

ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA

Discurso de ingreso como Académica Correspondiente

**UNA PERSPECTIVA FARMACOLÓGICA DE LA
ESQUIZOFRENIA EN LA DÉCADA GENÓMICA**

ILMA. SRA. DRA. MARIA ISABEL LOZA GARCÍA

Santiago de Compostela, Julio de 2009

ÍNDICE

I. La esquizofrenia, una enfermedad mental grave.....	7
II. Impacto y evolución de la esquizofrenia.....	14
III. La Esquizofrenia, aspectos epidemiológicos y etiológicos.....	21
IV. Neurobiología de la esquizofrenia.....	27
V. Biomarcadores en la esquizofrenia.....	31
VI. Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia.....	37
- Consideraciones generales.....	37
- Clasificación de los fármacos antipsicóticos.....	38
- Eficacia clínica de los fármacos antipsicóticos.....	41
- Seguridad de los fármacos antipsicóticos.....	43
VII. Descubrimiento de fármacos en la esquizofrenia.....	47
- Hipótesis en el descubrimiento de fármacos en la esquizofrenia.....	50
- I+D de fármacos antipsicóticos.....	51
- Diseño selectivo de fármacos no selectivos.....	56
- Mecanismos moleculares de acción de los antipsicóticos en los receptores acoplados a proteínas G.....	64
VIII. La experiencia del grupo BioFarma en el estudio de la farmacología de la esquizofrenia.....	67
IX. Bibliografía.....	69

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de Galicia,
Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos,
Sras., Sres., queridos amigos,

Quiero comenzar este discurso de entrada en la Academia de Farmacia de Galicia agradeciendo a sus miembros que me hayan propuesto como Académica Correspondiente, para unirme a ellos en el trabajo de esta Institución. Es un honor.

También quiero agradecer muy especialmente a la Profesora María Isabel Cadavid que me presente y me acompañe, también aquí, como siempre lo hizo desde que yo era una estudiante de Farmacia.

El trabajo llevado a cabo en estos años, que se reconoce con esta entrada en la Academia, es el trabajo de nuestro grupo BioFarma de investigación. Mi gratitud siempre.

Y, por supuesto, agradecer a todos la asistencia y la compañía en este día, a los que están aquí y a los que me acompañan desde lejos.

En mi discurso de ingreso en esta Academia, presentaré una perspectiva farmacológica de la esquizofrenia, esta enigmática enfermedad mental, en la llamada “era postgenómica”

I. LA ESQUIZOFRENIA, UNA ENFERMEDAD MENTAL GRAVE

Cuando se introduce la palabra clave “esquizofrenia” en PubMed, se obtienen unas 5000 publicaciones por año, con un crecimiento exponencial en los últimos cuarenta años (Figura 1).

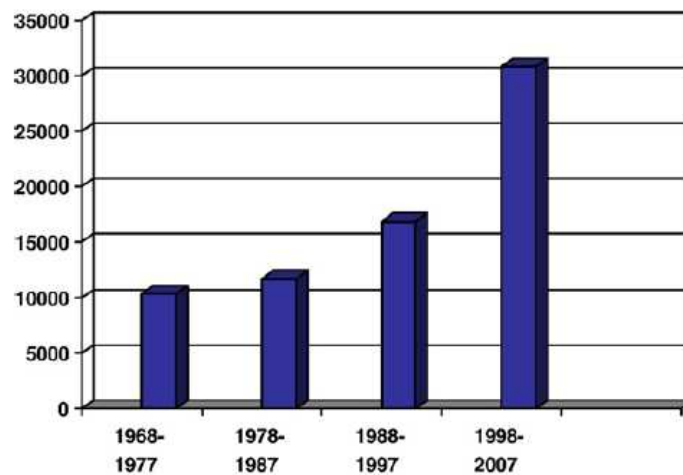


Figura 1: Número de artículos relacionados con la esquizofrenia en PubMed en las últimas 4 décadas. (Tomado de Tandon y cols., 2008a)

La esquizofrenia ha sido descrita como la peor de las enfermedades mentales (Tandon y cols, 2008a). Está entre las diez primeras causas de discapacidad por enfermedad en el mundo (World Health Organization, 2001) por los daños asociados a los déficits que produce a lo largo de la vida de quienes la padecen.

A pesar de ello la esquizofrenia aún se mueve entre una consideración como disfunción/trastorno (“*disorder*”) o enfermedad (“*disease*”). Siguiendo la opinión expresada en la excelente serie de artículos que acaban de ser publicados, monográficamente en la revista *Schizophrenia Research: Schizophrenia “Just the facts”* (partes 1-4) Tandon y cols, 2008a,b, 2009; Keshavan y cols., 2008) aquí consideraremos a

la esquizofrenia como una enfermedad, que implica una entidad con una etiología específica (incluso si es desconocida) y una patología discernible (aunque esté delineada de forma incompleta), frente al término disfunción que, simplemente, hace referencia a algo que no funciona bien. Actualmente hay suficiente evidencia para considerar a la esquizofrenia una enfermedad causada por una variedad de factores genéticos y/o ambientales relacionada con anomalías cerebrales que desembocan en una vía común. Siendo cierto también que, como en cualquier otra enfermedad compleja, nuestro constructo de esquizofrenia implica una constelación de enfermedades individuales para las que se precisa una definición que no es posible en el presente. Quizás, por ello lo más correcto para definir a la esquizofrenia sería hablar de un conjunto de enfermedades agrupadas más que de una única enfermedad.

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave, caracterizada por una pérdida de contacto con la realidad (psicosis), la aparición episódica y en algún caso permanente de alucinaciones, delirios (creencias falsas) y pensamiento anormal, que conduce en la mayoría de los casos a una alteración del funcionamiento social y laboral y a una situación de discapacidad. La aparición de la enfermedad coincide generalmente con el final de la adolescencia o el comienzo de la edad adulta. Su etiología es desconocida, aunque se acepta en un sentido amplio una naturaleza multifactorial, con la participación sustancial de distintos factores ambientales y genéticos que interactúan entre sí.

No existe una prueba diagnóstica objetiva ni una única patología específica de la esquizofrenia, por lo que los criterios de diagnóstico clínico actuales se definen por la presencia a lo largo de un determinado período de tiempo (de 1 a 6 meses) de ciertas agrupaciones de síntomas psicóticos. Estos síntomas se pueden clasificar como **positivos** (alucinaciones, delirios), **negativos** (aplanamiento afectivo, anhedonia) y **cognitivos** (reducción de la atención y disminución del procesamiento de la información). Estos síntomas suelen aparecer acompañados de síntomas agresivos o de hostilidad (hostilidad manifiesta, conducta autolesionante) y/o depresivos o de ansiedad (conducta depresiva o de ansiedad, irritabilidad y sentimiento de culpabilidad), característicos pero no específicos de la esquizofrenia, ya que se pueden presentar en otras enfermedades psiquiátricas (Domínguez, 2007). En la mayoría

de los casos, el conjunto de estas alteraciones conduce a una situación de discapacidad. En la **Tabla 1** se describen los criterios de diagnóstico de la esquizofrenia o del episodio de esquizofrenia definidos en los dos sistemas de clasificación de las enfermedades mentales aceptados como estándares a nivel internacional: el Manual de diagnóstico y estadística de las enfermedades mentales (**DSM-IV**), editado por la Asociación Americana de Psiquiatría, y la Clasificación Internacional de Enfermedades (**ICD-10**), que edita la Organización Mundial de la Salud (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV, American Psychiatric Association, 1994; World Health Organization, 1992, The International Classification of Mental and Behavioural Disorders, ICD-10).

Tabla 1. Criterios de diagnóstico de la esquizofrenia o del episodio de esquizofrenia. (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV y International Classification of Mental and Behavioural Disorders, ICD-10). Tomado de Dominguez, 2007.

DSM-IV
A. Síntomas característicos: Dos (o más) de los siguientes, cada uno presente durante un periodo significativo de tiempo, durante un periodo de un mes (o menos, si se trata con éxito):
1. Delirios
2. Alucinaciones
3. Discurso desorganizado (equivocaciones frecuentes o incoherencia)
4. Desorganización extrema o comportamiento catatónico
5. Síntomas negativos, es decir, aplanamiento afectivo (falta o disminución de respuesta emocional), alogia (falta o disminución del habla), o anhedonia (falta o disminución de la motivación).
Nota: Sólo: un síntoma del criterio A si los delirios son raros o las alucinaciones consisten en escuchar una voz sosteniendo comentarios sobre la conducta o los pensamientos de la persona, o dos o más voces hablando entre sí.
B. Disfunción social/ocupacional: Durante un periodo significativo de tiempo a partir de la aparición de la enfermedad, una o varias de las áreas principales de actuación tales como el trabajo, relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están notablemente bajo el nivel logrado antes de la aparición de la enfermedad (o cuando la aparición de la enfermedad es la infancia o en la adolescencia, el fracaso para alcanzar los logros esperados a nivel interpersonal, académico u ocupacional).
C. Duración: Signos continuos de perturbación durante al menos seis meses. Este periodo de seis meses debe incluir al menos un mes de síntomas (o menos, si se trata con éxito) que cumplen con el criterio A (es decir, síntomas en la fase activa) y debe incluir periodos de síntomas prodrómicos o residuales. Durante estos periodos prodrómicos o residuales, los signos de alteración podrían manifestarse únicamente por síntomas negativos o dos o más síntomas del criterio A presentes de forma atenuada (p. ej., creencias extrañas, experiencias de percepción inusuales). Exclusión: El diagnóstico no se realiza en la presencia de síntomas depresivos o maníacos considerables a menos que esté claro que los síntomas de esquizofrenia son anteriores a la alteración afectiva. La alteración no se debe a una intoxicación, dependencia o retirada de fármacos o drogas, o una enfermedad cerebral manifiesta.
D. Exclusión de trastorno esquizoafectivo y de comportamiento: Las características de trastorno esquizoafectivo y de comportamiento han sido descartadas si (1) han sucedido episodios de depresión mayor, manía o una mezcla de ambos durante la fase activa de los síntomas; o (2) si los episodios de conducta han sucedido durante las fases activas de los síntomas, la duración total ha sido breve en relación a la duración de los periodos activos y residuales.
E. Exclusión de fármacos o drogas/estado de salud general: La alteración es en su mayor parte debida a los efectos fisiológicos directos de una droga o fármaco (p. ej. un estupefaciente o un tratamiento farmacológico) o una estado médico determinado.
F. Relación con una enfermedad del desarrollo: Si hay historia de Autismo o de otra enfermedad del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia se realiza únicamente si los delirios y alucinaciones están presentes durante al

