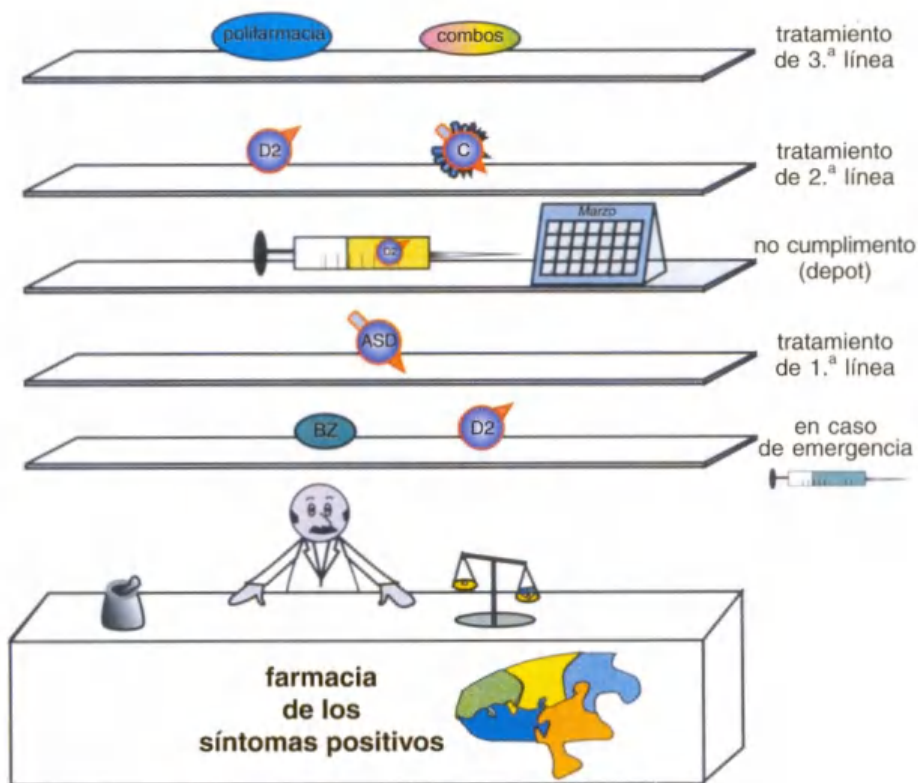


FIG. 2.52. *Farmacia de los síntomas positivos*. El tratamiento de primera línea para los síntomas positivos lo constituyen hoy los antipsicóticos atípicos (ASD), no sólo para la esquizofrenia, sino también para los síntomas positivos asociados al trastorno bipolar, la enfermedad de Alzheimer, las psicosis infantiles y otros trastornos psiquiátricos. Sin embargo, los antipsicóticos convencionales (D2) y las benzodiazepinas (BZ) siguen siendo útiles para su administración intramuscular en episodios agudos (en caso de emergencia), y, en el caso de los D2, también para inyecciones mensuales de reserva en los pacientes que no cumplen las pautas de tratamiento, además de utilizarse como tratamiento de segunda línea después de que hayan fallado varios agentes atípicos. La clozapina (C), la polifarmacia y los combinados quedan relegados a tratamientos de segunda y tercera línea para los síntomas positivos de la psicosis.

querir inyecciones mensuales de un antipsicótico depot. Todavía no hay ningún antipsicótico atípico disponible para su administración depot, aunque estas formulaciones están en fase de desarrollo. Como alternativa, la mayoría de los clínicos generalmente prueban varios antipsicóticos atípicos distintos antes de recurrir a probar la clozapina (con el inconveniente de los recuentos sanguíneos semanales o quincenales), los antipsicóticos convencionales o varias terapias de combinación de antipsicóticos atípicos con otros agentes (fig. 2.52, «tratamientos de segunda y de tercera línea»).

2.5.2. Uso De Los Antipsicóticos Atípicos Para Tratar Los Trastornos Del Estado De Ánimo En La Esquizofrenia Y Los Trastornos Relacionados

Los profundos efectos estabilizadores del estado de ánimo de los fármacos antipsicóticos atípicos se observaron una vez documentados sus efectos antipsicóticos. Dichos efectos en el estado de ánimo parecen ser bastante independientes de sus efectos en los síntomas positivos de la psicosis. Lo más espectacular es el impresionante efecto que los antipsicóticos atípicos están demostrando tener en el tratamiento del trastorno bipolar (fig. 2.53). Aunque el efecto mejor documentado de dichos fármacos consiste en reducir los síntomas psicóticos en la fase maníaca aguda del trastorno bipolar, está claro que esos agentes también estabilizan el estado de ánimo y pueden ayudar en algunos de los casos más difíciles, como los marcados por los ciclos rápidos y estados maníaco-depresivos simultáneos mixtos que a menudo no responden a los estabilizadores del estado de ánimo y empeoran con los antidepresivos. Los antipsicóticos atípicos pueden ayudar a estabilizar a dichos pacientes para la terapia de mantenimiento, reducir la necesidad de antidepresivos desestabilizadores y ayudar a potenciar la eficacia de los estabilizadores del estado de ánimo administrados de forma concomitante.

Los síntomas afectivos de la depresión están asociados a numerosas afecciones además del trastorno depresivo mayor, incluyendo los síntomas afectivos y de ansiedad en la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, los estados bipolares maníacos / depresivos / mixtos / de ciclos rápidos, los trastornos afectivos orgánicos, la depresión psicótica, los trastornos afectivos de la infancia y la adolescencia, los trastornos efectivos resistentes al tratamiento, y muchos más (véase cap. 1, fig. 1.6). Los antipsicóticos atípicos disfrutaron de un amplio uso para el tratamiento de aquellos síntomas de depresión y ansiedad en la esquizofrenia que resultan problemáticos aunque no lo suficientemente graves para alcanzar el umbral diagnóstico de un episodio depresivo mayor o un trastorno de ansiedad; en esos casos los antipsicóticos se utilizan no sólo para reducir dichos síntomas, sino con la esperanza de reducir también los índices de suicidios, que tan elevados resultan en la esquizofrenia (fig. 2.53). Los antipsicóticos atípicos también pueden ser útiles tratamientos coadyuvantes de los antidepresivos para el trastorno bipolar en pacientes no psicóticos cuando han fracasado varios otros antidepresivos.

2.5.3. Uso De Los Antipsicóticos Atípicos Para Los Síntomas Cognitivos De La Esquizofrenia Y Los Trastornos Relacionados

La gravedad de los síntomas cognitivos se corresponde con el pronóstico a largo plazo de la esquizofrenia. Los síntomas cognitivos constituyen claramente una dimensión de la psicopatología que afecta a muchos trastor-

