

Neurobioquímica y farmacología de los antipsicóticos atípicos

Salín-Pascual RJ¹

RESUMEN

El conocimiento de que además de la dopamina, hay otros sistemas de neurotransmisión que están afectados en la esquizofrenia, como es el caso de la serotonina y aminoácidos excitatorios, ha sido relevante para el desarrollo de nuevas moléculas antipsicóticas, sin efectos extrapiramidales, llamadas por tal razón atípicas. También el entender que la ocupación de menos del 70% de los receptores D_2 , en el estriado, es una característica de estas moléculas, con un antagonismo más potente por los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, que sobre los dopaminérgicos D_2 .

Nuevos medicamentos antipsicóticos atípicos, que modifican los llamados síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, se han desarrollado en los últimos 20 años; moléculas como la olanzapina, ziprasidona, aripiprazol, risperidona y quetiapina se describen. En la presente revisión se detallan los principales sistemas de neurotransmisión afectados por esos medicamentos, lo mismo que aspectos de farmacodinamia de estas moléculas.

Palabras clave: antipsicóticos atípicos, esquizofrenia, psicosis, dopamina, serotonina.

Rev Mex Neuroci 2005; 6(6): 500-507

Neurobiochemistry and pharmacology of the atypical antipsychotics

ABSTRACT

The knowledge about the existence of different neurotransmitters other than dopamine involved in schizophrenia, like serotonin and excitatory amino acids, has been relevant for the development of new molecules without extrapyramidal effects and other side effects. Such new antipsychotic drugs have been named for that reason atypical.

Also, it has been very important in that field to understand that the occupancy of less than 70% of dopamine D_2 receptors at the striatum, is one of the pharmacological profile of the new atypical medications, along with a higher antagonism on serotonergic 5-HT_{2A} receptors. New drugs as olanzapine, ziprasidone, aripiprazol, risperdone and quetiapine are described in the present review. Also the description of the neurotransmitter systems as well as some aspects of atypical antipsychotics' pharmacodynamics are mentioned, too.

Key words: Atypical antipsychotics, schizophrenia, psychosis, dopamine, serotonin.

Rev Mex Neuroci 2005; 6(6): 500-507

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia corresponde a una serie de alteraciones cerebrales que confluyen en un conjunto de síntomas comunes. Un grupo de hallazgos estructurales, han orientado a pensar que en esta enfermedad hay un problema en el neurodesarrollo: el ensanchamiento de los ventrículos laterales; la disminución en el volumen de la corteza cerebral; la asimetría entre los hemisferios cerebrales; la disminución en el tamaño de neuronas en el hipocampo y la baja densidad de éstas en el tálamo; todo lo anterior, en ausencia de gliosis, apuntan en esa dirección. Además hay formas de epilepsia del lóbulo temporal, cuyas manifestaciones clínicas son idénticas a las de la esquizofrenia. Las anormalidades

estructurales no están presentes en la totalidad de los pacientes, pero sí en un grupo importante de ellos. A lo anterior se han aunado los aspectos genéticos, que son un equivalente de vulnerabilidad biológica que se tiene para el desarrollo final de esta enfermedad.¹

Los antipsicóticos se han empleado a partir de la década de los años cincuenta del siglo XX; cuando se descubrió que la clorpromazina era útil para el manejo de los síntomas de las psicosis,² numerosas moléculas, con el mismo perfil farmacológico, surgieron en los años siguientes. A éstas se les conoce como antipsicóticos o neurolépticos. Posteriormente, a un grupo de antipsicóticos que no presentan efectos en el sistema extrapiramidal (Vg., rigidez, acatisia, sialorrea y temblor distal) a las dosis terapéuticas, se les bautizó como antipsicóticos atípicos, para remarcar sus diferencias en el perfil farmacológico de efectos secundarios, y en especial con los efectos de tipo extrapiramidal.

Los antipsicóticos también se han empleado en otras alteraciones neuropsiquiátricas: la enfermedad bipolar, el trastorno obsesivo compulsivo, el síndrome de Gilles de la Tourette,³⁻⁶ en el manejo del paciente agitado, con vómitos incoercibles, trastornos

1. Profesor de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Investigador Nacional. Sistema Nacional de Investigadores.