menos un mes (a menos que se trate con éxito).
ICD-10
Sintomatología característica:
1. Presencia como mínimo de un síntoma muy evidente o dos o más si son menos evidentes, de cualquiera de los grupos uno a cuatro, o síntomas de por lo menos dos de los grupos referidos entre el cinco y el ocho, que hayan estado claramente presentes la mayor parte del tiempo durante un período de un mes o más:
A. Eco, robo, inserción o retraimiento, o difusión del pensamiento.
B. Delirios de control, influencia o pasividad, referidos con claridad a movimientos del cuerpo o de las extremidades o pensamientos específicos, acciones o sensaciones; percepción delirante
C. Voces alucinatorias que comentan la propia actividad, que discuten entre ellas sobre el enfermo u otros tipos de voces alucinatorias que proceden de otra parte del cuerpo
D. Ideas delirantes persistentes de otro tipo que no son adecuadas a la cultura del individuo o que son completamente imposibles, tales como las de identidad religiosa o política, capacidad y poderes sobrehumanos (por ejemplo, de ser capaz de controlar el clima, de estar en comunicación con seres de otros mundos)
ó 2. Al menos dos de los siguientes síntomas:
E. Alucinaciones persistentes de cualquier modalidad, cuando se acompañan de ideas delirantes no estructuradas y fugaces sin contenido afectivo claro, o ideas sobrevaloradas persistentes, o cuando se presentan a diario durante semanas, meses o permanentemente
F. Interpolaciones o bloqueos en el curso del pensamiento, que dan lugar a un lenguaje divagatorio, disgregado, incoherente o lleno de neologismos
G. Manifestaciones catatónicas, tales como excitación, posturas características o flexibilidad cética, negativismo, mutismo, estupor
H. Síntomas "negativos" tales como apatía marcada, empobrecimiento del lenguaje, bloqueo o incongruencia de la respuesta emocional (estas últimas habitualmente conducen a retraimiento social y disminución de la competencia social). Debe quedar claro que estos síntomas no se deban a una depresión o a la medicación neuroleptica
ó Cambio consistente y significativo de la cualidad general de algunos aspectos de la conducta personal, que se manifiestan como pérdida de interés, falta de objetivos, ociosidad, estar absorto y aislamiento social
Duración: Un síntoma de A_ D, o dos de E_ H presentes durante 1 mes, o de I presente durante más de 1 año (esquizofrenia simple)

Además del diagnóstico y la valoración subjetiva de la gravedad de los síntomas o de los cambios tras las intervenciones terapéuticas, en la práctica asistencial de la psiquiatría y en la investigación de las enfermedades psiquiátricas se utilizan herramientas para evaluar y cuantificar los síntomas psicóticos y sus posibles consecuencias. Se trata de las escalas o instrumentos de medida que registran las experiencias subjetivas que sufren los pacientes, y que proporcionan

medidas cuantitativas del estado psicológico y psicopatológico de un paciente en un determinado momento. Esta metodología está basada en cuestionarios que incluyen preguntas o ítems que se puntúan en relación a una escala, otorgando un valor numérico que posibilita en cierta medida estandarizar los procedimientos de diagnóstico y de seguimiento de los síntomas observados durante la evolución de una enfermedad en un paciente psiquiátrico. Normalmente, estos cuestionarios se aplican durante sesiones de entrevistas semi-estructuradas, que constan de una fase exploratoria en la que se intenta comprender cuál es el problema del paciente a través de cuestionarios, y otra fase resolutoria con técnicas para informar y llegar a acuerdos con el paciente en relación a los objetivos para mejorar su calidad de vida. Las dos escalas principales para evaluar los síntomas psicopatológicos más habituales en la esquizofrenia son la Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (Positive and Negative Syndrome Scale, **PANSS**; Kay y cols., 1987), y la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (Brief Psychiatric Rating Scale, **BPRS**; Overall y Gorham, 1962). También se puede evaluar el estado clínico global con la Escala de Impresión Clínica Global (Clinical Global Impression, **CGI**; Guy, 1976), e incluso evaluar los efectos adversos que provocan los antipsicóticos, con la Escala de Efectos Secundarios (Udvalg für Kliniske Undersogelser, **UKU**; Lingjaerde y cols., 1987). La escala PANSS evalúa la severidad de los síntomas a través de 30 ítems, que pueden tomar valores de 1 (ausente) a 7 (extremo) puntos. Se divide además en otras escalas que cubren los síntomas positivos y los negativos de manera distinguible. Con la escala BPRS se evalúa la severidad de los síntomas psicóticos a través de 18 ítems, cada uno de los cuales puede tomar valores de 1 (ausente) a 7 (extremadamente severo), valorando los síntomas positivos y negativos de forma conjunta. La escala CGI se utiliza para valorar en conjunto la severidad de la enfermedad o el grado de mejoría, a través de tres componentes, “severidad, mejoría global e índice de eficacia”. Una puntuación baja en relación a los niveles basales indicará por tanto una mejoría general. Con la escala UKU se evalúan los efectos secundarios derivados del consumo de los psicofármacos, a través de 54 ítems agrupados en cuatro subescalas de efectos psíquicos, neurológicos, autonómicos y otros que gradúan la presencia de diferentes síntomas y signos, así como su relación causal con la medicación. Las puntuaciones totales obtenidas con las escalas PANSS y BPRS

son en muchos casos el resultado primario de los ensayos clínicos controlados, y aunque existen diferencias en los criterios para evaluar los efectos del tratamiento, se puede utilizar para definir el éxito de una intervención terapéutica si existe una disminución significativa de los valores basales durante un período de seis semanas de la puntuación de alguna de estas dos escalas (p. ej. una reducción de 20%, 30%, o 40% en la puntuación de la escala PANSS) (Domínguez, 2007).

II. IMPACTO Y EVOLUCIÓN DE LA ESQUIZOFRENIA

La manifestación de la esquizofrenia en edades tempranas, la gravedad de los síntomas y la larga duración de estos, hace que sea una de las enfermedades psiquiátricas que produce mayor impacto en la salud pública, sobre todo porque se asocia a un elevado índice de discapacidad, lo que representa cuantitativamente un 1.1% del total de años de vida marcados por discapacidad (DALYs) y el 2.8% del total de las causas de los años perdidos por discapacidad (YLDs) en la población mundial (Murray y López, 1996; 1997). Es la principal causa de discapacidad dentro de las enfermedades psiquiátricas y de que el individuo pierda el contacto con la realidad, lo que conduce a la pérdida de la posibilidad de funcionar normalmente y disfrutar a nivel laboral, familiar y social (American Psychiatry Association, 2003).

Los costes directos por paciente sitúan a la esquizofrenia dentro de las enfermedades que provocan mayores costes para el sistema de salud. Sin embargo, el mayor impacto económico deriva probablemente de la pérdida de la capacidad productiva y de la carga asistencial para la familia, cuyo coste estimado por año se aproxima a los 46 mil millones de dólares (Schizophrenia and Mental Health Report, 1998), lo que convierte a la esquizofrenia en una difícil enfermedad, crónica y discapacitante.

Si entre un 20 y un 30% de enfermos de esquizofrenia no presentan síntomas después de un primer episodio psicótico (Häfner y Van der Heiden, 2003), en el otro extremo, el 15% de los enfermos nunca se recupera tras sufrir un primer episodio, se vuelve sintomático y necesita un alto nivel de atención médica y social a largo plazo. Entre estas dos situaciones, la mayoría de los pacientes se recuperan (al menos parcialmente) de un primer episodio, pero no alcanzan el nivel de función basal premórbido, o experimentan recaídas posteriores o ambas cosas. Aunque esta remisión posterior a un primer episodio no es difícil de alcanzar, el 50% de los casos sufrirán una recaída en los dos años siguientes, y el 80% en los cinco años siguientes (Robinson y cols., 1999). Después de una recaída, uno de cada seis pacientes no remitirá de sus síntomas (Wiersma y cols., 1998). Existe, por lo tanto, una amplia heterogeneidad en la evolución de la enfermedad, tanto entre diferentes individuos como en un mismo individuo a lo largo del tiempo, ya que las agrupaciones de los síntomas

presentes en la esquizofrenia pueden expresarse con una frecuencia e intensidad diferente (p. ej. algunos de ellos se intensifican o se hacen más visibles y otros disminuyen su intensidad o desaparecen). Durante el curso clínico de la enfermedad en un paciente, se puede observar a menudo una o más fases episódicas de exacerbación de síntomas positivos, con remisiones y recaídas, seguida de una progresión hacia una sintomatología más estable, sobre todo en pacientes de **larga evolución** sometidos a un tratamiento con antipsicóticos a largo plazo. Estos pacientes generalmente muestran cierta estabilidad en la manifestación predominante de síntomas negativos y cognitivos (Lieberman y cols., 2001; World Health Organization, 1992). Algunos estudios a largo plazo muestran cifras variables de recuperación (entre un 27 y un 66%) o de mejoría (entre un 20 y un 34%) (Bleuler, 1978; Ciompi y Muller, 1976; DeSisto y cols., 1995a, 1995b), aunque existe cierta disparidad en los criterios para definir esos estados clínicos. En el estudio MADRAS, en el que se realizó un seguimiento a largo plazo (veinte años) de una cohorte de sesenta y un enfermos de esquizofrenia con un primer episodio psicótico, se identificaron cuatro desenlaces distintos: remisión completa, síntomas residuales, recaídas con y sin remisión completa y enfermedad continuada (Thara, 2004). Estos cuatro desenlaces no podrían generalizarse a todos los enfermos, dadas las limitaciones de este trabajo (especialmente en relación al tamaño de muestra), pero ponen de manifiesto no sólo la elevada heterogeneidad de las intervenciones terapéuticas a las que se somete a los enfermos, sino también la dificultad añadida de cuantificar su impacto sobre la evolución de los síntomas de la enfermedad. Ante la necesidad de establecer un consenso para homogeneizar las definiciones de cada una de las etapas de evolución de la esquizofrenia, y como objetivo principal en la clínica, se ha propuesto definir el concepto de **remisión** utilizando como criterios válidos los umbrales necesarios para alcanzar y mantener una mejora de la sintomatología.

La mayoría de los autores está de acuerdo con la existencia de cuatro fases diferenciadas en el curso de la enfermedad (**Figura 2**), una fase **prodrómica**, con una manifestación muy sutil y que puede variar a lo largo del tiempo, caracterizada por el aislamiento social, cambios en el comportamiento o en una respuesta emocional exagerada a algunos estímulos. Una fase **aguda**, correspondiente en la figura con el período progresivo, y marcada por la presencia de síntomas psicóticos severos que

habitualmente requiere tratamiento antipsicótico y/o hospitalización, y si aparece más de una vez en el transcurso de la enfermedad se habla de fase de **reagudización** (incluida dentro de la fase **aguda**). La fase de **continuación**, que se corresponde en la figura con la fase progresiva, puede abarcar más de seis meses desde el comienzo o brote de la enfermedad, se produce una disminución en la gravedad de los síntomas. La fase de **estabilización**, en la cual los pacientes pueden estar asintomáticos o exhibir síntomas residuales tales como tensión, irritabilidad, depresión, síntomas negativos y deterioro cognitivo. Así, a partir de la aparición de la enfermedad, la mayor parte de los enfermos de esquizofrenia alternan episodios agudos y estables con remisión parcial o total y es habitual que experimenten síntomas residuales entre los brotes. De esta forma, puede distinguirse fácilmente de las enfermedades neurodegenerativas donde la evolución es hacia una disminución progresiva de la funcionalidad (como en la enfermedad de Parkinson o de Alzheimer), y de las enfermedades relacionadas con el neurodesarrollo (como el retraso mental o el autismo), donde la evolución es continua y de poca intensidad desde los primeros años.