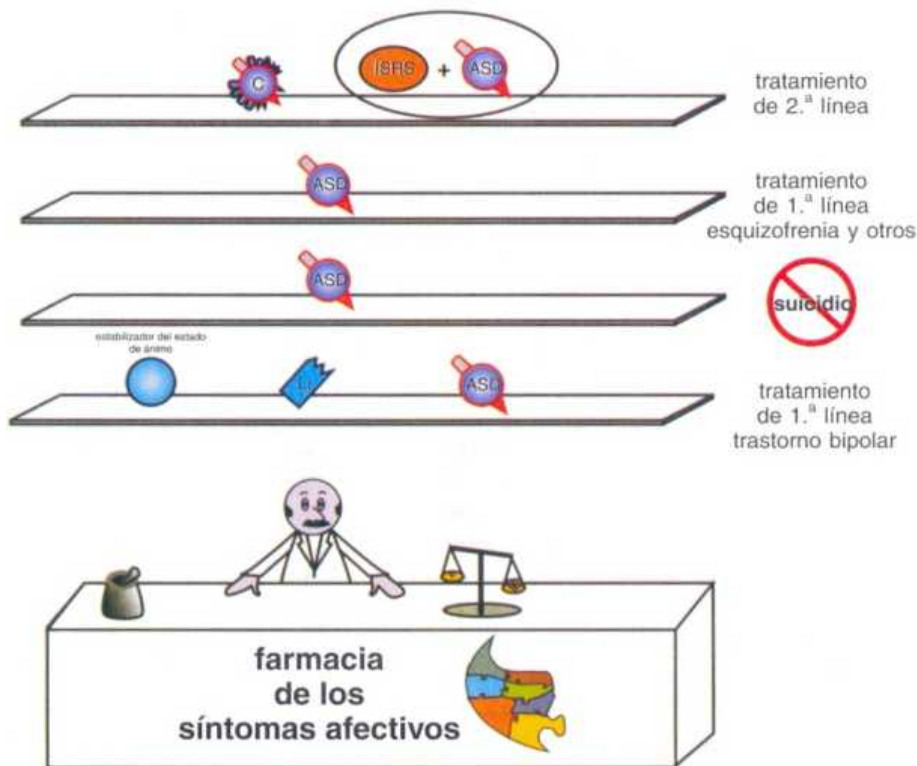


FIG. 2.53. *Farmacia de los síntomas afectivos*. Los antipsicóticos atípicos (ASD) resultan sorprendentemente eficaces en la estabilización del estado de ánimo en varios trastornos, y actualmente se están convirtiendo en tratamientos de primera línea no sólo para los síntomas psicóticos del trastorno bipolar (véase farmacia de los síntomas positivos, fig. 2.52), sino también para estabilizar los estados de ánimo maníacos, mixtos, de ciclos rápidos y resistentes al tratamiento en los pacientes bipolares (tratamiento de primera línea). Los agentes atípicos pueden reducir incluso el índice de suicidio entre los pacientes esquizofrénicos, así como entre los pacientes con trastorno bipolar, y pueden mejorar el estado de ánimo y la ansiedad, e incluso la depresión, en varios trastornos además de la depresión mayor. Los antipsicóticos atípicos se emplean también como coadyuvantes de los antidepresivos en los casos resistentes al tratamiento de depresión unipolar no psicótica (tratamiento de segunda línea) (Li = litio; C = clozapina; ISRS = inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina).

nos en psiquiatría y neurología (véanse cap. 1 y fig. 1.4). Los antipsicóticos atípicos pueden mejorar la cognición en varios de estos trastornos, y lo hacen independientemente de su capacidad para reducir los síntomas positivos de la psicosis (fig. 2.54). En la esquizofrenia, puede haber mejoras en la fluidez verbal, el aprendizaje en serie y el funcionamiento ejecutivo. En la enfermedad de Alzheimer, puede haber mejoras en la memoria y en el comportamiento, que podrían resultar aditivas, o incluso sinérgicas, con la mejora obtenida por medio de un tratamiento concomitante con otros tipos de po-

tenciadores cognitivos, como los inhibidores de la colinesterasa. Actualmente se está trabajando mucho para ver cómo el tratamiento con antipsicóticos atípicos puede optimizar la función cognitiva en la esquizofrenia y los trastornos relacionados.

2.5.4. Uso De Los Antipsicóticos Atípicos Para Los Síntomas Negativos De La Esquizofrenia

Se cree que los síntomas negativos de la esquizofrenia constituyen un rasgo particularmente único, aunque ciertos aspectos de dichos síntomas pueden coincidir en parte con síntomas que no son únicos de la propia esquizofrenia (véanse cap. 1 y fig. 1.3). Cualquier mejora en los síntomas negativos que se puede obtener por medio del tratamiento con antipsicóticos atípicos resulta de gran importancia, ya que el resultado a largo plazo de la esquizofrenia se halla más estrechamente relacionado con la gravedad de los síntomas negativos que con la gravedad de los síntomas positivos. Sin embargo, ya está claro que harán falta efectos del tratamiento significativamente más sólidos que los ofrecidos por los antipsicóticos atípicos si se han de eliminar dichos síntomas en la inmensa mayoría de los pacientes esquizofrénicos. Sin embargo, hay dos métodos para mejorar los síntomas negativos a corto plazo. Primero, los sín-

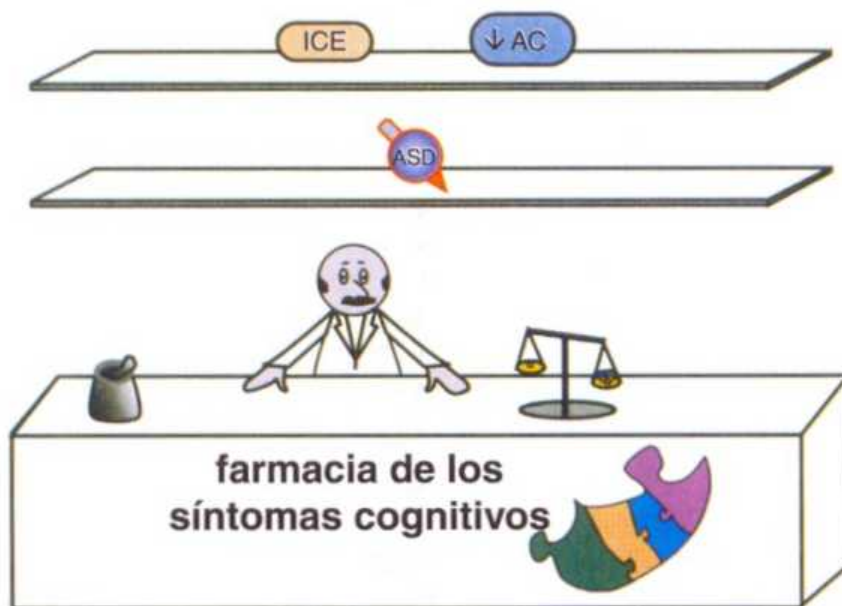


FIG. 2.54. *Farmacia de los síntomas cognitivos*. Los fármacos antipsicóticos atípicos (ASD) pueden mejorar las funciones cognitivas tanto en los pacientes esquizofrénicos como en los pacientes con Alzheimer (tratamiento de primera línea). Pueden potenciar las acciones de los inhibidores de la colinesterasa (ICE) en la enfermedad de Alzheimer. También pueden ser útiles para interrumpir cualquier medicación anticolinérgica, una ventaja muy interesante cuando se pasa de los antipsicóticos convencionales a los antipsicóticos atípicos (AC disminuida).

tomas negativos secundarios a los antipsicóticos convencionales se pueden reducir inmediatamente sustituyéndolos por antipsicóticos atípicos (fig. 2.55). Segundo, los antipsicóticos atípicos realmente mejoran los síntomas negativos. En la olanzapina y la risperidona ya se ha documentado una mayor mejoría de los síntomas negativos que en los antipsicóticos convencionales (fig. 2.55, «tratamiento de primera línea»); hasta ahora, para la quetiapina y la ziprasidona se ha documentado una mayor mejoría de los síntomas negativos que con los placebos (fig. 2.55, «tratamiento de segunda línea»).

2.5.5. Uso De Los Antipsicóticos Atípicos Para Tratar La Hostilidad, La Agresión Y El Escaso Control De Impulsos En La Esquizofrenia Y Los Trastornos Relacionados

Es obvio que los pacientes con esquizofrenia pueden mostrarse hostiles y agresivos consigo mismos, con el personal, con la familia y con la propiedad. Esto puede adoptar la forma de intentos de suicidio, automutilación, escaso control de impulsos, abuso de drogas, agresión verbal, agresión física, y/o conducta amenazadora, y es posible que no se correlacione directamente con los síntomas positivos. En un entorno forense esto puede resultar especialmente problemático. Dichos problemas suelen constituir una dimensión sintomática en muchos trastornos psiquiátricos además de la esquizofrenia, incluyendo numerosos trastornos de la infancia y la adolescencia, como el trastorno conductual, el trastorno oposicional desafiante, el autismo, el retraso mental y el trastorno de hiperactividad por déficit de atención, así como el trastorno borderline de la personalidad, los trastornos bipolares y diversos tipos de trastornos orgánicos y daños cerebrales, incluyendo los traumatismos craneales, las apoplejías y la enfermedad de Alzheimer (véanse cap. 1 y fig. 1.5). Obviamente, esta dimensión de la psicopatología abarca una amplia franja de trastornos psiquiátricos, y no está necesariamente asociada a la psicosis. Tanto los antipsicóticos convencionales como los atípicos reducen dichos síntomas (fig. 2.56), pero existen muchos más estudios sobre la hostilidad y la agresión en las enfermedades psicóticas que en las no psicóticas.