Correspondencia: Dr. en C.M. Rafael J. Salín-Pascual
Apartado Postal 21-238. Coyoacán.
México D.F. 04021.
Correo electrónico: salin@servidor.unam.mx,
Rafasalin@yahoo.com

de personalidad severos (Vg., personalidad límite), entre otros.⁷⁻⁹

En el caso de la esquizofrenia, la división de síntomas en positivos, negativos e indiferenciados, ha permitido organizar los hallazgos que se han suscitado y continúan generándose en esta área, sobre todo en lo referente a las alteraciones estructurales y funcionales del cerebro de estos enfermos.¹⁰

La Clozapina, utilizada en los años sesenta, mostró tener un efecto antipsicótico eficaz, sin los efectos secundarios sobre el sistema extrapiramidal del resto de los antipsicóticos de su época, pero fue retirada del mercado farmacéutico de manera precoz, debido a la aparición de casos de agranulocitosis fatal en un número reducido de enfermos.¹¹ Este medicamento se ha vuelto a comercializar con éxito, implementando una serie de precauciones para detectar los posibles efectos secundarios sobre los elementos sanguíneos. El identificar algunos de los posibles sitios activos antipsicóticos de esta molécula, ha servido de estrategia directriz para desarrollar nuevos compuestos similares en eficacia y con menos efectos secundarios.

Los efectos terapéuticos y parte de los efectos colaterales de los antipsicóticos típicos, descansan en el bloqueo de los receptores dopaminérgicos, y en especial de los D_2 ; ¹⁰ éste no es un hecho aislado, ya que el balance de otros sistemas de neurotransmisores se ve afectado. En la medida en que se entienda cómo se modifican los diferentes tipos de circuitos neuronales, frente a moléculas tan complejas como los antipsicóticos, se podrá entender, en un sentido holístico, que las modificaciones restringidas a un solo sistema de neurotransmisión (Vg., dopamina) es una entelequia científica. En este sentido, la presente revisión tiene como objetivo el incorporar la información del efecto que los antipsicóticos tienen en otros sistemas de neurotransmisión, además de su acción sobre los sistemas dopaminérgicos. Al mismo tiempo, se tratará de explicar el mecanismo de acción de los antipsicóticos atípicos, tal como lo entendemos hoy en día, en el marco de un abordaje de circuitos neuronales.

ANTIPSIÓTICOS Y SISTEMA DOPAMINÉRGICO

La hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia se apoyó en evidencias farmacológicas, las cuales se comentan brevemente. La administración de estimulantes del tipo de la anfetamina produce un tipo de psicosis que semeja a la esquizofrenia. Este tipo de drogas generan una sensibilización de los receptores dopaminérgicos, en especial los D_2 , lo mismo ocurre con la administración repetida de la cocaína.¹² Por otro lado, los antipsicóticos típicos y atípicos son antagonistas de los receptores

dopaminérgicos, y esta acción se ha tratado de explicar como clínicamente útil.^{13,14} Las evidencias previas llevaron a la hipótesis de que las psicosis en general y la esquizofrenia en particular, podrían tener una hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos. Sin embargo, una serie de reportes científicos de fines de los años noventa, cuestionaron la validez de la exclusividad de la hipótesis dopaminérgica. La persistencia de los síntomas negativos, así como el deterioro cognitivo, sus correlatos con los cambios en el volumen de ciertas áreas de la corteza cerebral y las evidencias de que los niños y adolescentes que desarrollaban esquizofrenia en estas etapas, ya también presentan anormalidades cognitivas, psicosociales y torpeza espacio-visual, han llevado a la propuesta de un endofenotipo que permite detectar precozmente a las personas susceptibles de desarrollar esta enfermedad. Al mismo tiempo, se ha sugerido que otros sistemas de neurotransmisores pueden intervenir en la fisiopatología de la esquizofrenia y en el mecanismo de acción de los antipsicóticos.¹⁵

Los antipsicóticos en general, son eficaces en la remisión de los síntomas positivos de la esquizofrenia, y este efecto está vinculado al antagonismo sobre los receptores dopaminérgicos D_2 ; sin embargo, la ocupación de más del 70% de estos receptores en el estriado, es el responsable de los efectos extrapiramidales.^{16,17} Éste no parece ser el caso de los antipsicóticos atípicos, por ejemplo el amisulpride, que tiene una mayor afinidad con los receptores D_3 , que con los D_2 , y es un antagonista de los D_2 presinápticos, con lo cual se logra un aumento en la liberación de DA en las áreas en donde su disponibilidad es baja, como es el caso de la corteza prefrontal, efecto que puede ser traducido como una mejoría en síntomas negativos y cognitivos.¹⁸