Historia natural y curso de la esquizofrenia

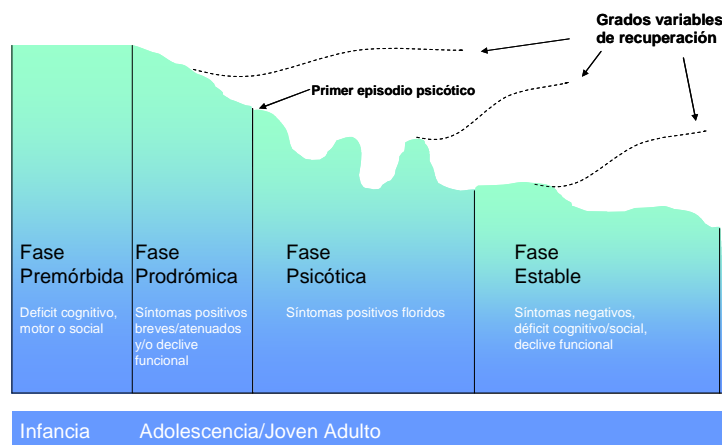


Figura 2: Evolución de la esquizofrenia con fases de la enfermedad (Modificado de Tandon y cols., 2009).

Se han identificado algunos predictores asociados a un mejor pronóstico para los enfermos de esquizofrenia, como el inicio

agudo, el comienzo de la enfermedad a una edad adulta, el género femenino, los eventos precipitantes identificables, la duración breve de los síntomas de fase aguda, el buen funcionamiento entre los episodios psicóticos, la ausencia de anormalidades cerebrales estructurales y la ausencia de una historia familiar de esquizofrenia (para revisión ver Tandon y cols., 2009). Probablemente, la adherencia al tratamiento sea uno de los mejores factores de predicción respecto a la aparición de recaídas. De hecho, un abandono del tratamiento parece incrementar el riesgo de recaída aproximadamente cinco veces. La identificación de factores de riesgo o de protección asociados a las etapas prodrómicas o a los episodios psicóticos podría resultar útil para orientar el diagnóstico y la intervención terapéutica. Algunos autores sugieren que una intervención terapéutica en las primeras etapas de la evolución de la enfermedad podría tener influencia en la progresión y en el desenlace final (Birchwood y cols., 1998), aunque no parece que los antipsicóticos que se utilizan en la actualidad modifiquen las manifestaciones de los síntomas a largo plazo. Una de las estrategias más adecuadas para realizar un diagnóstico precoz (anterior a la aparición de los síntomas a largo plazo) es la utilización de biomarcadores válidos asociados a un determinado rasgo o estado de la enfermedad (fenotipo).

Los pacientes con esquizofrenia presentan una mortalidad incrementada, aproximadamente el doble que la población general y la duración de la vida de estos pacientes esta reducida en aproximadamente unos 15-20 años. Una cuarta parte de este aumento de mortalidad en la esquizofrenia se atribuye a las altas tasas de suicidio y a un 10% de riesgo aumentado de accidentes. En el caso de los hombres el suicidio es la mayor causa del aumento de mortalidad (para revisión ver Tandon y cols., 2009). Una tercera parte de individuos con esquizofrenia intenta suicidarse una o más veces y el 5% muere por suicidio, siendo el riesgo mayor al principio de la enfermedad, cuando el paciente tiene mejor función premórbida y discriminación. También los trastornos cardiovasculares contribuyen a aumentar la mortalidad, de hecho estos trastornos parecen ser la mayor causa de dicho aumento en las mujeres. El aumento de la mortalidad cardiovascular puede interpretarse por el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (obesidad, hiperlipemias, diabetes, vida sedentaria, reacciones adversas de los

antipsicóticos, etc.) y falta de reconocimiento de los primeros síntomas.

Sin embargo, curiosamente, y aunque se deben tratar los datos con precaución, algunas enfermedades físicas tienen menor riesgo de aparición en pacientes esquizofrénicos, por ejemplo, el cáncer, la artritis reumatoide y la diabetes mellitus tipo 1. Por el contrario, parece aumentada la incidencia de trastorno celiaco, y de enfermedades autoinmunes en la esquizofrenia.

Otra característica que se atribuye con frecuencia a los pacientes con esquizofrenia es el comportamiento violento. Esto es un mito ya que, aunque con frecuencia tienen miedo de los otros, la vasta mayoría de los pacientes no son violentos, por el contrario, tiene mucho mayor riesgo de ser víctimas de violencia. Existe sin embargo una pequeña relación entre esquizofrenia y riesgo de comportamiento violento en relación con la severidad de los síntomas positivos y con el grupo de pacientes que presenta psicopatías comórbidas o trastornos de personalidad, especialmente en conjunción con abusos físicos y/o sexuales en la infancia.

La ansiedad y la depresión son evidentes con mucha frecuencia en el contexto de la esquizofrenia. Durante mucho tiempo se les consideró parte de la evolución y expresión de la enfermedad, sin embargo cada vez la evidencia es mayor respecto al hecho de que reflejan condiciones comórbidas con la esquizofrenia. En contraste con un síndrome ansioso claro, síntomas difusos de ansiedad aparecen en prácticamente todos los casos, frecuentemente preceden a los síntomas psicóticos claros y son difíciles de diseccionar, sin embargo teniendo en cuenta que la presencia de ansiedad causa estrés y un trastorno adicional en los pacientes, debe considerarse su atención terapéutica independiente.

También existe una fuerte asociación entre esquizofrenia y abuso de drogas y alcohol, en general con un comportamiento compulsivo para las adicciones, que conlleva a un riesgo incrementado de aparición de síntomas psicóticos, de hecho el abuso de drogas puede preceder, acompañar o seguir al primer episodio psicótico en la esquizofrenia.

Por último, dada la extrema heterogeneidad de la esquizofrenia en sus manifestaciones clínicas y el desconocimiento de su etiología, existe unanimidad entre los clínicos respecto a la necesidad de “reconceptualizar” la esquizofrenia, en el sentido de cambiar el actual constructo de la enfermedad, dissociar sus

componentes y reconstruir una entidad más válida y con mayor sentido en torno al término esquizofrenia.

Sus manifestaciones clínicas son tan diversas que esta extrema variabilidad ha sido considerada como un hecho nuclear, sin embargo esta heterogeneidad es un reto que debería ser explicado y considerado como una parte del problema que tenemos que resolver, y no usada como una solución para explicar hallazgos inexplicables en las discusiones de nuestros artículos científicos. Es necesario tener en cuenta que forma parte del reto del conocimiento que debemos buscar, pensando que no es una única entidad y que puede haber distintos factores etiológicos y mecanismos fisiopatológicos cuyo conocimiento ayudará a entender y tratar mejor la enfermedad.

Los actuales criterios diagnósticos (ICD-10, OMS 1992; DSM-IV_TR) (American Psychiatry Association, 2000) intentan afrontar la heterogeneidad mediante la subclasificación de la esquizofrenia en los subtipos “tradicionales” definidos por Kraepelin: catatónica, desorganizada, paranoide, esquizoafectiva, indiferenciada y residual, y además incluyen los tipos simple y latente.

La utilidad para la clínica y sobre todo para la investigación es limitada porque estos subtipos son inestables en el curso de la enfermedad.

Se propone alternativamente que los hallazgos clínicos pueden ser deconstruidos en un rango de dimensiones presentes en la enfermedad que contribuyen a la definición de endofenotipos, síntomas positivos, síntomas negativos, desorganización, trastornos cognitivos, trastornos del ánimo y trastornos motores. Realmente las dimensiones son análogas a los subtipos (positivo-paranoide, negativo-simple, desorganización-desorganizado, ánimo-esquizoafectivo, motor-catatónico...) pero con una importante diferencia, mientras que en los subtipos se tiene que encajar exclusivamente en uno a las personas con esquizofrenia, sin embargo pueden variar en la expresión de las diferentes dimensiones, lo que permite llegar a un ajuste más fino e individualizado en cada paciente.

Por ello, desde este punto de vista, en la reciente serie monográfica publicada por la revista *Schizophrenia Research* (Tandon y cols, 2008a,b, 2009, Keshavan y cols., 2008) : *Schizophrenia, “just the facts”* en la parte 4 (*Clinical features and conceptualización*) se propone una rigurosa aproximación dimensional/endofenotípica en conjunción con los estadios

clínicos, para abordar de una forma seria la significativa heterogeneidad de la esquizofrenia.

III. LA ESQUIZOFRENIA, ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS Y ETIOLÓGICOS

Como brillantemente expuso en su discurso de entrada en la Academia Gallega de Farmacia el Dr. Adolfo Figueiras el día 27 de Mayo de 2009 la epidemiología estudia la distribución y los determinantes de los hechos. Respecto a la esquizofrenia, implica el estudio de factores de riesgo genéticos y ambientales que necesitan ser considerados conjuntamente, y que en la etiología de la enfermedad no parecen darse por separado (Tsuang y cols, 2004).

La distribución de la enfermedad se expresa generalmente en términos de incidencia y prevalencia.

La incidencia se refiere al número de nuevos casos de la enfermedad entre la población con riesgo de desarrollarla en un periodo de tiempo específico, por tanto puede ser expresada también como la probabilidad de que un individuo la desarrolle. La prevalencia se refiere al número total de casos o pacientes que tienen la enfermedad, incluyendo los que ya la tenían previamente y los nuevos que la han desarrollado, en el periodo especificado.

Se describe una gran variabilidad en la incidencia según los criterios de diagnóstico y el diseño de los estudios llevados a cabo, oscila entre 14 y 40 casos por 100.000 habitantes y año. En un metaanálisis reciente entre 1965 y 2001, a partir de 55 estudios en 33 países, se describe una incidencia media de 15,2/100.000/año (McGrath y cols, 2004), sin que se encontraran cambios relativos a regiones en el mundo o condiciones económicas de los países (Saha y cols, 2006). Sin embargo, contrariamente a otros estudios, este metaanálisis revela variaciones robustas en el riesgo aumentado de padecer esquizofrenia asociado a entorno urbano, migración y género masculino (para discusión en detalle de estos aspectos, ver Tandon y cols, 2008b).

Con respecto al riesgo de desarrollar esquizofrenia a lo largo de la vida se estima entre 0,3 y 2% para la población en general (Saha y cols, 2005). Siendo la relación del riesgo relativo hombre/mujer de 1,4, según dos metaanálisis recientes que analizaron las diferencias de género (Aleman y cols, 2003, McGrath y cols, 2004).