2.5.6. Polifarmacia Antipsicótica Y Gestión De La Resistencia Al Tratamiento En La Esquizofrenia

Los pacientes esquizofrénicos normalmente responden al tratamiento con un solo fármaco antipsicótico, sea convencional o atípico, mejorando sus síntomas positivos al menos en un 30 o 40 %, según las clasificaciones estándar, al cabo de un mes o dos de tratamiento. Sin embargo, si no se observa un efecto del tratamiento de ese orden de magnitud después de un prueba suficiente con el primer agente antipsicótico (normalmente un agente antipsicótico atípico, según las actuales directrices de tratamiento), la mayoría de los clí-

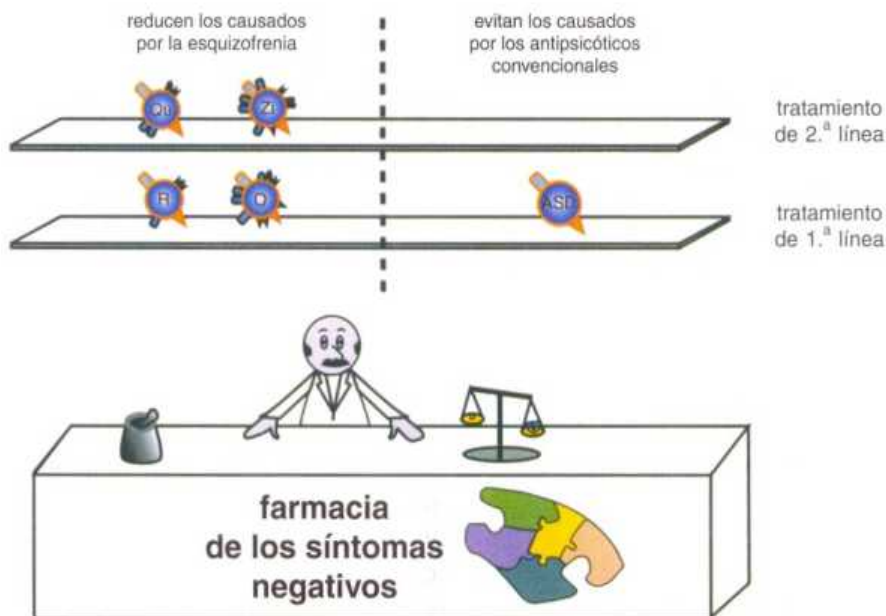


FIG. 2.55. *Farmacia de los síntomas negativos.* Los síntomas negativos se pueden mejorar en la esquizofrenia tanto si se pasa de los antipsicóticos convencionales, que empeoran dichos síntomas, a los antipsicóticos atípicos (ASD) que no los empeoran (farmacia de la parte derecha), como por los efectos directos de los antipsicóticos atípicos que mejoran los síntomas negativos. Tanto la olanzapina (O) como la risperidona (R) mejoran los síntomas negativos en los esquizofrénicos mejor que el haloperidol o los placebos en los ensayos de comparación directa (tratamientos de primera línea). Hasta ahora tanto la ziprasidona (Zi) como la quetiapina (Qu) mejoran los síntomas negativos en los esquizofrénicos al igual que el haloperidol, y mejor que los placebos, en los ensayos de comparación directa (tratamientos de segunda línea).

nicos cambian a otro fármaco antipsicótico atípico. Cuando se pasa de un antipsicótico atípico a otro, con frecuencia suele ser prudente utilizar la sustitución gradual, es decir, disminuir la dosis del primer fármaco a la vez que se aumenta la dosis del segundo (fig. 2.57). Esto lleva a una administración transitoria de ambos fármacos, pero se justifica con el fin de reducir los efectos secundarios y el riesgo de un rebote de los síntomas, además de acelerar la administración del segundo fármaco. Sin embargo, también es posible quedar atrapado en la sustitución gradual (fig. 2.58). Es decir: mientras se realiza el cambio, el paciente puede experimentar una mejora en plena sustitución gradual, y el clínico puede decidir continuar con ambos fármacos en lugar de completar el cambio. Este tipo de polifarmacia no está justificada, ya que las actuales directrices de tratamiento (por ejemplo, las de la Asociación Psiquiátrica Americana) recomiendan que sólo después de varios fracasos con monoterapias secuenciales, incluyendo la posibilidad de la clozapina y los antipsicóticos convencionales, se debería administrar la polifarmacia con dos antipsicóticos a largo plazo.

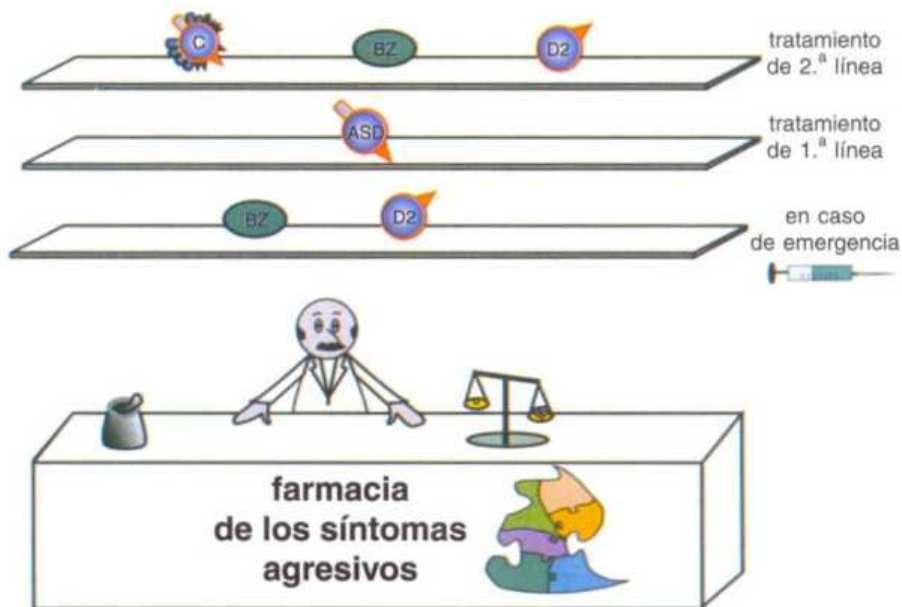


FIG. 2.56. *Farmacia de los síntomas agresivos*. Los antipsicóticos atípicos (ASD), cuando son lo suficientemente eficaces, resultan preferibles (primera línea) a los antipsicóticos convencionales (D2) para el tratamiento de la agresión, la hostilidad y el control de los impulsos, debido a sus perfiles de efectos secundarios, más favorables. En un episodio agudo, sin embargo, los antipsicóticos convencionales o las benzodiazepinas (BZ) intramusculares pueden resultar útiles, y cuando los antipsicóticos atípicos no sean efectivos se pueden necesitar antipsicóticos convencionales o clozapina (C) (segunda línea).

No obstante, se pueden añadir antipsicóticos convencionales a los antipsicóticos atípicos para «preparar» el inicio de la administración de estos últimos en el tratamiento de los síntomas positivos, cuando se necesita también la acción de inicio rápido de los antipsicóticos convencionales; luego se pueden retirar los antipsicóticos convencionales de una manera escalonada mientras se introducen, también de forma escalonada, los antipsicóticos atípicos para el mantenimiento en una situación menos aguda (fig. 2.59). Los antipsicóticos convencionales también puede ser útiles para efectuar «rellenos» periódicos en los pacientes que reciben terapia de mantenimiento a base de antipsicóticos atípicos y experimentan brotes de agresividad, permitiendo también de ese modo un alivio más rápido y más sólido de los síntomas que con una dosis adicional del antipsicótico atípico de mantenimiento (fig. 2.59).

Cabría esperar que con varios antipsicóticos atípicos, más clozapina, y varios antipsicóticos convencionales, si se siguen las directrices de tratamiento, la probabilidad de utilizar una polifarmacia de mantenimiento a largo plazo pudiera ser relativamente baja y que, en cierto modo, ésta quedara reservada, como último recurso, para los casos más graves. Sin embargo, las

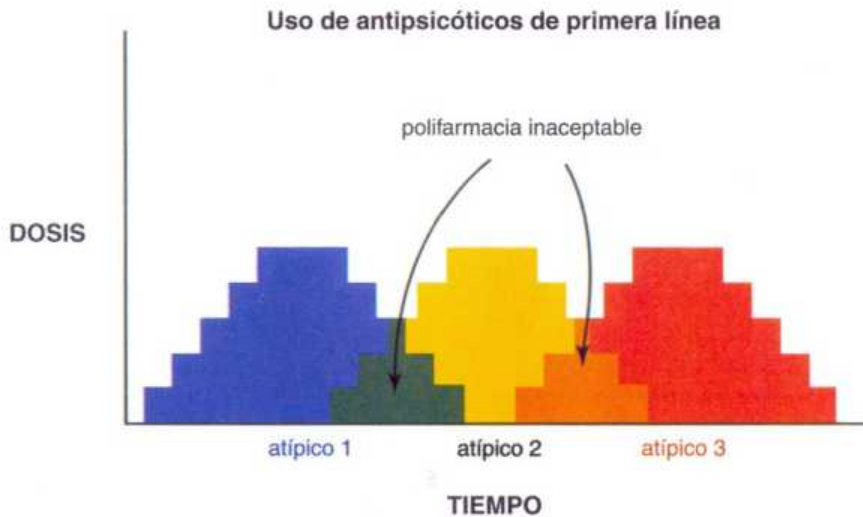


FIG. 2.57. Cuando se *pasa* de un antipsicótico atípico a otro, con frecuencia suele ser prudente utilizar la *sustitución gradual*, es decir, disminuir la dosis del primer fármaco a la vez que se aumenta la dosis del segundo. Esto lleva a una administración transitoria de ambos fármacos, pero se justifica con el fin de reducir los efectos secundarios y el riesgo de un rebote de los síntomas, además de acelerar la administración del segundo fármaco.