Una explicación que se dio en el pasado para la baja frecuencia de efectos extrapiramidales con algunos antipsicóticos, que se ejemplifica con la tioridacina y un poco también con la Clozapina, fue la acción sobre los receptores muscarínicos. El manejo tradicional que se efectúa en la clínica de los efectos extrapiramidales es con antagonistas muscarínicos, como el biperideno, trihexifenidil o benztropina. Sin embargo, aunque éste parece ser el caso para la tioridacina, no se ha comprobado que la atipicidad de la Clozapina esté en el mismo perfil de su efecto antimuscarínico. Otros antipsicóticos atípicos, como aripiprazol, quetiapina y ziprasidona, no tienen efecto antimuscarínico,¹⁹ y en el caso de olanzapina, aunque sí lo tiene, no parece ser de relevancia farmacológica para los diferentes efectos de esta molécula. En estudios neurofisiológicos como ejemplo de lo anterior, la administración de olanzapina

en esquizofrénicos²⁰ no suprimió el sueño de movimientos oculares rápidos, como ocurre con otros agentes anticolinérgicos, del tipo de biperiden o vesamicol.²¹⁻²³

ANTIPSICÓTICOS Y SISTEMA SEROTONINÉRGICO

Los antecedentes históricos que proponen a la serotonina en la esquizofrenia, surgieron con el efecto alucinógeno de indolaminas como la triptamina, dietiltriptamina y 5-metoxi dimetil triptamina, así como del hecho que el LSD-25, también alucinógeno, fuera un agonista serotoninérgico. Esto dio pie a que se desarrollaran compuestos como la ritanserina, un antagonista 5-HT_{2A}, como antipsicótico.^{1,24}

La Clozapina es un antagonista de los receptores 5-HT₂, y se ha propuesto que este hecho explica en parte sus propiedades de atípico, ya que resulta ser un antagonista de ambos receptores 5-HT_{2A} y D₂.²⁵

Los receptores serotoninérgico y en especial el 5-HT_{2A} se han sugerido como relevantes para entender el perfil farmacológico de los antipsicóticos atípicos, ya que estos últimos presentan un índice de interacción entre receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos, favorable a los primeros.²⁶

Un aspecto relevante entre la interacción serotonina y dopamina, es que hay una modificación recíproca entre ambos sistemas. La activación de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} por su agonista DOI, aplicado en la corteza prefrontal medial (mPFC), aumenta el patrón de activación de las neuronas dopaminérgicas de la región tegmental ventral mesencefálica (VTA), al mismo tiempo que aumenta la liberación de dopamina (DA) en mPFC y VTA. Este efecto fue revertido por los antagonistas de los receptores a serotonina mencionados, como ritanserina y el M100907.²⁷

La administración sistémica de DOI, produce los mismos efectos sobre el aumento de la frecuencia de descarga neuronal en el VTA y sobre la liberación de DA. La aplicación local, en la mPFC, de los antipsicóticos atípicos como Clozapina y olanzapina, aumenta la liberación de dopamina en esa región, pero no la modifica en la región VTA; también se ha encontrado que cuando se estimula esta última, después de la administración de los antipsicóticos mencionados, no hay tampoco incremento de DA en mPFC.²⁸

Al rafe dorsal del tallo cerebral confluyen una serie de conexiones aferentes, aunque se tiene relativa poca información de los mecanismos de regulación del mismo. Las aferencias de las neuronas noradrenérgicas que provienen del *Locus Coeruleus*, son necesarias para que las células serotoninérgicas puedan mantener un tono adecuado de actividad.²⁸ En estudios de rebanadas de cerebro, del tallo cere-

bral, el registro adecuado de células serotoninérgicas se logra sólo con la administración de agonistas adrenérgicos al baño de perfusión de la preparación en estudio.

Los receptores adrenérgicos α -2 se han implicado en el efecto atípico de algunos antipsicóticos; tal parece ser el caso de la Clozapina, y de otros antipsicóticos como la risperidona y la quetiapina.²⁹

AMINOÁCIDOS EXCITATORIOS E INHIBITORIOS

La fenilciclidina (PCP, phenyl cyclidine) es un alucinógeno, que de manera original se utilizó como anestésico. Al igual que sucede con la administración de anfetaminas, la psicosis por PCP tiene muchas semejanzas con la esquizofrenia. Otras sustancias como la ketamina, dizocilpine además de PCP, son inhibidores no competitivos del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato)³⁰ y producen alteraciones sensorio-perceptivas.

La hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia ha predominado en el campo de la psiquiatría en los últimos 50 años, sin embargo, está únicamente fundamentada en evidencias farmacológicas, con ausencia de evidencias de alteraciones en las sinapsis dopaminérgicas.

Las células que fabrican GABA (Vg., GABAérgicas), han cobrado relevancia en la neuroquímica de la esquizofrenia. Las neuronas con marcadores GABA en la corteza prefrontal e hipocampo, se han detectado como alteradas en enfermos con esquizofrenia. También las células glutamatérgicas, en el sistema córtico y límbico se han advertido en un estado de hipofuncionamiento.