En textos de más de mil años de antigüedad se encuentran descripciones vagas de la esquizofrenia, sin embargo, esta

enfermedad no aparece consistente y frecuentemente descrita hasta principios del siglo XIX. Lo que ha generado la controversia respecto a si la esquizofrenia es o no una enfermedad nueva que aflige a la humanidad sólo en los últimos dos siglos. La resolución de esta controversia no es posible científicamente hasta que dispongamos de un mejor entendimiento de la etiología de esta enfermedad.

Con respecto a la prevalencia (proporción de individuos que padece la enfermedad), según metanálisis recientes (Saha et al 2005) es de 1,3 a 12,1 por mil habitantes. Es interesante destacar que también aumenta la prevalencia con la inmigración, sin que observen diferencias de género, en cambio se observa un significativo aumento de la prevalencia en países mas desarrollados frente a los menos desarrollados.

Con respecto a las bases genéticas de la esquizofrenia, es bien conocido que agrega en familias. Aunque los dos tercios de los casos ocurren esporádicamente, tener un miembro de la familia afectado incrementa el riesgo de desarrollar esquizofrenia, que a su vez depende del grado de afinidad genética con el miembro de la familia. Los estudios mas sugerentes llevados a cabo son los que se hicieron entre hermanos adoptados, variando respecto a que los padres biológicos/adoptivos padeciesen la enfermedad. La esquizofrenia se relacionó con la presencia de la enfermedad en padres biológicos y no en padres adoptivos.

Además, los estudios con gemelos encontraron concordancias más de tres veces mayores para la enfermedad entre gemelos monocigóticos que en dizigóticos, con incidencias de 40-50% y 10-15%, respectivamente (para revisión ver Tandon y cols, 2008b).

Hace 22 años, Gottesman y colaboradores titularon una revisión "A decade of modest gains while playing for time" en la que sugerían que los datos de genética clínica que se generarían en las dos décadas siguientes, resolverían con facilidad la genética "real" de la esquizofrenia (Gottesman y cols, 1987). Sin embargo, a pesar de los miles de estudios genéticos llevados a cabo en este plazo, y de los increíbles avances de la ciencia y la tecnología en biología molecular, iluminados por la descripción del mapa del genoma humano hace ocho años, se podría argüir que todavía estamos "playing for time" (Sullivan, 2008).

Los estudios cromosómicos y de ligamiento proporcionan información de las zonas cromosómicas donde pueden existir genes de riesgo para la enfermedad en el genoma (Rodríguez-Santiago y cols, 2009). Se han descrito números importantes de anormalidades cromosómicas estructurales en la esquizofrenia, las tres más frecuentemente asociadas son la delección de 22q14, una traslocación recíproca balanceada de 1q42/11q14 y del cromosoma X, implicándolas como regiones cromosómicas donde podría haber genes de riesgo para padecer la esquizofrenia. (para revisión ver Tandon y cols, 2008b).

El mapa de genoma humano ha permitido una evaluación más detallada del ligamiento de segmentos específicos del cromosoma a diferencias en susceptibilidad para la esquizofrenia. Los análisis de ligamientos utilizan información genética de las familias con varios miembros afectados, para identificar regiones del genoma ligadas a la enfermedad. Se escanearon más de un tercio del genoma y se llevaron a cabo dos metaanálisis en esquizofrenia, ambos señalaron las regiones 8p21-22 y 22q-12 como regiones ricas en genes de riesgo en esquizofrenia. Un completo escaneo del genoma en pares de primos también identificó otras regiones cromosómicas tales como la 10p15-p13, centrómero 2 y 22q12 (para revisión ver Tandon y cols, 2008b). Sin embargo, estos análisis de desequilibrio de ligamiento no identifican genes de particular sensibilidad por ellos mismos y el total de número de genes en estas regiones cromosómicas ligadas a esquizofrenia, aproximan a unos 4000 genes (aproximadamente la cuarta parte de los genes conocidos) lo cual indica la extrema falta de precisión en esta aproximación por sí misma. Para aumentar el poder de detección de ligamientos con más precisión, se requeriría, con la actual tecnología, una muestra mayor de la disponible en el mundo.

Los estudios de asociación son complementarios a los análisis de ligamiento, a diferencia de ellos, no requieren exclusivamente muestras de familias, y evalúan la relación entre variantes genéticas específicas y el riesgo de desarrollar esquizofrenia. Son estudios más dirigidos a detectar genes de relativamente pequeño efecto pero tienen más riesgo de falsos positivos o negativos en su análisis. La publicación de un catálogo extensivo de variantes comunes del ADN humano (International HapMap Consortium, 2005), el desarrollo de herramientas cada vez más sofisticadas de análisis de los

datos, y la disponibilidad de métodos de análisis genómico de alto rendimiento en las amplias colaboraciones internacionales, han facilitado la búsqueda de asociaciones entre variaciones específicas de determinados genes y el riesgo de desarrollar esquizofrenia. Sin embargo, como puede haber gran número de artefactos interfiriendo en dichas asociaciones, actualmente se considera que la replicación de los datos es un punto crítico “sine qua non” para aceptar cualquier posible asociación (Hunter y Kraft, 2007, Tandon y cols, 2008b).

El próximo paso es la evaluación de las proteínas producto de los correspondientes genes si son expresadas en el cerebro y conocer su función, especialmente si las distintas variantes de la expresión del gen en personas con esquizofrenia y los productos génicos pueden ser relevantes en términos de fisiopatología y/o farmacología de la enfermedad. En los últimos diez años, se han descrito múltiples asociaciones en la esquizofrenia, tanto los genes como en el RNA mensajero (ver para revisión Tandon y cols, 2008b). Sin embargo, incluso para los genes más prometedores y con mayor asociación, se encuentran problemas en la replicación de los marcadores y haplotipos entre los estudios, y una falta de consistencia en la implicación de alelos particulares en la susceptibilidad a la esquizofrenia. Por tanto, no podemos decir con certeza que una variante genética particular incrementa el riesgo de esquizofrenia, lo que parece predecir que aún queda mucho trabajo por hacer antes de definir con precisión los mecanismos patogénicos que median los efectos de genes de riesgo de causar esquizofrenia. En este sentido, se encuentran en marcha amplios estudios caso-controlados de asociación para el genoma completo, que podrían proporcionar nueva información (GAIN, 2008; Kingsmore y cols, 2008; para revisión ver Tandon y cols, 2008b).

En definitiva, la perspectiva actual nos permite afirmar que la esquizofrenia, desde el punto de vista genético, es una enfermedad compleja, heterogénea, poligénica y multifactorial con múltiples polimorfismos genéticos, cada uno de los cuales contribuye con un pequeño efecto en la susceptibilidad a la enfermedad, en la que los genetistas están divididos, parte de la comunidad científica propone que la esquizofrenia es una enfermedad heterogénea con múltiples genes de pequeño efecto que podrían variar entre poblaciones con distintos ancestros, con una diversidad alélica similar a todas las enfermedades genéticas complejas, y que en realidad es necesario considerar

el riesgo de falsos negativos en las interpretaciones de replicaciones en distintas poblaciones. En cambio, otra parte de la comunidad científica considera que no hay razones para considerar a la esquizofrenia una enfermedad mas compleja que otras, para las que se encontraron asociaciones mas fuertes, por lo que no son necesarias replicaciones en distintas poblaciones para evitar falsos positivos. Sin descartar la posibilidad de que no exista “una sola” esquizofrenia, sino que la enfermedad incluya varias (posiblemente mas de cien) enfermedades psíquicas diferentes cuyas manifestaciones clínicas sean similares. Por otra parte, aunque muy poco explorados hasta el momento, también se invocan factores epigenéticos (Costa y cols, 2006; para revisión Tandon y cols, 2008b, Arranz y de León 2007, Arranz y Kapur 2008) en relación con cambios en la expresión génica. Los factores epigenéticos ejercen su efecto en las funciones genómicas a través principalmente de la metilación del DNA y el remodelado de las histonas en la estructura de la cromatina.

Por todo ello, podemos decir, hasta donde llega el conocimiento actual, que:

1. Los factores genéticos contribuyen hasta en un 80% a la susceptibilidad a la esquizofrenia.
2. No hay un locus genético mayor que pueda explicar la porción sustancial de heredabilidad y hay un gran número de genes candidatos de susceptibilidad para la esquizofrenia.
3. No se conoce ningún gen suficiente o necesario para el desarrollo de esquizofrenia, aunque hay muchas descripciones de variaciones genéticas asociadas a un riesgo diferencial de padecer esquizofrenia. La inconsistencia de las replicaciones no permite relacionar ninguna variante alelica como “el gen” de la esquizofrenia.

En cuanto a los factores de riesgo ambientales, se han descrito múltiples factores (obstetricos, perinatales, de estrés en la infancia, entorno urbano, migraciones, etnicidad, etc) con una posible asociación a la enfermedad, pero ninguno parece suficiente o necesario para causar esquizofrenia y ninguno satisface completamente los nueve criterios epidemiológicos (Hill, 1965; Tandon y cols, 2008b) para una relación causa efecto. Por lo tanto, aunque hemos estudiado y avanzado mucho en las últimas décadas, y sabemos que los factores

genéticos y ambientales se dan en esquizofrenia, los factores de riesgo de exposición específicos y como causan la esquizofrenia son todavía desconocidos. Tampoco es conocido el modo en que los factores genéticos y ambientales interaccionan para causar esquizofrenia, como no lo son los procesos neurológicos que podrían mediar las interacciones gen-gen, gen-ambiente y ambiente-ambiente.

Con esta información, como grupos individuales de investigación, estamos confrontados al reto del rigor en la forma de tratar los nuevos hallazgos, cuya veracidad no podemos asegurar y cuya significación no somos capaces de comprender. Esta incertidumbre conlleva el riesgo a refugiarnos en la creación de “silos” relativos por áreas concretas de investigación que ignoran los hallazgos de otras, o corren el riesgo de malinterpretarlos retrasando finalmente los descubrimientos cualitativos. La experiencia acumulada en los últimos 20 años de miradas separadas, señala la necesidad y la importancia de una visión integrada que, mediante una investigación multidisciplinar, desarrolle hipótesis sencillas y testables y las pruebe.

IV. NEUROBIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA

En la fisiopatología de la esquizofrenia se describen múltiples alteraciones, neuroanatómicas, de la función y de la fisiología cerebral y también neuroquímica.

En cuanto a la anatomía cerebral, existe un buen cuerpo de evidencia de alteraciones globales en la estructura cerebral, destacando las reducciones en los volúmenes cerebrales regionales y en la conectividad cerebral, involucrando a las cortezas medial, temporal superior y prefrontal. Estas alteraciones son de pequeña intensidad comparadas con otras enfermedades, como las demencias, pero parecen persistir durante toda la enfermedad, también parecen estar relacionadas con la predisposición genética, evolucionar durante la fase prodrómica de la enfermedad, aparecer desde muy temprano y ser más destacadas en las formas de la enfermedad de aparición temprana.