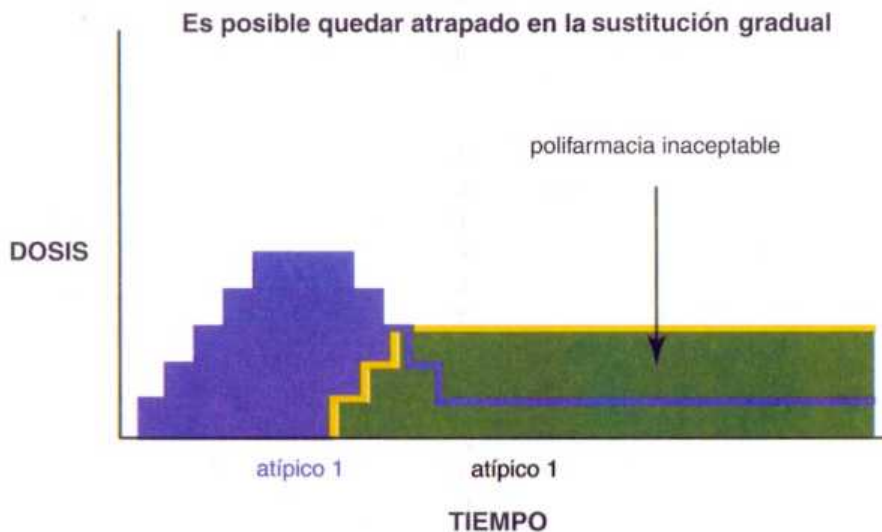


FIG. 2.58. *Es posible quedar atrapado en la sustitución gradual*. Mientras se realiza el cambio de un antipsicótico atípico a otro, el paciente puede experimentar una mejora en plena sustitución gradual. La polifarmacia que resulta cuando se interrumpe la sustitución gradual y el paciente continúa con ambos fármacos indefinidamente, sin que se llegue a probar la monoterapia con el segundo fármaco, actualmente no está justificada.

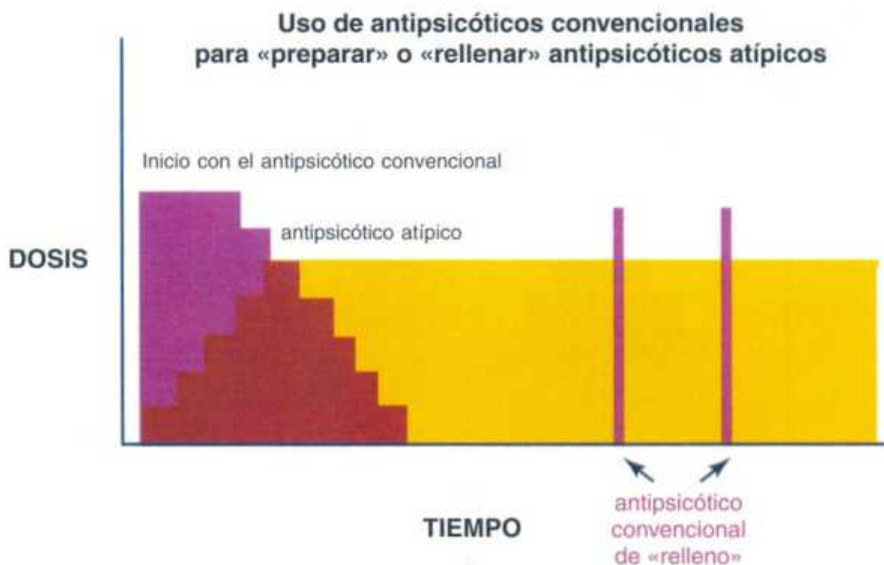


FIG. 2.59. Uso de los *antipsicóticos convencionales* para «preparar» o «rellenar» antipsicóticos atípicos. Uno de los usos más importantes y justificados de la polifarmacia antipsicótica es el de «preparar» el tratamiento con un antipsicótico convencional cuando un paciente no medicado presenta un episodio agudo psicótico, agresivo o de pérdida de control.

Tales pacientes también pueden requerir «rellenos» periódicos cuando se dan brotes de agresividad, lo que permite un alivio de los síntomas más rápido y más sólido del que puede proporcionar una dosis adicional del antipsicótico atípico de mantenimiento.

auditorías del uso de antipsicóticos en la práctica clínica sugieren que hasta una cuarta parte de los pacientes ambulatorios y la mitad de los pacientes ingresados toman dos fármacos antipsicóticos como terapia de mantenimiento a largo plazo. ¿Es esta una opción terapéutica viable para los pacientes resistentes al tratamiento, o una muestra del uso irracional de los fármacos? Sea lo que fuere, la utilización de dos fármacos antipsicóticos parece ser uno de los fenómenos más practicados y menos investigados de la psicofarmacología clínica. Ocasionalmente podría resultar útil combinar dos agentes cuando ningún agente por sí sólo resulta eficaz. Por otra parte, no se ha demostrado que sea de utilidad combinar dos antipsicóticos para obtener efectos antipsicóticos supra-aditivos, como el «bienestar» o un «despertar». Aunque los pacientes deprimidos se recuperan con frecuencia, los pacientes esquizofrénicos raramente alcanzan el bienestar independientemente del fármaco o de la combinación de fármacos que se les administre. Así, las actuales pautas de tratamiento sugieren que el mantenimiento de los pacientes con dos antipsicóticos o, incluso, con dosis muy elevadas de antipsicóticos atípicos se debería llevar a cabo con moderación y cuando falla todo lo demás (fig. 2.60), y sólo cuando se ha demostrado claramente que resulta beneficioso.

2.6. Otros Antipsicóticos, Y Antipsicóticos Futuros

La innovación en el área de la esquizofrenia la convierte en una de las áreas más activas de la psicofarmacología. Aunque se trata de una cuestión apasionante, es posible que no resulte de interés para todos los lectores, especialmente para el principiante o el médico de medicina general. Tal vez estos lectores prefieran saltar directamente al resumen del final del capítulo.

2.6.1. El Pasado Como Prólogo De Los Antipsicóticos Futuros

Quizás los primeros antipsicóticos que tenían la propiedad atípica de producir pocos SEP fueron la tioridacina y la mesoridacina, que logran su efecto clínico mediante una potente unión anticolinérgica antes que por una potente farmacología ASD. El sulpiride y el amisulpride son antipsicóticos benzamídicos con escasos SEP, pero que no son ni muy anticolinérgicos ni antagonistas serotoninérgicos-dopaminérgicos. Su mecanismo exacto de reducción de los SEP no se conoce, pero se ha planteado la hipótesis de que está relacionado con una preferencia por los receptores dopaminérgicos mesolímbicos sobre los nigroestriados en los modelos animales. No está claro, sin embargo, si comparten alguno de los otros rasgos característicos de los antipsicóticos atípicos ASD, como la mejora de los síntomas negativos.

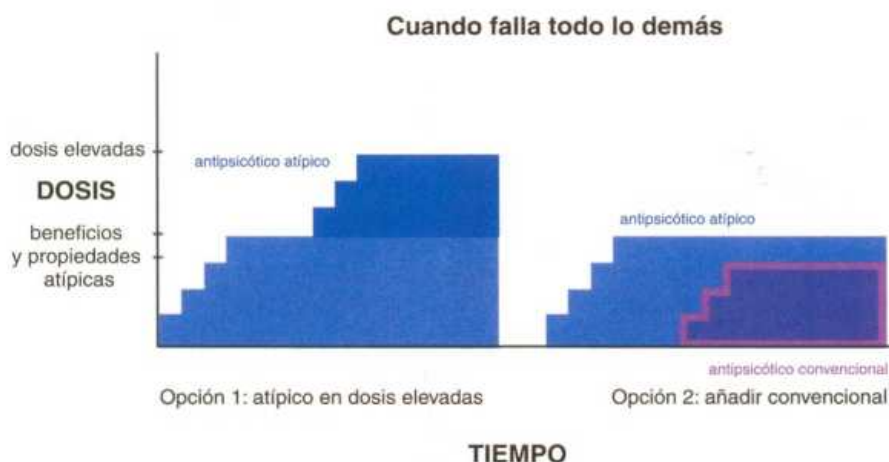


FIG. 2.60. *Cuando falla todo lo demás*, si todos los antipsicóticos atípicos no se muestran lo bastante eficaces, puede que sea necesario utilizar *dosis elevadas*. Esto resulta bastante costoso e implica la pérdida de las ventajas terapéuticas atípicas de estos fármacos. Otra opción es la de administrar un segundo antipsicótico de la clase convencional para *potenciar* a un antipsicótico atípico insuficientemente eficaz.