Las células GABAérgicas son interneuronas en la mayoría de las estructuras mencionadas, y reciben aferencias de tipo glutamatérgicas, de estructuras subcorticales o de ramas recurrentes. Los estudios iniciales con el sistema gabaérgico mostraron una reducción en la actividad de la enzima que sintetiza este neurotransmisor, la GABA descarboxilasa (GAD), en la corteza y disminución del GABA en los estudios *post mortem*, en estructuras como el núcleo accumbens y el tálamo.³¹ Este hallazgo se ha cuestionado, por su falta de reproducibilidad y se ha explicado en función del tipo de agonías prolongadas a que se vieron sometidos estos pacientes. Sin embargo, estudios recientes con técnicas de hibridización *in situ*, para GAD, han validado el que haya una hipoactividad del sistema GABA en los pacientes con esquizofrenia estudiados. Existen dos isoformas de la enzima GAD, que se pueden distinguir por su peso molecular: GAD de 65 y de 67 kDaltons. La forma GAD-67, se expresa en el cuerpo y dendritas, mientras que GAD-65 en axones.³²

Otra de las moléculas del sistema gabaérgico que se ha estudiado es la GABA transferasa, GAT-1, la cual por inmunorreactividad se ha detectado disminuida en las células piramidales en candelabro.³³ Toda una serie de resultados en esta dirección apoyan una deficiencia en la producción de GABA en la corteza cerebral. Además está el hecho de que los receptores GABA-A están regulados a la alta en hipocampo y corteza del cíngulo anterior, en el caso de la primera en las células piramidales de las capas CA1 y CA3.³⁴ La producción de Reln se encuentra reducida en estos pacientes. Reln es una proteína que se localiza en el espacio extracelular y es producida por las células GABAérgicas. El ratón mutante a reelin se ha propuesto como modelo animal de psicosis, con muchos aspectos conductuales similares a la esquizofrenia.³⁵

ACETILCOLINA

Se ha notado que los antagonistas muscarínicos que se han utilizado para el manejo de los SEP, también mejoran los síntomas negativos de la esquizofrenia. En la década de los años setentas, se postuló una falta de equilibrio entre los sistemas colinérgicos y dopaminérgicos, como los causantes de la esquizofrenia; esta hipótesis también descansaba en evidencias farmacológicas, por ejemplo el papel terapéutico que se le atribuyó a la atropina en el manejo de la esquizofrenia antes del advenimiento de la clorpromazina y la explicación de las alteraciones del sueño en esta enfermedad, las cuales comparten con la depresión mayor; esto es: el acortamiento de la latencia del primer episodio de sueño MOR de la noche, sin embargo esto no se ha probado en ensayos clínicos controlados con agentes anticolinérgicos (inducción colinérgica del sueño MOR).³⁶

Si bien, el papel de la acetilcolina en la esquizofrenia aún no es claro, hay algunas evidencias que lo apoyan. Los medicamentos anticolinérgicos pueden exacerbar la presentación de síntomas positivos y disminuir la eficacia de los antipsicóticos, por otra parte, este mismo efecto puede estar actuando en contra de los síntomas negativos. Se ha propuesto la acción de la Clozapina sobre los receptores muscarínicos M_1/M_4 , como agonista parcial, mientras que es antagonista de los otros subtipos de receptores muscarínicos, esto puede explicar su eficacia en formas de esquizofrenia refractarias a los otros antipsicóticos.³⁶

La relación entre la nicotina y la esquizofrenia es especial por sus implicaciones en la fisiopatogenia, genética y comorbilidad que pueden tener estos pacientes con alteraciones resultantes del consumo de nicotina. La impresión clínica respecto a que los esquizofrénicos destacan del resto de los enfermos psiquiátricos por su intenso consumo de nicotina se

ha confirmado con estudios epidemiológicos; en un meta-análisis de Dalack y cols.,³⁷ como resultado del mismo se postula que hay un tipo de automedicación del esquizofrénico. Esto se apoya en algunas evidencias, como que a mayor puntuación en las escalas de sicopatología (Vg., PANSS y BPRS), habrá mayor cantidad de consumo de cigarrillos.