En la esquizofrenia hay una pérdida de volumen cerebral y un incremento en el volumen ventricular. Las reducciones se describen en estructuras del lóbulo temporal, en el hipocampo, la amígdala, el giro dentado superior, la corteza prefrontal, el tálamo, el cíngulo anterior y el cuerpo calloso, aunque estas alteraciones pueden ser comunes en pacientes con trastornos psicóticos (Strasser y cols, 2005, Keshavan y cols, 2008). También se debe considerar que algunas alteraciones pueden ser debidas al tratamiento antipsicótico, así, por ejemplo, se describe que el haloperidol (aunque no la clozapina) redujo el volumen de la materia gris durante dos años de tratamiento (para revisión ver Keshavan y cols, 2008)

Resulta interesante notar que en datos recientes de pacientes de alto riesgo, se observan mayores reducciones del volumen cortical prefrontal derecho en los que desarrollaron psicosis que en los que no las desarrollaron (Sun y cols 2009; Keshavan y cols, 2008). Del mismo modo, se describen reducciones en las estructuras de materia blanca como el cuerpo calloso (Arnone y cols, 2008;). La patología en la materia blanca es consistente con el pensamiento disociado y los déficits cognitivos observados en la enfermedad, así como con la fisiopatología glutamatergica, puesto que este sistema juega un papel esencial en la integridad glial.

En cuanto a la función *in vivo* en la esquizofrenia, los estudios funcionales de imagen muestran alteraciones prefrontales más

que temporales en esquizofrenia. La conectividad funcional entre regiones también parece estar alterada.

Con respecto a la neurofisiología, se han descrito alteraciones en la evaluación de la actividad eléctrica cerebral en descanso y durante la actividad de los pacientes, tanto en respuesta a estímulos auditivos en estudios preatencionales del procesamiento de la información auditiva (Mismatch negativity, MMN) relativamente selectivos para la esquizofrenia (Umbricht y cols 2003; Keshavan y cols, 2008), como en la presentación repetida de estímulos específicos (auditivos o visuales) en la prueba de potenciales relacionados con el estímulo (event-related potentials, ERP). Se considera que los componentes tardíos (300 ms) de esta respuesta ERP reflejan la función cognitiva (P300). La esquizofrenia está asociada con una reducción de la amplitud de la respuesta auditiva P300, que aparece tempranamente con la enfermedad y puede progresar durante la misma. También se ha descrito una amplitud reducida de P300 en parientes de pacientes (Bramon y cols, 2005). Esta medida, sin embargo, es poco selectiva para la esquizofrenia y también aparece en trastornos bipolares y en otros trastornos psiquiátricos.

Otra alteración electrofisiológica descrita en la esquizofrenia es el déficit en la capacidad del cerebro para atenuar la respuesta P50 (un componente positivo ERP sobre 50 ms después de cada estímulo “click” al segundo estímulo, cuando se presentan como dos “click” separados por 500 ms). Este efecto inhibitorio está reducido en esquizofrenia (deWilde y cols, 2007), parece ser estadio independiente, y estar presente en familiares de pacientes. Podría ser afectado por la clozapina.

La respuesta de “sobresalto” típica a un estímulo auditivo inesperado es inhibida normalmente cuando el estímulo es precedido por un prepulso temprano de 60-120 ms, lo que se atribuye al proceso de control de entrada senso-motora. Esta inhibición del prepulso (PPI) está reducida en la esquizofrenia. Los antipsicóticos convencionales no afectan el PPI, pero sí es revertido por la clozapina y otros antipsicóticos atípicos.

También existe una considerable evidencia de que los pacientes esquizofrénicos y sus familiares de primer grado tienen anomalías oculomotoras. Por ejemplo, el seguimiento normal con los ojos a una diana móvil está alterado. Se relaciona con medidas prefrontales anormales, pero no es específico de la esquizofrenia.

También se relaciona a la esquizofrenia con anomalías en la estructura del sueño y con la sincronía de la banda gamma de frecuencias del electroencefalograma (30-80 Hz) *la theta, el cross-site* y la fase sincrónica en respuesta a los estímulos auditivos (para revisión ver Keshavan y cols, 2008).

Por otra parte, el conocimiento de las bases neuroquímicas de la esquizofrenia, los cambios metabólicos, de los sistemas de neurotransmisión y neuroendocrinos se ha incrementado mucho, tanto con las imágenes *in vivo* como con las técnicas de estudio *postmortem*.

La espectroscopia de resonancia magnética es una técnica invasiva que evalúa longitudinalmente la neuroquímica, generando un espectro consistente en picos bioquímicos, de diferentes radiofrecuencias con intensidades proporcionales a la concentración bioquímica. Esta técnica *in vivo* proporciona información del funcionamiento y viabilidad de las neuronas, axones y astrocitos, así como el estado de energía de los constituyentes de membrana. De este modo, se han observado reducciones en la integridad neuronal y en la de sus membranas en fases tempranas de la esquizofrenia y en individuos de riesgo en las zonas cerebrales con alteraciones funcionales y estructurales. La prospectiva de la espectroscopía, con ^{31}P (para el estudio de los metabolitos de las vías anabólicas y catabólicas de los fosfolípidos de membrana) refleja la integridad de las dendritas y las conexiones sinápticas, con ^1H (muestra los niveles de N-acetil aspartato en varias regiones cerebrales), considerado un marcador del funcionamiento neuroaxonal, incluye aspectos funcionales de la formación y mantenimiento de la mielina. Estos estudios, han informado de reducciones en la esquizofrenia. Su aplicación en niños y adolescentes de riesgo y en primeros episodios de esquizofrenia permitirá identificar el punto en el que se producen las desviaciones regionales en las fases tempranas, con respecto al curso normal del desarrollo.

Con respecto, a los neurotransmisores, la neuroquímica de la esquizofrenia se ha beneficiado de los estudios *in vivo* del neuro PET en receptores, así como del SPECT, acompañados de las medidas de unión *in vitro* de la densidad y afinidad por los receptores y de estudios autoradiográficos en cerebros *postmortem*. Se han descrito alteraciones en prácticamente todos los sistemas cerebrales de neurotransmisión estudiados, tanto en la regulación general de los grandes sistemas glutamatérgico y gabaérgico como en la regulación más fina,

moduladora dopaminérgica, serotoninérgica, nicotínica, colinérgica, etc., acompañando a los cambios neuropatológicos en la citoarquitectura neuronal en las zonas corticales y las límbicas (para revisión ver Keshavan y cols, 2008; Gray y Roth 2007).

En su conjunto todos estos elementos alterados crean los condicionantes suficientes para poder considerar a la esquizofrenia una enfermedad relacionada con anormalidades cerebrales, que son la ruta común causada por una asociación compleja de factores específicos genéticos y ambientales.

V. BIOMARCADORES EN LA ESQUIZOFRENIA

La FDA define un “biomarcador válido” como una “medida a través de un sistema de tests analíticos con unas características de rendimiento bien establecidas, y para el cual hay un marco científico establecido o un cuerpo de conocimiento que aclara la significación fisiológica, toxicológica, farmacológica o clínica de los resultados” (Biomarkers Definitions Working Group (NIH), 2001). Los estándares para los biomarcadores válidos son muy altos, pero de forma general, las características ideales que debería tener un biomarcador incluirían la detección sensible y específica de una característica fundamental de la enfermedad y la evidencia de un valor predictivo positivo. Podrían incluirse además como características deseables, la posibilidad de validación en casos post-mortem, la posibilidad de estandarización con tecnologías bioinformáticas sólidas, la especificidad respecto a otras enfermedades relacionadas; una tecnología al alcance de cualquier laboratorio experimental y no invasiva, de realización sencilla y económica (Sunderland y cols., 2005).

La búsqueda de biomarcadores para definir o identificar los rasgos, los estados y los desenlaces clínicos de los trastornos psiquiátricos es un área de investigación de gran interés en la actualidad, y ya existen algunas evidencias prometedoras a nivel de investigación básica (Kraemer y cols., 2002; Holmes y cols., 2006). La identificación de biomarcadores asociados al diagnóstico, al pronóstico o a la respuesta a los tratamientos farmacológicos, podría ofrecer oportunidades para desarrollar análisis que proporcionen una predicción a la respuesta individual de un paciente a una determinada enfermedad y a las terapias farmacológicas estándares.

Por tanto, los biomarcadores hacen referencia a medidas de parámetros extra o intracelulares que pueden relacionarse con la enfermedad o con la respuesta a fármacos. En el caso de la esquizofrenia, las proteínas relacionadas con la neurotransmisión, sobre todo dopaminérgica y serotoninérgica han sido propuestas como candidatos a biomarcadores, concretamente, los receptores 5-HT_{2A} de serotonina y los receptores D₃ de dopamina pertenecen a la fracción del “receptoroma” sobre la que tienen actividad los antipsicóticos, y por ello se han propuesto como biomarcadores candidatos en esquizofrenia (Domínguez, 2007). Ante las barreras éticas y tecnológicas de llevar a cabo estudios *in vivo* en el SNC para la

búsqueda de biomarcadores, en ocasiones se han utilizado modelos de receptores que se expresan tanto en SNC como en células sanguíneas. Los receptores 5-HT_{2A} de serotonina y los receptores D₃ de dopamina se expresan en células de la sangre y en nuestro grupo de investigación BioFarma, hemos podido comprobar que la expresión de estos receptores en el SNC y en sangre periférica varía de forma paralela en respuesta a un tratamiento con antipsicóticos (Padín y cols., 2006), demostrando que la olanzapina administrada de forma aguda y subcrónica provoca la regulación paralela de los receptores 5-HT_{2A} de serotonina y de receptores D₃ de dopamina en el SNC y en células periféricas, que en el caso de los receptores 5-HT_{2A} de serotonina implica además una redistribución neuronal. Para este trabajo, se realizó un tratamiento de distinta duración en ratas Sprague-Dawley con la olanzapina, que muestra una elevada afinidad por los receptores 5-HT_{2A} de serotonina y los receptores D₃ de dopamina (pK_i=8.4 y 7.3 respectivamente), partiendo de la hipótesis de que podría inducir cambios similares en los niveles de expresión en el SNC y en células de la sangre.

Sin embargo, conviene señalar que existen diferencias intrínsecas entre el tejido cerebral y las plaquetas sanguíneas que excluyen la comparación en términos absolutos de los valores de densidad y afinidad de la [³H]ketanserina, como el hecho de que las plaquetas carezcan de núcleo y por tanto de regulación de la expresión génica, algo que ya ha sido discutido. Además, la regulación neuronal es compleja en términos de procesos celulares y de integración de los circuitos neuronales, mientras que las plaquetas no están sometidas a estos procesos de plasticidad y migración dentro de los mecanismos de regulación.

En cuanto a los biomarcadores genómicos, la farmacogenómica y la farmacogenética como ciencias, aportan la promesa más inmediata en la era postgenómica de la aplicación de estos biomarcadores al diagnóstico clínico y a la terapéutica.

La farmacogenómica es el estudio de las variaciones de las características del DNA y el RNA en relación a la respuesta de los fármacos, mientras que la farmacogenética es la parte de la farmacogenómica que estudia exclusivamente las variaciones de la secuencia del DNA en relación con la respuesta de los fármacos (European Medicines Agency, 2007).