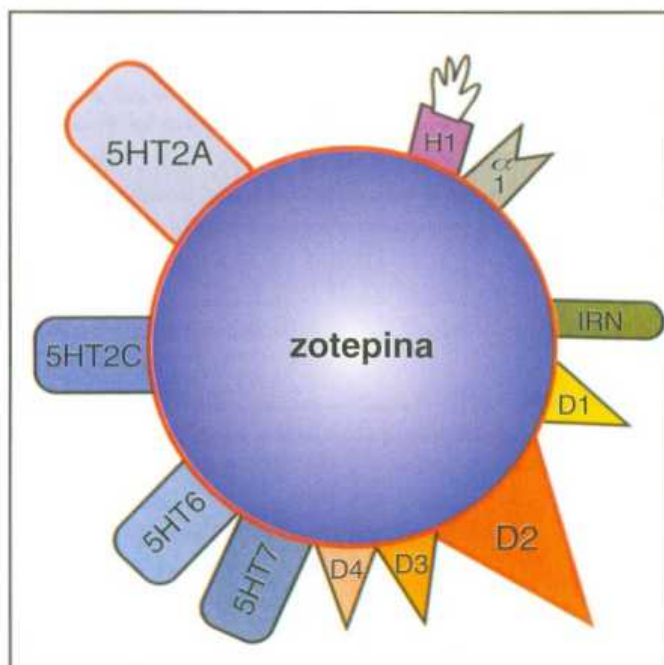


FIG. 2.61. Icono farmacológico de la *zotepina*, donde se representa una síntesis cualitativa del pensamiento actual acerca de las propiedades de unión de este fármaco. Como en el caso de todos los antipsicóticos atípicos tratados en este capítulo, sus propiedades de unión varían enormemente en función de la técnica y la especie, y de un laboratorio a otro; dichas propiedades se están revisando y actualizando constantemente.

La zotepina es un ASD disponible en varios países, incluyendo Japón y algunas naciones europeas, y tiene una estructura química afín a la de la clozapina (fig. 2.36), si bien con propiedades farmacológicas y clínicas diferenciales (fig. 2.61). A pesar de que es un ASD, se han observado algunos SEP, como la elevación de los niveles de prolactina. Al igual que en la clozapina, existe un mayor riesgo de ataques convulsivos, especialmente con dosis elevadas, así como de ganancia de peso y de sedación. Sin embargo, todavía no hay evidencias claras de que la zotepina sea tan eficaz como la clozapina para los pacientes que no responden a los antipsicóticos convencionales. Resulta interesante, sin embargo, el hecho de que la zotepina inhibe la recaptación de norepinefrina, lo que sugiere potenciales acciones antidepressivas. Actualmente se están realizando más investigaciones clínicas para determinar si la zotepina es superior a los antipsicóticos convencionales o a los antipsicóticos atípicos para el tratamiento de los síntomas positivos o de los síntomas negativos.

La loxapina es otro ASD con una estructura afín a la de la clozapina (fig. 2.36), aunque con propiedades farmacológicas únicas (fig. 2.62). A las dosis habituales presenta un perfil antipsicótico totalmente convencional, incluyendo SEP y aumento de los niveles de prolactina. No obstante, existen

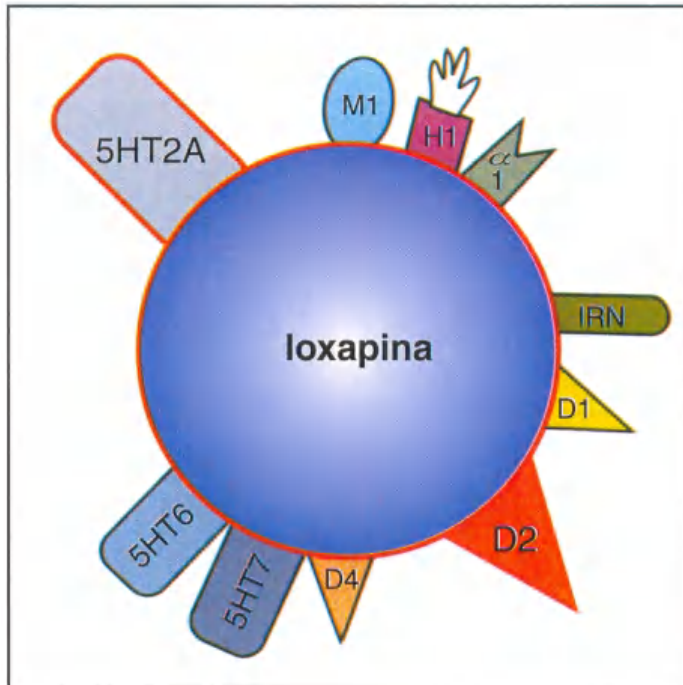


FIG. 2.62. Icono farmacológico de la *loxapina*, donde se representa una síntesis cualitativa del pensamiento actual acerca de las propiedades de unión de este fármaco. Como en el caso de todos los antipsicóticos atípicos tratados en este capítulo, sus propiedades de unión varían enormemente en función de la técnica y la especie, y de un laboratorio a otro; dichas propiedades se están revisando y actualizando constantemente.

indicios de que podría resultar algo atípico a dosis mucho más bajas de las que usualmente se administran, y esto se ha visto confirmado por la tomografía por emisión de positrones (TEP) aplicada en humanos. Se trata de uno de los pocos agentes disponibles para su administración intramuscular, y normalmente no causa ganancia de peso, e, incluso, puede producir pérdida de peso. Uno de sus principales metabolitos posee propiedades de bloqueo de la recaptación noradrenérgica, lo que sugiere posibles acciones antidepresivas.

El sertindol es otro ASD. Posee una fórmula estructural basada en la serotonina (fig. 2.63) y, asimismo, un perfil farmacológico único (fig. 2.64). Originariamente fue aprobado en varios países europeos y luego retirado del mercado para profundizar en la investigación de sus propiedades cardíacas. Es posible que en el futuro se halle de nuevo disponible si estas cuestiones se resuelven satisfactoriamente. El sertindol no causa prácticamente ningún SEP a ninguna dosis, y sólo raramente incrementa los niveles de prolactina. También causa menos ganancia de peso que la mayoría de los demás antipsicóticos, y, al igual que la ziprasidona, no bloquea los receptores de histamina, aunque sí los receptores 5HT_{2C} (fig. 2.64). Ha demostrado ser útil en la esquizofrenia, el trastorno bipolar y otros tipos de psicosis, donde pre-

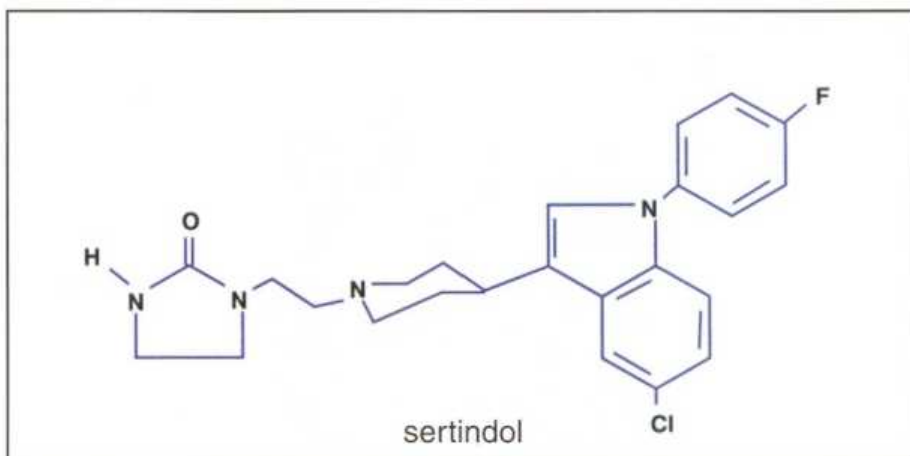


FIG. 2.63. Fórmula estructural del *sertindol*, basado en la estructura de la serotonina.