El que los receptores nicotínicos sean en su mayoría presinápticos, tanto auto como heterorreceptores, se liga a la liberación de una serie de sistemas de neurotransmisores, de los que destacan dopamina, serotonina, acetilcolina y norepinefrina.^{38,39} El empleo intenso de la nicotina por los enfermos con esquizofrenia, estaría siendo de utilidad para atenuar SEP, aumentar el catabolismo de los antipsicóticos y mejorar el filtrado de señales sensoriales, como queda de manifiesto al mejorar la respuesta de los pacientes, ante la prueba neurofisiológica con el potencial P50, al utilizar nicotina.^{40,41}

AGENTES ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Ziprasidona

La ziprasidona se ha estudiado en ensayos clínicos de corta y larga duración, contra placebo y haloperidol. Esta molécula es un antagonista de los receptores 5-HT_{2A} y los D₂, la afinidad por el primer tipo de receptores es 10 veces mayor que la que observa por los receptores dopaminérgicos; también ha demostrado que tiene afinidad por los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/1D}, y 5-HT_{2C}. Posee la capacidad para inhibir la recaptura de serotonina y norepinefrina, y es un antagonista moderado de los receptores histaminérgicos y α -1 adrenérgicos, con un nulo efecto sobre los receptores muscarínicos.^{42,43}

En comparación con otros antipsicóticos atípicos, ziprasidona tiene pocos efectos sobre el incremento de peso e incluso en estudios en donde se ha cambiado a pacientes que estaban tomando otros antipsicóticos atípicos, se ha corregido el perfil de lípidos de los pacientes.^{44,45} Otros de los datos del perfil de ziprasidona es que tiene una baja incidencia de efectos extrapiramidales a las dosis recomendadas, baja capacidad para la elevación de la prolactina,^{45,46} y sin embargo, esta molécula se ha asociado a una modesta prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma en dosis arriba de 200 mg/día.

En un estudio comparativo entre ziprasidona y olanzapina, estos dos antidepresivos atípicos demostraron ser equivalentes en cuanto a la eficacia, pero los efectos metabólicos sobre el sistema de lípidos fueron mayores en el caso de la olanzapina.⁴³

Quetiapina

La quetiapina es otro de los antipsicóticos atípicos. Es un derivado dibenzo-tiacepínico, y está demostrada su utilidad en el manejo de la esquizofrenia; su eficacia en estudios doble ciego demostró ser más efectiva que el placebo, con utilidad tanto para el manejo de los síntomas positivos como los negativos. En estudios comparativos con otros antipsicóticos, fue igualmente potente que clorpromazina a las dosis de 750 mg/día; lo mismo que con haloperidol (dosis de 16 mg/día). También se reportan equivalencias con risperidona (8 mg/día) y olanzapina (15 mg/día).⁴⁷

El perfil de interacción de quetiapina con los diferentes receptores es similar a la mayoría de los antipsicóticos atípicos, esto es, poca afinidad por el receptor D2 (Kd 770) y una afinidad mayor por el receptor 5-HT_{2A} (Kd 31). Tiene también una gran afinidad por el receptor α -1 adrenérgico y el H1 de histamina (Tabla 1).

La vida media de quetiapina es de siete horas, y las dosis que se recomiendan van de 150 a 400 mg al día para fases agudas, y de 150 a 750 mg para mantenimiento. Se propone un esquema de inicio lento.⁴⁹ Los efectos secundarios más importantes son hipotensión y somnolencia. Hay escasos reportes de opacidad de cristalino, agravamiento de diabetes mellitus o aumento de peso severo, como ocurre con otros antipsicóticos atípicos.⁵⁰

Aripiprazol

La eficacia de aripiprazol en la esquizofrenia está mediada a través de una combinación del agonismo parcial de los receptores D₂ de la dopamina y 5-HT_{1A} de la serotonina, así como del antagonismo de los receptores 5-HT₂. El aripiprazol presenta una gran afinidad por los receptores D₂ y D₃ de la dopamina, 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} de la serotonina y una afinidad moderada por los receptores D₄ de la dopamina, 5-HT_{2C}

y 5-HT₇ de la serotonina, α ₁-adrenérgicos y H₁ de la histamina.⁵¹⁻⁵³

La farmacocinética del medicamento es lineal. En una serie de estudios clínicos abiertos y controlados, esta molécula ha demostrado ser más eficiente que el placebo y reducir sintomatología característica de la esquizofrenia. En otros estudios comparativos con haloperidol, la dosis mayor de 15 mg fue más eficaz para la reducción de los síntomas positivos y negativos. En el rango terapéutico recomendado (10 a 30 mg/día), este medicamento tiene un perfil de tolerabilidad adecuada, con una baja propensión a producir síntomas extrapiramidales, ganancia de peso o alteraciones cardiovasculares.⁵¹