Uno de los marcadores de mayor interés y más utilizados en los estudios de la variabilidad genética de las enfermedades multifactoriales son los polimorfismos de un sólo nucleótido (SNPs). La información sobre la frecuencia de los SNPs del genoma humano en las distintas poblaciones humanas está disponible (The International HapMap Consortium), y presentan algunas características que los hacen ideales como marcadores de variabilidad genética. En primer lugar, se encuentran de forma abundante (1 cada 300 pares de bases) y en una frecuencia mayor al 1%, y se sitúan en las distintas partes del genoma: exones, intrones, promotores y potenciadores, y en regiones intergénicas, incluso algunos de ellos también podrían ser funcionales. Además, algunos conjuntos de SNPs adyacentes pueden tener patrones de correlación y podrían ser usados para estudiar la variabilidad genética de las regiones con altas proporciones de recombinación. Presentan una tasa de mutación menor que otros polimorfismos, lo que hace que sean estables, y el hecho de que sean cambios de una sólo base y de genotipo bialélico resulta una ventaja para la automatización y el aumento de escala en rendimiento de su genotipado. Aunque es preciso tener en mente que los SNPs para los que se detectase una incidencia mayor de la esperada en el grupo de afectados por la enfermedad podrían no ser por sí mismos la variante causal, sino tan sólo estar asociados a ella los efectos biológicos de un solo SNP generalmente son pequeños y difíciles de detectar, y su localización podría dar solamente una pequeña indicación de su efecto funcional (Para revisión ver Domínguez, 2007).

El genoma humano está estructurado en bloques haplotípicos con baja diversidad y alto desequilibrio de ligamiento (DL) (Patil y cols., 2001; Gabriel y cols., 2002). Cuando dos posiciones tienen un elevado DL entre ellas, una de las dos puede predecir el genotipo de la otra, así que una selección de esos marcadores permite configurar conjuntos de SNPs, llamados “tagSNP” (tSNP), que permiten, con un solo análisis, obtener una gran parte de la información de variabilidad genética de una determinada región.

Una vez que la secuencia completa del genoma humano estuvo disponible, se estableció el Proyecto Internacional HapMap para crear un catálogo detallado de los patrones comunes de variabilidad genética humana a partir de los datos de cuatro poblaciones humanas diferentes (individuos procedentes de Ibadan, Nigeria (YRI); de Tokio, Japón (JPT); de Pekín, China

(CHB) y residentes de EEUU con ascendencia europea (CEU)), utilizando SNPs como marcadores, y facilitando así la selección de los tSNPs más adecuados para realizar estudios de asociación en enfermedades genéticamente complejas con los datos de frecuencia y DL de los SNPs del genoma humano (The International HapMap Consortium, 2003). Con la disponibilidad de estos datos y el desarrollo y la optimización de las tecnologías de secuenciación de alto rendimiento aplicadas al genotipado de SNPs, (Kwok, 2001; Sobrino y cols., 2005) se ha simplificado en parte la nueva metodología y se he hecho mas baratos los estudios para la identificación de las bases genéticas de las enfermedades con más prevalencia.

Respecto a biomarcadores concretos, se conocen variantes y polimorfismos relacionados con aspectos farmacodinámicos, pero la mayoría de los estudios farmacogenómicos en farmacodinamia van dirigidos a la búsqueda de mecanismos de acción antipsicótica incluyendo test para el riesgo de agranulocitosis, y síndrome metabólico, así como para la selección de las medicaciones (para revisión ver Arranz y de León 2007; Arranz y Kapur, 2008).

Los estudios de farmacogenética aplicados a factores farmacocinéticos son los que han aportado, hasta el momento, asociaciones mas claras con la variabilidad en la respuesta a los fármacos. Posiblemente porque hay varios rasgos monogenéticos controlando los procesos farmacocinéticos en humanos. Adicionalmente, las interacciones del ambiente con los factores farmacocinéticos (habito de fumar, consumo de cafeína, etc) son mas claros y conocidos que con los factores farmacodinámicos y facilitan la identificación de los genes relacionados.

Concretamente en la farmacogenética de la Fase 1 del metabolismo. Genes de citocromos (CYP). Los genes relacionados con enzimas que codifican reacciones de fase 1 metabólicas son bien conocidos por contener polimorfismos funcionales que alteran de forma muy significativa la proporción normal del metabolismo. Los genes que codifican los citocromos poseen polimorfismos muy bien caracterizados, relativamente comunes, con efectos muy significativos, que convierten los enzimas en lentos o inactivos y ultrarrápidos. Contribuyendo con una importante proporción a la variabilidad en la respuesta a fármacos. Concretamente, el CYP2D6, un enzima hepático muy abundante implicado en la biotransformación y eliminación de muchos medicamentos

antipsicóticos se relaciona con el riesgo de desarrollar reacciones tóxicas en individuos que presentan variantes lentas, que condiciona también sus dosis terapéuticas.

De forma interesante, la distribución de las variantes CYP2D6 varía geográficamente, con metabolizadores lentos más frecuentes en individuos caucásicos (7-10%) y más infrecuentes en los asiáticos (1-2%) mientras que las poblaciones africanas muestran significantes variaciones geográficas.

Similares polimorfismos funcionales han sido observados en los genes que codifican para los enzimas CYP1A2 y CYP3A4, considerados las principales rutas metabólicas de los antipsicóticos más usados. Variantes lentas de CYP1A2 han sido asociadas con un riesgo incrementado de reacciones adversas. Del mismo modo, es conocido que fumar puede inducir actividad CYP1A2, especialmente en variantes que contienen los alelos *1C y *1D.

Estas alteraciones de los CYP son, hasta la fecha, las asociaciones más claramente demostradas entre variantes genéticas y fenotipos de respuesta (niveles sanguíneos y reacciones adversas inducidas por fármacos).

Respecto a la farmacogenética para la Fase 2 del metabolismo, se dispone de menos información que en el caso de los citocromos, aunque se han descrito polimorfismos funcionales en los genes que codifican para algunos de estos enzimas (N-acetiltransferasas, UDP-glucuroniltransferasas y glutatión-S-transferasas).

En general podemos afirmar que los test genéticos aplicados al metabolismo de fármacos han sido los que primero se han desarrollado. Hay test relativamente económicos disponibles para la determinación de CYP en metabolizadores lentos y ultrarrápidos, y un *array* que incorpora oligonucleótidos para el reconocimiento de los polismorfismos más comunes descritos para los CYP2D6 y CYP2C19 (AmpliChip CYP450) está aceptado en todo el mundo.

Sorprendentemente, el uso del genotipado de CYP en la clínica es raro, probablemente por falta de conocimiento para su interpretación. Es esperable que la bajada de los costes de genotipado y la comercialización de test más baratos y fáciles de interpretar, facilitará la rutina para el conocimiento de las características metabólicas de los pacientes.

En definitiva, la búsqueda de los biomarcadores farmacogenéticos es ya presente y con buenas perspectivas futuras. Así se ha estimado (quizá de forma demasiado optimista) que la determinación de dichas características en los pacientes, antes del tratamiento farmacológico incrementaría la eficacia de los tratamientos en un 10-15% y reduciría en un 15-20% la incidencia de reacciones adversas (para revisión ver Arranz y de León, 2007; Arranz y Kapur, 2008).

VI. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ESQUIZOFRENIA

Consideraciones generales

El tratamiento de la esquizofrenia tiene tres componentes principales. El primero es el tratamiento con antipsicóticos para disminuir los síntomas y prevenir las recaídas. En segundo lugar, la educación y la intervención psicosocial para ayudar a los pacientes y a sus familias a hacer frente a la enfermedad y por último, en tercer lugar, la rehabilitación para ayudar a los pacientes a reintegrarse en la sociedad. La asistencia a los enfermos de esquizofrenia comporta la realización de múltiples esfuerzos para reducir la frecuencia y la gravedad de los episodios psicóticos y para reducir la morbilidad y mortalidad global (American Psychiatry Association, 2003). Las recomendaciones generales de las guías de tratamiento farmacológico señalan que está indicado un tratamiento específico en los pacientes que cumplan los criterios diagnósticos de esquizofrenia, episodio esquizofrénico, o síntomas psicóticos relacionados con el trastorno esquizofrénico. Estas normas recomiendan que se debe valorar de forma habitual la salud mental y física para evaluar los trastornos psiquiátricos y médicos asociados, las circunstancias psicosociales y la calidad de vida. Si se trata de un primer episodio de síntomas psicóticos, se debe realizar una evaluación diagnóstica que incluya un análisis de laboratorio y técnicas de imagen (Tomografía de Emisión de Positrones (PET) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN)) para excluir una enfermedad cerebral. Una vez realizada la valoración diagnóstica inicial y después de que se establezca un vínculo terapéutico, se debe prescribir e implementar un plan de tratamiento, que incluiría la selección del antipsicótico y el ajuste de la dosis. Es imprescindible una reevaluación periódica del diagnóstico y del plan de tratamiento. Se recomienda además el compromiso de la familia, que con la autorización del paciente contribuirá a reforzar el esfuerzo terapéutico.

En cuanto a los fármacos antipsicóticos, pertenecen al grupo terapéutico considerado de primera línea en el tratamiento de los síntomas de la esquizofrenia desde hace más de 50 años. Se reconoce su uso como medicamentos esenciales, aunque de una forma no equitativa (en la lista de la WHO sólo se encuentran representados los antipsicóticos clásicos

clorpromazina, flufenazina y haloperidol (Essential Medicines 14th Edition, WHO Model List, 2005). En los países desarrollados constituyen uno de los grupos terapéuticos con un mayor número de prescripciones, lo que unido al elevado precio de algunos de estos fármacos, se refleja en unas cifras de ventas muy significativas. Por ejemplo, la cifra de ventas en los EEUU en el año 2004 fue de 9054 millones de dólares, lo que supone una cuota de mercado de un 3.8%, siendo superados tan sólo por las estatinas, por los inhibidores de la bomba de protones y por los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IMS Health, IMS National Sales PerspectivesTM, 1/2005 y 2/2005; <http://www.imshealth.com>).

Clasificación de los fármacos antipsicóticos

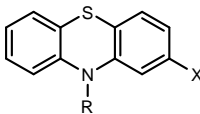
La clasificación de los neurolepticos, también conocidos actualmente como antipsicóticos debido a la falta de especificidad que presentan, se basa fundamentalmente en su estructura química. De este modo, se pueden englobar en seis grupos: 1) Derivados tricíclicos 2) Derivados indólicos 3) Benzamidas 4) Butirofenonas y compuestos relacionados, 5) Bencisoxazolilpiperidinas, y 6) Otros.