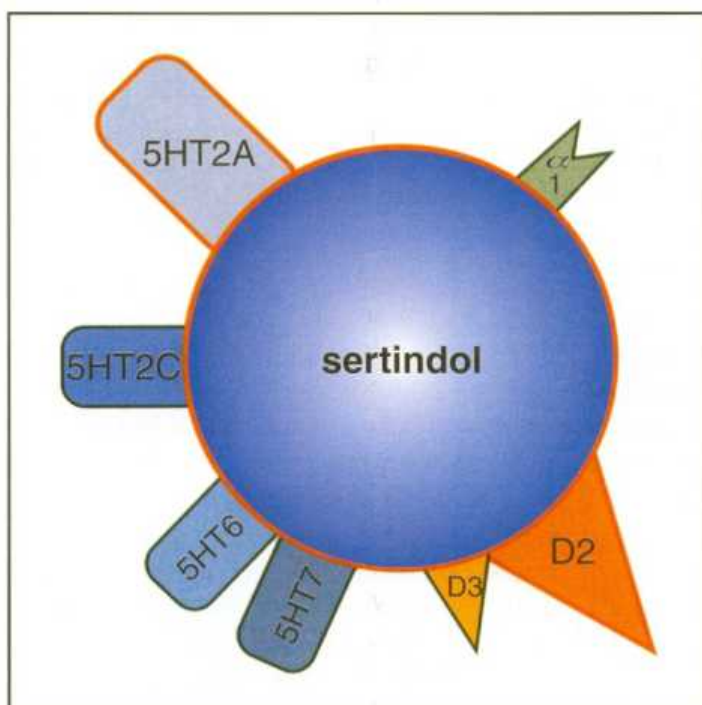


FIG. 2.64. Icono farmacológico del *sertindol*, donde se representa una síntesis cualitativa del pensamiento actual acerca de las propiedades de unión de este fármaco. Como en el caso de todos los antipsicóticos atípicos tratados en este capítulo, sus propiedades de unión varían enormemente en función de la técnica y de la especie, y de un laboratorio a otro; dichas propiedades se están revisando y actualizando constantemente.

senta menos efectos secundarios extrapiramidales. Algunos pacientes mejoran con el sertindol cuando los antipsicóticos convencionales fracasan, aunque probablemente no tanto como lo harían con la clozapina. Diversos estudios revelan que el sertindol resulta sumamente eficaz para los síntomas positivos de la esquizofrenia y también mejora los síntomas negativos de este trastorno.

2.6.2. Nuevos Mecanismos Serotoninérgicos Y Dopaminérgicos

La iloperidona es un compuesto en fase de desarrollo químico con propiedades ASD, aunque posee propiedades antagonistas alfa 1 todavía más potentes. La mazapertina es un antagonista D2, pero, antes que propiedades antagonistas 5HT2A, posee acciones agonistas 5HT 1 A. El nemonapride es un antagonista D2 (D3, D4), y también un antagonista 5HT1A. Recientemente se ha abandonado el desarrollo clínico del MDL-100,907, un antagonista selectivo 5HT2A, al igual que se hiciera unos años antes con la ritanserina, un antagonista 5HT2A/2C, en ambos casos por falta de una eficacia contrastada en la esquizofrenia. Sin embargo, se mantiene el interés tanto en los agonistas selectivos 5HT2C como en los antagonistas 5HT2C, y varios de ellos se hallan en las primeras fases de desarrollo. Existen incluso nuevos antagonistas selectivos 5HT6 y 5HT7 también en fase de desarrollo.

En el lado dopaminérgico de la ecuación, uno de los agentes más prometedores que se hallan en las últimas fases de desarrollo clínico es el aripiprazol, teóricamente un agonista del autorreceptor D2 presináptico. Se ha postulado que este compuesto ejerce sus acciones antipsicóticas de una manera muy alejada del antagonismo serotoninérgico-dopaminérgico; es decir: puede aislar el terminal dopaminérgico presináptico e interrumpir la liberación de dopamina en la vía dopaminérgica mesolímbica estimulando los receptores D2 presinápticos. Es posible que los agentes CI-1007 y DAB-452 tengan un mecanismo de acción parecido. Se han probado varios antagonistas selectivos D4 en la esquizofrenia, con resultados generalmente decepcionantes, aunque algunos de los ensayos siguen en marcha. Estos compuestos, algunos de ellos más selectivos para los receptores D4 que otros, incluyen el YM-43611, el nemonapride, el fananserin, el L-745,870, el PNU-101,387G, el NGD-94-4, el LU-111,995, y otros. Se están desarrollando varios antagonistas selectivos D3, ya que la mayoría de los antagonistas D2 conocidos bloquean también los receptores D3. Teóricamente es posible que los antagonistas D3 puros, que incrementan la conducta psicomotora en los roedores, puedan activar dichas conductas en la esquizofrenia y, así, reducir los síntomas negativos. Otros compuestos en fase de prueba para la esquizofrenia incluyen los moduladores D2 «normalizadores» y los agonistas parciales D2 (por ejemplo, el terguride, el CI-1007, el PNU 9639) y los antagonistas selectivos pseudo-D1.

2.6.3. Nuevos Mecanismos Neurotransmisores Distintos De La Serotonina Y La Dopamina En Las Estrategias Terapéuticas De La Esquizofrenia

Antagonistas sigma. Las funciones fisiológicas de los receptores sigma siguen estando poco identificadas; por lo tanto, dichos receptores siguen constituyendo, en muchos aspectos, el «enigma sigma». Originariamente clasificados como un tipo de receptores opiáceos, en la actualidad se asocian a las acciones del agente psicomimético fenciclidina (PCP) (véase fig. 1.20) y a la actividad del subtipo N-metil-D-aspartato (NMDA) de los receptores glutamatérgicos (véanse figs. 1.18 y 1.19). Teóricamente, un antagonista sigma podría bloquear cualesquiera acciones pseudo-PCP que tengan lugar en la esquizofrenia. Aunque los primeros ensayos con el antagonista sigma BMY 14,802 en la esquizofrenia no fueron muy impresionantes, se han desarrollado y han entrado ya en la fase de ensayo otros antagonistas con mayor selectividad, especialmente el SR31742A. El OPC14523, un combinado sigma / agonista 5HTs1A / inhibidor de la recaptación de 5HT, se está probando para la depresión.

Antagonistas cannabinoides. Un antagonista de los receptores cannabinoides CBI, el SR141716A, reduce la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas en los modelos animales, lo que sugiere posibles acciones antipsicóticas en la esquizofrenia y ha llevado a probarlo en pacientes esquizofrénicos.

Antagonistas de la neurotensina. La neurotensina es un neurotransmisor peptídico, localizado junto a la dopamina en la vía dopaminérgica mesolímbica, aunque su concentración es mucho menor en las vías dopaminérgicas nigroestriada y mesocortical. Un antagonista no peptídico, el SR-142948, se halla en fase de ensayo clínico para la esquizofrenia como agente que podría reducir teóricamente los síntomas positivos sin producir SEP, al explotar las acciones diferenciales en el sistema dopaminérgico mesolímbico, antes que en el nigroestriado.

Colecistoquinina. La colecistoquinina (CCK) se halla localizada también junto a las neuronas dopaminérgicas, y tiene dos subtipos de receptores: CCKA, que predomina fuera del sistema nervioso central, y CCK-B, dentro de éste. Hasta la fecha, los estudios sobre los agonistas y antagonistas CCK no han proporcionado indicios claros en cuanto a sus potenciales acciones terapéuticas en la esquizofrenia.

Sustancia P y neuroquininas. Los antagonistas de los tres receptores neuroquininérgicos (es decir, NK-1, NK-2 y NK-3) se hallan actualmente en fase de ensayo clínico para varias indicaciones, predominantemente la depresión. Varios de ellos se están probando también para la esquizofrenia.

Agonistas colinérgicos nicotínicos alfa 7. A pesar de que aquí no tratamos el papel de la terapia de la cognición, es oportuno considerar el papel de los potenciadores cognitivos en la esquizofrenia, ya que también este es un trastorno caracterizado, en parte, por una disfunción cognitiva. Además, es posible que la deficiencia colinérgica no esté asociada exclusivamente a la enfermedad de Alzheimer, dado que se ha considerado que el receptor colinérgico nicotínico alfa 7 participa en la transmisión familiar de diversos déficit de transmisión sensorial en familias con esquizofrenia. Teóricamente los déficit de actividad en este receptor podrían predisponer a los pacientes a sufrir problemas de eficacia y precisión en el aprendizaje, además de constituir la base del pensamiento delirante y la disfunción social. Por otra parte, el marcado hábito de fumar en muchos esquizofrénicos (aproximadamente las dos terceras partes de la población estadounidense de esquizofrénicos son fumadores, mientras que de los no esquizofrénicos solo fuman una cuarta parte) resulta coherente con la elevada concentración de nicotina necesaria para activar el receptor y con la rápida desensibilización de dicho receptor. Así, existen numerosas hipótesis teóricamente atractivas acerca de por qué vale la pena incidir sobre este receptor para mejorar especialmente el funcionamiento cognitivo en la esquizofrenia, así como en la enfermedad de Alzheimer.