Risperidona

Esta es una molécula derivada del benzisoxazol, con una gran afinidad por los receptores 5-HT_{2A} y D2. En condiciones de *in vitro*, la afinidad por los receptores a serotonina es 20 veces mayor que a dopamina. También tiene una gran afinidad por los receptores adrenérgicos α -1 e histaminérgicos H1, y en menor grado por los α -2.^{54,55}

En estudios con PET, la ocupación de los receptores D2 en el estriado fue menor de 50%, con una dosis de 1 mg, mientras que la ocupación de los receptores a serotonina estuvo en un rango de 45% a 68%.⁵⁶

En múltiples estudios clínicos, comparativos contra placebo y otros antipsicóticos, risperidona ha demostrado ser eficaz en dosis que están en el rango de 2 a 16 mg al día, produciendo una mejoría en síntomas negativos y positivos.⁵⁷ En dosis por arriba de 10 mg/día, los efectos extrapiramidales son similares a los del haloperidol; lo mismo se puede decir de los efectos sobre prolactina, que a esas dosis induce la secreción de galactorrea, también se ha descrito aumento de peso, pero está en el rango de mínimo.

Olanzapina

La olanzapina tiene similitudes estructurales con la Clozapina. A concentraciones clínicas, olanzapina tiene una afinidad por un gran número de receptores en el sistema nervioso central: dopamina (D₁ - D₅), serotonina (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆); noradrenérgicos (α .1); acetilcolina (muscarínicos, en especial M₁) y a histamina (H₁).⁵⁸ Este tipo de acciones farmacodinámicas tienen como consecuencias un incremento en el recambio de norepinefrina y serotonina, en especial en el núcleo accumbens, y una reducción de la acetilcolina en el estriado. El bloqueo combinado de los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos, dio como resultado un predominio de efectos serotoninérgicos, en el animal de laboratorio.²⁸

Tabla 1
Unión *in vitro* de receptores humanos de quetiapina

Receptores	Kd promedio (nM)
α -1 adrenérgicos	8.1
α -2 adrenérgicos	80
D2	770
Histamina H1	19
Muscarínicos	1400
5-HT1A	300
5-HT1D	560
5-HT2A	31
5-HT2C	3500

A mayor Kd, menor afinidad. Tomado con modificaciones.⁴⁸

En estudios con PET en humanos, la administración de olanzapina produjo una ocupación de aproximadamente 60% de los receptores dopaminérgicos D₂.⁵⁹ Esto explica la baja repercusión en efectos motores de esta molécula, ya que Farde y cols.⁶⁰ han propuesto que ocupaciones mayores del 70% de receptores D₂, son las responsables de efectos extrapiramidales.

En cuatro estudios comparativos contra placebo y haloperidol, antes de su comercialización, olanzapina demostró un efecto consistente de eficacia clínica por arriba a placebo, y equivalente a haloperidol en el área de síntomas positivos, pero muy superior en la mejoría de los síntomas negativos.⁶¹

Los efectos secundarios que se presentaron con más frecuencia al administrar olanzapina fueron: somnolencia, mareo y ganancia de peso. Éstos se ubicaron en el rango de moderados. A pesar de su similitud con Clozapina no hay reportes de discrasias sanguíneas.

CONCLUSIONES

El conocimiento que se ha adquirido de la esquizofrenia ha sido diametral en los últimos años. Esto ha redundado en mejores estrategias de diseño farmacológico, buscando blancos terapéuticos más racionales. En el futuro, nuevas moléculas con acciones sobre el sistema de aminoácidos excitatorios y otros sistemas de neurotransmisión, serán esperanzas por evaluar en esta dolencia que es un flagelo silencioso, pero presente y lastrante para muchos seres humanos, para muchas familias.