Estos grupos químicos de antipsicóticos se clasifican por su efecto farmacológico en:

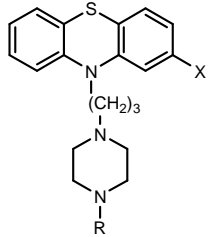
- antipsicóticos *típicos* o de primera generación,
- antipsicóticos *atípicos* o de segunda generación,

Antipsicóticos de primera generación o antipsicóticos típicos

Del descubrimiento accidental, hace mas de 55 años, de que la clorpromazina poseía propiedades antipsicóticas, derivó “la apertura de las puertas de los hospitales psiquiátricos” como se dice en muchos libros clásicos de farmacología. Este paso de gigante en la farmacología antipsicótica marca todavía hoy dicha farmacología. El conocimiento de que la clorpromazina tenía propiedades antagonistas al unirse al receptor de dopamina, dio lugar a la búsqueda y descubrimiento de un gran número de compuestos con un mecanismo de acción similar (antagonistas de los receptores D₂ de dopamina).



Fenotiazinas alifáticas y piperídnicas



Fenotiazinas piperazínicas

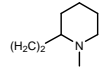
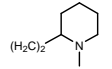
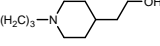
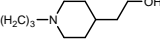
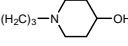
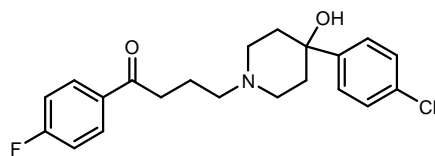
Fenotiazinas alifáticas y piperídnicas			Fenotiazinas piperazínicas		
Compuesto	R	X	Compuesto	R	X
CLORPROMAZINA	$(\text{CH}_3)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Cl	PROCLORPERAZINA	CH_3	Cl
TRIFLUPROMAZINA	$(\text{CH}_3)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$	F	FLUFENAZINA	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	CF_3
TIORIDAZINA		SCH_3	TRIFLUOPERAZINA	CH_3	CF_3
MESORIDAZINA		SOCH_3	ACETOFENAZINA	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	COCH_3
PIPERACTAZINA		COCH_3	TRITILPERAZINA	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	SCH_2CH_3
PIPOTIAZINA		$\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	TIOPROPERAZINA	CH_3	$\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
PERICIAZINA		CN	PERFENAZINA	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	Cl

Figura 3. Estructura química de antipsicóticos pertenecientes al grupo de las fenotiazinas.

Forman parte de este grupo fenotiazinas (perfenazina, flufenazina,...), tioxantenos (flupentixol...), butirofenonas (haloperidol, pimozida...), benzamidas sustituidas (sulpirida, amisulprida), la dihidroindolona (molindona) y la dibenzoxazepina (loxapina).

Con el desarrollo de esta generación de fármacos antipsicóticos típicos fue posible, por primera vez, tratar los síntomas positivos de la esquizofrenia sobre todo las alucinaciones, que en realidad fue lo que permitió la mencionada desinstitucionalización del mundo de la enfermedad mental. Sin embargo, estos antipsicóticos típicos son inefectivos o de muy baja eficacia en el tratamiento de los síntomas negativos, como la anhedonia o la falta de motivación, la disfunción cognitiva y producen efectos adversos extrapiramidales y discinesia tardía en un 20% aproximadamente de los pacientes. Además otros efectos adversos fueron incrementados como la hipotensión o la secreción de prolactina (Hamner y Arana 1998).



Haloperidol

Figura 4. Estructura química del haloperidol

Debido por tanto a estas características de eficacia y seguridad, se abrió una nueva ventana para desarrollar nuevos agentes más eficaces y tolerables por los pacientes.

Antipsicóticos de segunda generación o antipsicóticos atípicos

La clozapina, un fármaco con una afinidad relativamente baja por los receptores D_2 de dopamina, pero con alta afinidad por los receptores $5-HT_{2A}$ de serotonina, mostró en los primeros estudios clínicos una extraordinaria eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia (Gross y Langner, 1966); sin embargo, poco más tarde fue retirada del mercado por la alta incidencia de efectos adversos, sobre todo agranulocitosis, pero también obesidad, diabetes y aumento de riesgo convulsivo.

Sin embargo, su demostrada superioridad en la eficacia clínica como antipsicótico, además de la menor incidencia de reacciones adversas extrapiramidales, la volvió imprescindible en la esquizofrenia resistente al tratamiento y la que cursaba con riesgo de suicidio. Esto condicionó su reintroducción en el mercado farmacéutico en 1989, y su consideración como el estándar de oro (*gold standard*) de la medicación antipsicótica. Este acontecimiento marcó la actual era de los antipsicóticos atípicos, segunda generación de antipsicóticos o *clozapina-like*.

Otros fármacos con mayor afinidad por los receptores $5-HT_{2A}$ de serotonina que por los receptores D_2 de dopamina, considerados antipsicóticos atípicos, se mostraron también superiores a placebo en el tratamiento de la esquizofrenia.

Estos antipsicóticos atípicos, como la risperidona, ziprasidona, zotepina, olanzapina, loxapina, asenapina y sertindol, presentan la ventaja de no producir agranulocitosis, pero sí producen otros efectos secundarios debidos probablemente a su afinidad por otros receptores.

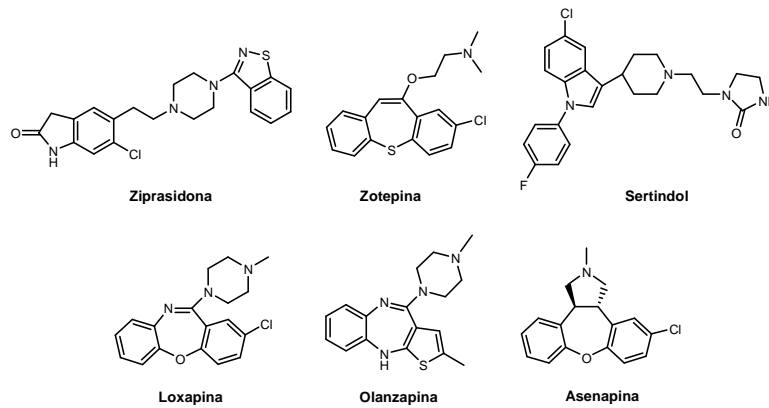


Figura 5. Estructura química de algunos antipsicóticos atípicos

Dichos efectos colaterales van desde un aumento de peso, hipotensión postural y vértigo, sequedad bucal y sedación.

Otra reacción adversa que está siendo evaluada actualmente, es la influencia negativa de los antagonistas dopaminérgicos en el síndrome de las piernas inquietas (SPI), ya que parece, por estudios recientes, que éste es más severo y persistente en los pacientes tratados con estos antipsicóticos (Kang y cols, 2007, Barceló, 2009).

Por otra parte, la determinación de las afinidades por los receptores revelaron que la clasificación de estos fármacos como atípicos es una dimensión y no una categoría (Stip, 2000). Arnt y Skarsfeld (1998), demostraron que algunos fármacos antipsicóticos, como por ejemplo la risperidona, se clasifican como antipsicóticos atípicos solamente a dosis diarias por debajo de 4 mg, y pasan a clasificarse como típicos a dosis diarias superiores a 8 mg. Dentro de este mismo grupo, la tioridazina posee baja afinidad por los receptores D_2 de dopamina y por los receptores $5-HT_{2A}$ de serotonina y el sertindol y la risperidona, tienen elevada afinidad por ambos receptores.

Eficacia clínica de los fármacos antipsicóticos

El índice de eficacia de los antipsicóticos para disminuir los síntomas psicóticos a corto plazo es de un 60%, lo que los sitúa en una de las áreas terapéuticas donde existe mayor eficacia,

pero también se pone de manifiesto la existencia de un número importante de pacientes para los cuales no son efectivos y no existe ninguna alternativa (**Figura 6**; Spear y cols., 2001). De hecho, un tercio de los pacientes con esquizofrenia tratados con un único antipsicótico presenta una respuesta inadecuada (Freedman, 2003), y precisamente ésta es una de las razones más frecuentes para justificar la prescripción simultánea de varios antipsicóticos (Sernyak y Rosenheck, 2004).

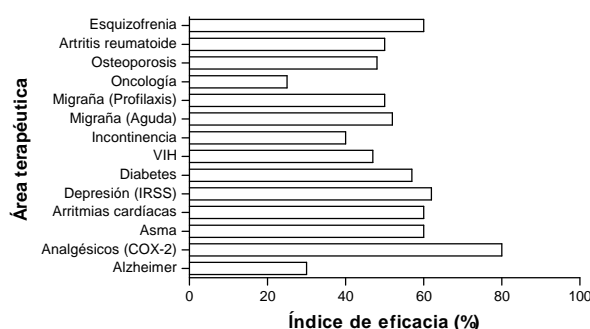


Figura 6. Índice de respuesta a fármacos. Porcentaje de respuesta de los pacientes a fármacos pertenecientes a los grupos de algunas áreas terapéuticas (modificado de Spear y cols., 2001). Tomado de Domínguez, 2007.

En relación a la efectividad de los antipsicóticos en la esquizofrenia de **larga evolución**, se demostró que el tratamiento a largo plazo con antipsicóticos provoca un elevado índice de abandono de los tratamientos, con un 75% de pacientes que abandonan la medicación antes de 18 meses, un porcentaje que aparece disminuído en los pacientes tratados con la olanzapina, lo que sugeriría una mayor efectividad (Lieberman y cols., 2005).

En este sentido, la olanzapina fue el fármaco antipsicótico más vendido, representó un 32% del total de ventas para todo el grupo y ocupó el décimo lugar en la clasificación global de fármacos más vendidos, con porcentajes de crecimiento en aumento. En el caso de los medicamentos prescritos, en España, la cifra de ventas correspondiente al año 2004 para los antipsicóticos fue de 317465 euros. El fármaco más vendido fue la sulpirida, aunque los fármacos con un mayor coste para el sistema sanitario fueron la risperidona y la olanzapina, que

representaron conjuntamente el 77% del total de ventas de antipsicóticos en el año 2004 su introducción en el mercado provocó un incremento del gasto farmacéutico en antipsicóticos de un 80.5% entre los años 1997 y 2004 (Girona-Brumós y cols., 2006).

Seguridad de los fármacos antipsicóticos

En cuanto al perfil de seguridad de los antipsicóticos, hay que señalar que los antipsicóticos se asocian, como se ha mencionado, a diferentes efectos adversos que requieren una monitorización de los riesgos y reducen tanto la tolerancia como la adherencia al tratamiento.

La predicción y prevención de reacciones adversas asociadas con el tratamiento antipsicótico son importantes, sino más, que la predicción de la eficacia. Los severos y, a veces, duraderos efectos adversos asociados con el tratamiento antipsicótico contribuyen mucho al fallo debido a incumplimiento de tratamiento.