2.6.4. Futuras Quimioterapias De Combinación Para La Esquizofrenia Y Otros Trastornos Psicóticos

Dados los incentivos económicos para proporcionar la «cura» y el tratamiento de elección de los trastornos psicóticos, no es difícil entender por qué la mayoría de los proyectos de desarrollo de fármacos para las psicosis se centran en un solo mecanismo patológico con la finalidad de descubrir la principal terapia para ese trastorno en concreto. En realidad, probablemente resulte demasiado simplista concebir los trastornos con rasgos psicóticos como el producto de un único mecanismo patológico. Enfermedades como la esquizofrenia, el trastorno bipolar y la enfermedad de Alzheimer no sólo tienen rasgos psicóticos, sino también una dimensión conductual, una dimensión afectiva, una dimensión cognitiva y, en algunos casos, una dimensión neurodegenerativa. Es difícil imaginar cómo estos complejos trastornos podrían tratarse alguna vez de forma satisfactoria con una sola entidad que actuara por medio de un solo mecanismo farmacológico. Así, por ejemplo, ¿cómo podría un solo agente terapéutico para la esquizofrenia tratar simultáneamente los síntomas positivos de psicosis, los síntomas negativos de psicosis, los síntomas cognitivos y los síntomas afectivos, evitar una nueva neurodegeneración y reparar las anomalías neuroevolutivas?

Quizás en el futuro los tratamientos psicofarmacológicos para los trastornos psicóticos tengan que pedir prestado un capítulo del libro de la quimioterapia del cáncer y de la terapia del VIH/SIDA, en donde el tratamiento estándar consiste en utilizar múltiples fármacos simultáneamente para lograr la sinergia terapéutica. La quimioterapia de combinación para las patologías malignas uti-

liza el método de juntar varios mecanismos terapéuticos independientes. Cuando tiene éxito, el resultado es una respuesta terapéutica total que es mayor que la suma de sus partes.

Habitualmente este método tiene también la consecuencia favorable de disminuir al mismo tiempo los efectos secundarios totales, ya que las experiencias adversas producidas por múltiples fármacos están mediadas por mecanismos farmacológicos diferentes y, por lo tanto, no deberían ser aditivas. Los ensayos clínicos con múltiples agentes terapéuticos que trabajen por medio de varios mecanismos pueden resultar bastante difíciles de llevar a cabo, pero, dado que existe una metodología de ensayos clínicos descrita en la literatura especializada sobre quimioterapia del cáncer y VIR/SIDA, puede que este sea un método que se deba aplicar a los trastornos neurodegenerativos complejos con múltiples mecanismos patológicos subyacentes, como la esquizofrenia. Así, los futuros tratamientos para la esquizofrenia combinarán, casi con certeza, un antipsicótico atípico para los síntomas positivos y negativos, y para el estado de ánimo, la cognición y la hostilidad -sin causar SEP, discinesia tardía o hiperprolactinemia- con algún tipo de tratamiento potenciador para lograr un alivio aún mayor de los síntomas negativos (¿más dopamina?) y los síntomas cognitivos (¿agonista colinérgico nicotínico alfa 7?). Posiblemente también resulte útil un agente neuroprotector adicional (quizás un agonista glutamatérgico) si la interrupción de los futuros episodios psicóticos por sí sola no basta para detener el curso descendente de la enfermedad. A largo plazo, es posible que también forme parte del catálogo de tratamientos para la esquizofrenia algún tipo de terapia de base molecular que evite la progresión de la enfermedad genéticamente programada o que revierta las consecuencias de un neurodesarrollo aberrante.

2.7. Resumen

En este capítulo se ha revisado la farmacología de los fármacos antipsicóticos convencionales, antagonistas dopaminérgicos D2, así como los nuevos agentes antipsicóticos atípicos que, en gran parte, los están reemplazando en la práctica clínica. Se han tratado los rasgos comunes de antagonismo 5HT_{2A}D₂ de los antipsicóticos atípicos, así como las múltiples características únicas que diferencian a cada uno de estos agentes de los demás. Se han revisado las consideraciones farmacocinéticas de los fármacos antipsicóticos atípicos, así como diversas cuestiones importantes respecto al uso de dichos agentes en la práctica clínica. Finalmente, se ha dado una amplia visión de las futuras terapias para la esquizofrenia.

BIBLIOGRAFÍA

- Andree, T.H., Stack, G., Rosenzweig-Lipson, S., Coupet, J., Marquis, K. WAY 135452, A potent novel D2/D3 partial agonist for the treatment of schizophrenia, Abstracts of the ACNP, Acapulco, Mexico, December 12-16 1999.
- Bloom, F.E., and Kupfer, D.J., (Eds.) (1995) *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York, Raven Press.
- Bond, A.J., and Lader, M.H. (1996) *Understanding drug treatment in mental health care*. Chichester, John Wiley & Sons.
- Burris, K.D., Molski, T.E, Ryan, E., Xu, C., Tottori, K., Kikuchi, T., Yocca, F.D., Molinoff, P.B. Aripiprazole is a high affinity partial agonist at human D2 dopamine receptors, abstracts of CINP Brussels, July, 2000.
- Carey, P.J., Alexander, B., and Liskow, **B.I.** (1997) *Psychotropic drug handbook*. Washington, DC, American Psychiatric Press, Inc.
- Carlsson, A., Waters, N., and Carlsson, M.L. (1999) Neurotransmitter interactions in schizophrenia - therapeutic implications. *Biological Psychiatry* **46**, 13881395.
- Cooper, J.R., Bloom, F.E., and Roth, R.H. (1996) *The biochemical bases of neuropsychopharmacology*, 7th edition, New York, Oxford University Press.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th edition (DSM-IV). (1994). Washington, DC, American Psychiatric Association.
- Drummond, J.M. (1997) *Essential Guide to Psychiatric Drugs*, 31d edition. New York, St. Martin's Press (Paperback).
- Dubovsky, S.L. (1998) *Clinical Psychiatry*. Washington, DC, American Psychiatric Press, Inc.
- Ekesbo, A., Andren, P.E., Gunne, L.M., Tedroff, J. (1997) (-)-OSU 6162 inhibits levodopa-induced dyskinesias in a monkey model of Parkinson's Disease. *NeuroReport* **8**, 2567-2570.
- Feldman, R.S., Myers, J.S., and Quenzer L.E. (1997) *The Principles of Psychopharmacology*. Sunderland, MA, Sinauer Associates Inc.
- Frank, E. (2000) *Gender and its effects on psychopathology*. Washington, DC, American Psychiatric Press, Inc.
- Gelenberg, A.J., and Bassuk, E.L. (1997) *The practitioner's guide to psychoactive drugs*, 4th edition. New York, Plenum Medical Book Co.
- Gitlin, M.J. (1990) *The Psychotherapist's guide to psychopharmacology*. New York, The Free Press; Toronto, Collier Macmillan Canada.