REFERENCIAS

1. Sawa A, Snyder SH. Schizophrenia: diverse approaches to a complex disease. *Science* 2002; 296(5568): 692-5.
2. Reynolds GP. Receptor mechanisms in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2004; 18(3): 340-5.
3. Coffey BJ MESCRL. Tourette's disorder and related problems: a review and update. *Harv Rev Psychiatry* 1994; 2: 121-32.
4. Mukaddes N. Quetiapine treatment of children and adolescents with Tourette's disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13(3): 295-9.
5. Capuano B. Schizophrenia: genesis, receptorology and current therapeutics. *Curr Med Chem* 2004; 9: 521-48.
6. Goodman WK. Obsessive-compulsive disorder: diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatry* 2004; 60(18): 27-32.
7. Koenigsberg HW. Risperidone in the treatment of schizotypal personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(6): 628-34.
8. Reich JH. Effect of personality disorders on the treatment outcome of axis I conditions: an update. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181(18): 475-84.
9. Zanarini MC. Preliminary, randomized trial of fluoxetine, olanzapine, and the olanzapine-fluoxetine combination in women with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(7): 903-7.
10. Update on dopamine receptors. *Ann Clin Psychiatry* 1994; 6(2): 79-90.
11. Safferman A. Update on the clinical efficacy and side effects of clozapine. *Schizophr Bull* 1991; 17(2): 247-61.
12. Ikemoto S. Ventral striatal anatomy of locomotor activity induced by cocaine, amphetamine, dopamine and D1/D2 agonists. *Neuroscience* 2002; 113(4): 939-55.
13. Carpenter Jr WT. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatr* 1988; 145: 578-83.
14. Snyder SH. Dopamine receptors, neuroleptics, and schizophrenia. *Am J Psychiatr* 1981; 138: 460-4.
15. Cannon TD. Early and late neurodevelopmental influences in the prodrome to schizophrenia: contributions of genes, environment, and their interactions. *Schizophr Bull* 2003; 29: 653-69.
16. Farde L. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(7): 538-44.
17. Farde L, Nordstrom AL. PET analysis indicates atypical central dopamine receptor occupancy in clozapine-treated patients. *Br J Psychiatry* 1992; 17: 30-3.
18. Schoemaker H, Claustre Y, Fage D, Chergui K, Curet O, Oblin A, et al. Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 83-97.
19. Readler TJ, Knable MB, Jones DW, Lafargue T, Urbina RA, Egan MF, et al. In vivo olanzapine occupancy of muscarinic acetylcholine receptors in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23(1): 58-68.
20. Salin-Pascual RJ, Herrera-Estrella M, Galicia-Polo L, Laurrabaquio MR. Olanzapine acute administration in schizophrenic patients increases delta sleep and sleep efficiency. *Biol Psychiatry* 1999; 46(1): 141-3.
21. Salin-Pascual RJ, Jiménez-Anguiano A, Granados-Fuentes D, Drucker-Colin R. Effects of biperiden on sleep at baseline and after 72 h of REM sleep deprivation in the cat. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 106(4): 540-2.
22. Salin-Pascual RJ, Jiménez-Anguiano A. Vesamicol, an acetylcholine uptake blocker in presynaptic vesicles, suppresses rapid eye movement (REM) sleep in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 121(4): 485-7.
23. Salin-Pascual RJ, Moro-Lopez ML, González-Sánchez H, Blanco-Centurion C. Changes in sleep after acute and repeated administration of nicotine in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 145 (2):133-8.
24. Domino EF. Comparison of phencyclidine and related substances with various indole, phenethylamine, and other psychotomimetics. *Psychopharmacol Bull* 1986; 22(3): 973-6.
25. Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2003; 27(7): 1159-72.
26. Puig MV, Celada P, Artigas F. Control serotoninérgico de la corteza prefrontal. *Revista de Neurología* 2004; 39(6): 539-47.

27. Bortolozzi A. In vivo modulation of 5-hydroxytryptamine release in mouse prefrontal cortex by local 5-HT (2A) receptors: effect of antipsychotic drugs. *Eur J Neurosci* 2003; 18(5): 1235-46.
28. Skarsfeldt T. Differential effects of repeated administration of novel antipsychotic drugs on the activity of midbrain dopamine neurons in the rat. *Eur J Pharmacol* 1995; 281(3): 289-94.
29. Litman RE, Su TP, Potter WZ, Hong WW, Pickard D. Idazoxan and response to typical neuroleptics in treatment-resistant schizophrenia. Comparison with the atypical neuroleptic, clozapine. *Br J Psychiatry* 1996; 168(5): 571-9.
30. Krystal JE, Abi-Dargham A, Laruelle M, Moghaddam B. Pharmacological models of psychoses. In: Charney DS, Nestler EJ, editors. New York: Oxford University Press; 2004; 287-98.
31. Bird ED, Spokes EG, Barnes J, MacKay AV, Iversen LL, Shepherd M. Increased brain dopamine and reduced glutamic acid decarboxylase and choline acetyl transferase activity in schizophrenia and related psychoses. *Lancet* 1977; 2(8049):1157-8.
32. Benes FM, Berretta S. GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25(1): 1-27.
33. Benes FM, Vincent SL, Molloy R, Khan Y. Increased interaction of dopamine-immunoreactive varicosities with GABA neurons of rat medial prefrontal cortex occurs during the postweanling period. *Synapse* 1996; 23(4): 237-45.
34. Impagnatiello F, Guidotti AR, Pesold C, Dwivedi Y, Caruncho H, Pisu MG et al. A decrease of reelin expression as a putative vulnerability factor in schizophrenia. *PNAS* 1998; 95(26): 15718-23.
35. Tremolizzo L, Carboni G, Ruzicka WB, Mitchell CP, Sugaya I, Tueting P, et al. An epigenetic mouse model for molecular and behavioral neuropathologies related to schizophrenia vulnerability. *PNAS* 2002; 99(26): 17095-100.
36. Tandon R. Cholinergic aspects of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 1999; 37: 7-11.
37. Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH. Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *Am J Psychiatry* 1998; 155(11): 1490-501.
38. Benwell ME, Balfour DJ. The effects of nicotine administration on 5-HT uptake and biosynthesis in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1982; 84(1-2): 71-7.
39. Barret SP, Boileau I, Okker J, Pihl RO, Dagher A. The hedonic response to cigarette smoking is proportional to dopamine release in the human striatum as measured by positron emission tomography and raclopride. *Synapse* 2004; 54(2): 65-71.
40. Croft RJ, Dimoska A, Gonsalvez CJ, Clarke AR. Suppression of P50 evoked potential component, schizotypal beliefs and smoking. *Psychiatry Research* 2004; 128(1): 53-62.
41. Schoffeleers ANM, De Vries TJ, Wardeh G, van de Ven HWM, Vanderschuren LJMJ. Psychostimulant-induced behavioral sensitization depends on nicotinic receptor activation. *J Neurosci* 2002; 22(8): 3269-76.
42. Hirsch SR, Kissling W, Bauml J, Power A, Connor R. A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(6): 516-23.
43. Simpson GM, Glick ID, Weiden PJ, Romano SJ, Siu CO. Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161(10): 1837-47.
44. Schmidt AW, Lebel LA, Howard J, Zorn SH. Ziprasidone: a novel antipsychotic agent with a unique human receptor binding profile. *European Journal of Pharmacology* 2001; 425(3): 197-201.
45. Kingsbury SJ, Fayek M, Trufasius D, Zada J, Simpson GM. The apparent effects of ziprasidone on plasma lipids and glucose. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 347-49.
46. Lusskin SI, Cancro R, Chuang L, Jacobson L. Prolactin elevation with ziprasidone. *Am J Psychiatry* 2004; 161(10): 1925.
47. Cheer SM, Wgstaff AJ. Quetiapine. A review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 2004; 18(3): 173-99.
48. Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci* 2000; 68(1): 29-39.
49. Nemeroff CB, Kinkead B, Goldstein J. Quetiapine: preclinical studies, pharmacokinetics, drugs interactions, and dosing. *J Clin Psychiatry* 2003; 63(13): 5-11.
50. Nasrallah HA, Tando R. Efficacy, safety and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(13): 13-20.
51. DeLeon A, Patel NC, Lynn-Crismon M. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clinical Therapeutics* 2004; 26(5): 649-66.
52. Jordan S, Koprivica V, Dunn R, Tottori K, Kikuchi T, Altar CA. In vivo effects of aripiprazole on cortical and striatal dopaminergic and serotonergic function. *European Journal of Pharmacology* 2004; 483(1): 45-53.
53. Nakai S, Hirose T, Uwahodo Y, Imaoka T, Okazaki H, Miwa T, et al. Diminished catalepsy and dopamine metabolism distinguish aripiprazole from haloperidol or risperidone. *European Journal of Pharmacology* 2003; 472(1-2): 89-97.
54. Leysen JE, Janssen PM, Megens AA, Schotte A. Risperidone: a novel antipsychotic with balanced serotonin-dopamine antagonism, receptor occupancy profile, and pharmacologic activity. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 5-12.
55. Megens AA, Awouters FH, Schotte A, Meert TF, Dugovic C, Niemegeers CJ, et al. Survey on the pharmacodynamics of the new antipsychotic risperidone. *Psychopharmacology (Berl)* 1994; 114(1): 9-23.
56. Nyberg S, Farde L, Eriksson L, Halldin C, Eriksson B. 5-HT₂ and D₂ dopamine receptor occupancy in the living human brain. A PET study with risperidone. *Psychopharmacology (Berl)* 1993; 110(3): 265-72.
57. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151(6): 825-35.
58. Bymaster FP, Hemrick-Luecke SK, Perry KW, Fuller RW. Neurochemical evidence for antagonism by olanzapine of dopamine, serotonin, alpha 1-adrenergic and muscarinic

- receptors in vivo in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 124(1-2): 87-94.
59. Farde L. Brain imaging of schizophrenia -the dopamine hypothesis. *Schizophr Res* 1997; 28(2-3): 157-62.
60. Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Paili S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2

- dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(7): 538-44.
61. Tamminga CA, Conley RR. The application of neuroimaging techniques to drug development. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(10): 3-6.