- Guttmacher, L.B. (1994) *Psychopharmacology and electroconvulsive therapy*. Washington, DC, American Psychiatric Press, Inc.
- Hardman, J.G., and Limbird, L.E. (2001) *Goodman and Gilman's The pharmacological bases of therapeutics*, 10th edition, New York, McGraw-Hill.
- Hyman, S.E. (1999) Introduction to the complex genetics of mental disorders. *Biological Psychiatry* 45, 518-21.
- Hyman, S.E., Arana, J.W., and Rosenbaum, J.F. (1995) *Handbook of psychiatric drug therapy*, 3rd edition, Boston, Little Brown and Company.
- International classification of diseases, 10th edition (ICD-10) classification of mental and behavioral disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. World Health Organization, Geneva, 1993.
- Janicak, P.G. (1999) *Handbook of psychopharmacology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- Janicak, P.G., Davis, J.M., Preskorns, S.H., and Ayd, F.J. (1997) *Principles and practice of psychotherapy*, 2nd edition. Baltimore, Williams & Wilkins.
- Jenkins, S.C., and Hansen, M.R. (1995) *A pocket reference for psychiatrists*, Second edition. Washington, DC, American Psychiatric Press, Inc.
- Jensvold, M.F., Halbreich, U., and Hamilton, J.A. (1996) *Psychopharmacology and women*. Washington, DC, American Psychiatric Press, Inc.
- Joffe, R.T., and Calabrese, J.R. (1994) *Anticonvulsants and Mood, Disorders*. New York, Marcel Dekker, Inc.
- Kandel, E.R. (1998) A new intellectual framework for psychiatry. *American Journal of Psychiatry* 155, 457-69.
- Kaplan, H.I., Freedman, A.M., and Sadock, B.J. (1995) *Comprehensive textbook of psychiatry*, 6th edition. Baltimore, Williams & Wilkins.
- Kaplan, H.I., and Sadock, B.J. (1993) *Pocket Handbook of Psychiatric Drug Treatment*. Baltimore, Williams & Wilkins.
- Kaplan, H.I., and Sadock, B.J., and Grebbs, J.A. (1994) *Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry*. Baltimore, Williams & Wilkins.
- Kapur, S., Zipursky, R., Jones, C., Remington, G., Houle, S. (2000) Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 157, 514-20.
- Kapur, S., Seeman, P. (2000) Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors: implications for atypical antipsychotic action. *J Psychiatry Neurosci* 25, 161-6.
- Kapur, S., and Seeman, P. (2001) Does fast dissociation from the dopamine 2 receptor explain the action of atypical antipsychotics: a new hypothesis. *American Journal of Psychiatry* 158, 360-369.
- Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38(5) May 1995: Special section: Current knowledge in unmet needs in pediatric psychopharmacology.
- Lahti, A.C., Weiler, M.A., Corey, P.K., Lahti, R.A., Carlsson, A., Tamminga, C.A. (1998) Antipsychotic properties of the partial dopamine agonist (-)-3-(3-hydroxyphenyl)-N-npropylpiperidone (precamol) in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 43, 2-11
- Lawler, C.P., Prioleau, C., Lewis, M.M., Mak, C., Jiang, D., Schetz, J.A., González, A.M., Sibley, D.R., Mailman, R.B. (1999) Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes. *Neuropsychopharmacology* 20,612-27.

- Leonard, B.E. (1997) *Fundamentals of psychopharmacology*. Chichester, John Wiley & Sons, Ltd.
- Martindale, W. (1996) *The extra pharmacopoeia*, 31st edition, London, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
- Meltzer, H.Y., and Stahl, S.M. (1976) The dopamine hypothesis of schizophrenia: a review. *Schizophrenia Bulletin* 2(1), 19-76.
- Nelson, J.C. (Ed.) (1998) *Geriatric psychopharmacology*. New York, Marcel Dekker, Inc.
- Nemeroff, C.B., and Schatzberg, A.F. (1999) *Recognition and treatment of psychiatric disorders: A psychopharmacology handbook for primary care*, Washington, DC, American Psychiatric Press, Inc.
- Physician's Desk Reference*, 56th edition (2002) Oradell, N.J., Medical Economics Data Production Co.
- Pies, R.W. (1998) *Handbook of essential psychopharmacology*. Washington, DC, American Psychiatric Press, Inc.
- Prien, R.E., and Robinson, D.S., (eds) (1994) *Clinical evaluation of psychotropic drugs: principles and guidelines*. New York, Raven Press.
- Quitkin, F.M., Adams, D.C., Bowden, C.L., Heyer, E.J., Rifkin, A., Sellers, E.M., Tandon, R., and Taylor, B.P. (1998) *Current psychotherapeutic drugs*, 2nd edition. Washington, DC, American Psychiatric Press, Inc.
- Robins, L.N., and Regier D.D. (1991) *Psychiatric disorders in America: the epidemiologic catchment area study*. New York, The Free Press (Macmillan, Inc.)
- Sachs, O. (1983) *Awakenings*, New York, EP Dutton Press.
- Schatzberg, A.F., Cole, J.O., and DeBattista, C. (1997) *Manual of clinical psychopharmacology*, 3rd edition. Washington, DC, American Psychiatric Press, Inc.
- Schatzberg, A.F., and Nemeroff, B. (Eds). (1998) *Textbook of psychopharmacology*, 2nd edition, Washington, DC, American Psychiatric Press, Inc.
- Shader, R.I. (1994) *Manual of psychiatric therapeutics*. Boston, Little, Brown & Co.
- Siegel, G., Agranof, B., Albers, R.W., and Molinoff, P. (1999) *Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects*, 6th edition. Philadelphia, Lippincott Raven.
- Stahl, S.M. (1997) Awakening from schizophrenia: intramolecular polypharmacy and the atypical antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry* 58(9), 381-2.
- Stahl, S.M. (1998) What makes an antipsychotic atypical. *Journal of Clinical Psychiatry* 59(8), 403-4.
- Stahl, S.M. (1999) *Psychopharmacology of antipsychotics*, London, Dunitz Press.
- Stahl, S.M. (1999) Selecting an atypical antipsychotic by combining clinical experience with guidelines from clinical trials. *Journal of Clinical Psychiatry* 60(Suppl 10), 31-41. Stahl, S.M. (1999) Antipsychotic polypharmacy, part 1: therapeutic option or dirty little secret. *Journal of Clinical Psychiatry* 60(7), 425-6.
- Stahl, S.M. (1999) Antipsychotic polypharmacy, part 2: Tips on use and misuse. *Journal of Clinical Psychiatry* 60(8), 506-7.
- Stahl, S.M. (1999) Molecular neurobiology for practicing psychiatrists, part 1: overview of gene activation by neurotransmitters. *Journal of Clinical Psychiatry* 60(9), 572-3. Stahl, S.M. (1999) Molecular neurobiology for practicing psychiatrists, part 2: how neuro transmitters activate second messenger systems. *Journal of Clinical Psychiatry* 60(10), 647-8.
- Stahl, S.M. (1999) Molecular neurobiology for practicing psychiatrists, part 3: how second messengers "turn on" genes by activating protein kinases and transcription factors. *Journal of Clinical Psychiatry* 60(11), 731-2.

- Stahl, S.M. (1999) Molecular neurobiology for practicing psychiatrists, part 4: transferring the message of chemical neurotransmission from presynaptic neurotransmission to postsynaptic gene expression. *Journal of Clinical Psychiatry* 60(12), 813-4.
- Stahl, S.M. (2000) Molecular neurobiology for practicing psychiatrists, part 5: how a leucine zipper can turn on genes: immediate early genes activate late gene expression in the brain. *Journal of Clinical Psychiatry* 61(1), 7-8.
- Stahl, S.M., and Shayegan, D. (2000) New discoveries in the development of antipsychotics with novel mechanisms of action: beyond the atypical antipsychotic with serotonin dopamine antagonism. In *Atypical antipsychotics* (MDT), Ellenbroek, B.A. and Cools, A.R. (Eds.). Boston, Birkhauser.
- Stahl, S.M. (2001). "Hit and run" actions at dopamine receptors, part 1: possible mechanism of action of atypical antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry* 62(9), 670-1.
- Stahl, S.M. (2001) "Hit-and-Run" actions at dopamine receptors, part 2: Illustrating fast dissociation from dopamine receptors that typifies atypical antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry* 62(10), 747-8.
- Stahl, S.M. (2001) Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 2: illustrating their mechanism of action. *Journal of Clinical Psychiatry* 62(12), 923-4.
- Stahl, S.M. (2001) Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 1, "Goldilocks" actions at dopamine receptors. *Journal of Clinical Psychiatry* 62(11), 841-2.
- Taylor, D., McConnell, H., McConnell, D., Abel, K., and Kerwin, R. (1999) *The Bethlem and Maudsley NSH Trust. Prescribing Guidelines*, 5th edition. London, Martin Dunitz.
- Torn, M., Miura, S., Kudo, Y. (1994) Clinical experiences of OPC-14597, a dopamine autoreceptor agonist, in schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology* 10, 122S
- Vanhatalo, S., and Soinila, S. (1998) The concept of chemical neurotransmission: variations on the theme. *Annals of Medicine* 30, 151-8.
- Van Vliet, B.J., Ronken, E., Tulp, M., Feenstra, R., Druse, C.G., Long, S.K. DU-127090: A highly potent, atypical dopamine receptor ligand - high potency but low efficacy at dopamine D2 receptors in vitro, abstracts of the 13th ECNP Munich, 2000.
- Walsh, B.P. (1998) *Childpsychopharmacology*. Washington, DC, American Psychiatric Press, Inc.
- Zolle, M., Jansson A., Sykova, E., Agnati LF, and Fuxe, K. (1999) Volume transmission in the CNS and its relevance for neuropsychopharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences* 30, 142-150.

Recuperado por:
Roberto C. Ramos Cuzque