Los síntomas extrapiramidales provocan movimientos involuntarios hiperkinéticos en un 20-50% de los individuos durante un tratamiento a largo plazo con antipsicóticos clásicos. El efecto extrapiramidal más destacable es la discinesia tardía, un trastorno caracterizado por movimientos involuntarios repetidos que afectan normalmente a la boca, a los labios y a la lengua, y ocasionalmente al tronco, a los brazos y a las piernas. Esta reacción adversa presenta un riesgo de aparición entre un 3-5% por año de exposición en los pacientes tratados durante muchos años con antipsicóticos clásicos (Kane y cols., 1982) y con menor frecuencia en pacientes tratados con estos medicamentos por cortos períodos de tiempo, aunque existen diversos problemas metodológicos para comparar los riesgos entre los antipsicóticos clásicos y los atípicos (Tarsy y cols., 2002; Leucht y cols., 2003; Correll y cols., 2004). Asimismo el aumento de las dosis y los niveles plasmáticos mas elevados también parecen elevar la probabilidad de síntomas extrapiramidales y discinesia tardía.

Se conoce poco de los mecanismos relacionados en las disquinesias tardías y en general de los trastornos del movimiento. Se atribuye a hipersensibilidad de los receptores, sobre todo de dopamina, y también han sido propuestos como mecanismos fisiopatológicos trastornos relacionados con una

disminución de la protección antioxidante. Varios polimorfismos en receptores D₂ y D₃ se relacionan con la propensión a desarrollar discinesia tardía (para revisión ver Arranz y de León 2007, Arranz y Kapur, 2008).

Ganancia de peso, el aumento severo de peso puede ser un grave inconveniente para la continuación de la farmacoterapia. Las acciones en los receptores de serotonina (5-HT_{2C} sobre todo), de histamina y adrenérgicos se han relacionado frecuentemente con dicho efecto adverso.

En este sentido se han descrito varios polimorfismos de los receptores 5-HT_{2C} (-759-T/C), la variante -2548-G del gen de la leptina en pacientes crónicos, pero no en primer episodio, asimismo la variante G de -1291-C/G polimorfismo del promotor en el gen del receptor adrenérgico (ADRA2A) asociados con ganancia de peso en los tratamientos con clozapina y olanzapina en pacientes chinos y coreanos, respectivamente. También hay datos preliminares que sugieren asociaciones entre ganancia de peso y polimorfismos en receptores adrenérgicos beta₃ y alfa_{1A}. Mientras que estudios de ligamiento del genoma completo en pacientes con antipsicóticos identificaron un ligamiento sugerente (MLS=2,74) en 12q24.

Por último, también debe considerarse la posibilidad que proponen algunos estudios (Basile y cols., 2001) de que aunque puede haber factores comunes en la ganancia de peso por fármacos, también pueda haber factores específicos dependientes de cada fármaco en concreto. En este sentido, se ha visto que el perfil de peso en pacientes tratados con olanzapina estaba asociado significativamente con SNPs relacionados con equilibrio homeostático periférico (apolipoproteína E, A4, clase B de receptores *scavenger*, etc) mientras que en pacientes tratados con risperidona, el perfil de peso estaba asociado significativamente con SNPs relacionados con pépticos cerebrales (receptor de leptina, neuropéptido Y, etc).

El síndrome neuroléptico maligno (NMS), se atribuye a una hipofunción severa del sistema dopaminérgico. Sus manifestaciones más tempranas se caracterizan por fiebre, trastornos de la conciencia, rigidez y elevación de la creatinina en suero. Se describe una asociación entre el polimorfismo Taq I del gen que codifica los receptores D₂ y NMS, también entre el funcional -141-C *Ins/Del*, en pacientes con el

alelo *Del*, apareció una menor expresión del receptor D_2 *in vitro*. Teniendo en cuenta que por estudios de imagen se propone que los receptores D_2 están completamente ocupados en pacientes con NMS agudo, estas observaciones en su conjunto parecen sugerir que los pacientes con menor densidad de receptores D_2 son más susceptibles al NMS. Sin embargo, la lógica de esta propuesta está en abierta contradicción con las observaciones *in vivo*, respecto a una mayor densidad de receptores D_2 con el alelo 141-C *Del* (para revisión ver Arranz y de León., 2007).

La agranulocitosis aunque infrecuente (0,7-3% de los pacientes tratados), es una reacción adversa potencialmente mortal.

De hecho fue la causa de la retirada de la clozapina del mercado farmacéutico siendo, como ya se ha comentado, reintroducida posteriormente con la indicación de esquizofrenia resistente y con la imposición de un control sanguíneo periódico, en todos los pacientes tratados. Su incidencia de agranulocitosis se cifra en el 1% y de neutropenia en el 3% de los pacientes que la toman (Alvir y cols., 1993; Atkin y cols., 1998).

Se piensa que la toxicidad inmunológica es, al menos parcialmente, una de las causas de esta neutropenia. Confirmando esta hipótesis, se han descrito varios informes de asociaciones con el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA). También se ha achacado alternativamente, la agranulocitosis a defectos en los mecanismos oxidativos y el estrés oxidativo mitocondrial en pacientes tratados con clozapina puede contribuir a ella. La mieloperoxidasas y NADPH oxidasas participan en los mecanismos oxidativos, de los neutrofilos y se han encontrado polimorfismos en los genes que codifican para estas enzimas que podrían relacionarse con la agranulocitosis inducida por clozapina (para revisión ver Gray y Roth 2007).

Otras reacciones adversas de los antipsicóticos, como el riesgo cardíaco por alargamiento del intervalo QT, la muerte súbita, etc, no encuentran asociaciones claras con rasgos genéticos. Probablemente hay mecanismos complejos que incluyen distintos factores (regulación de receptores, estrés oxidativo, etc) que ejercen efectos acumulados sobre la susceptibilidad a padecer reacciones adversas. Como en el caso de la eficacia, probablemente más de un gen en combinación con factores clínicos (como dosificación) y medioambientales (dieta, hábitos

tabáquicos) contribuyen al desarrollo de las reacciones adversas (para revisión ver Arranz y de León 2007, Arranz y Kapur, 2008).

VII. DESCUBRIMIENTO DE FARMACOS EN LA ESQUIZOFRENIA

El descubrimiento de un nuevo medicamento es un proceso largo y complejo que consta de tres etapas: investigación, desarrollo y comercialización, que no son ni independientes ni consecutivas, sino que están perfectamente coordinadas entre sí durante todo el proyecto.

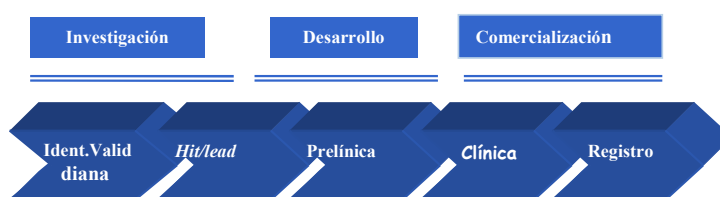


Figura 7- Etapas del proceso de I+D (tomado de Cadavid 2008)

La etapa de **investigación** va desde un concepto terapéutico al compuesto químico. La de **desarrollo** va desde el compuesto químico al medicamento registrado y la de **comercialización** va desde el medicamento registrado a la aplicación terapéutica y al mercado (Figura 7).

Las etapas de investigación del I+D de fármacos se resumen en la figura 8. En primer lugar tiene lugar el proceso de identificación de la *diana* donde va actuar el fármaco que, posteriormente, se somete a validación mediante ensayos *in vitro* e *in vivo* y, a continuación, se trata de encontrar la molécula idónea para esa diana y analizar si puede ser un buen candidato a medicamento.

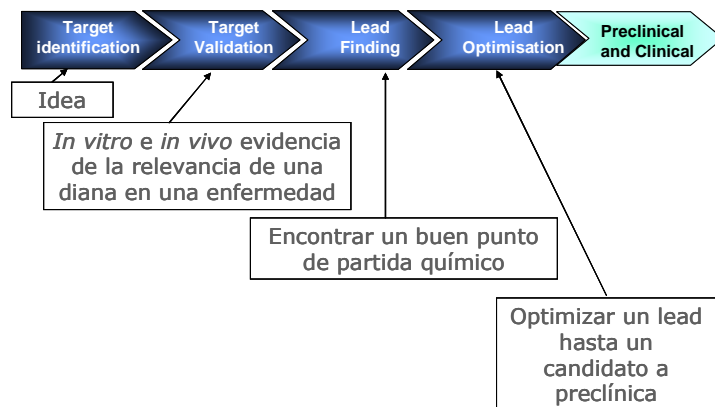


Figura 8 - Fases del proceso de investigación

Modificado de J.L Díaz Laboratorios Almirall

El proceso comienza con el cribado masivo de compuestos con muestras de alto rendimiento para encontrar positivos (hits). Posteriormente, comienza la etapa del paso de *hit a lead* que consiste en encontrar el compuesto mas activo, entre los hits seleccionados, cabeza de serie, prototipo o *lead*.

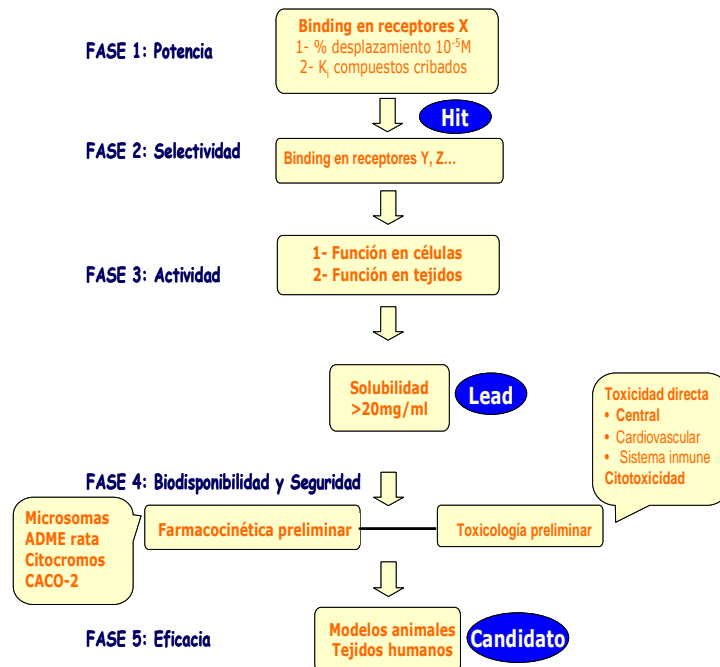


Figura 9- Esquema de un programa de investigación de fármacos candidatos a preclínica

Una vez identificado un *lead* se lleva a cabo su optimización hasta la fase de candidato a preclínica. La etapa de optimización del *lead* es un proceso iterativo, ya que implica numerosas repeticiones de la modificación de su estructura química con la consiguiente evaluación de sus actividades biológicas en toda la cascada de cribado, hasta que se considere que la molécula es apropiada para avanzar en el desarrollo.

A partir de los candidatos a preclínica se lleva a cabo el desarrollo preclínico y clínico.

Durante la etapa de desarrollo preclínico, se hacen exhaustivos estudios de toxicidad general y genética, ensayos farmacológicos de seguridad en modelos animales y se desarrollan los procesos de manufacturación y de formulación para su uso en humanos, con la finalidad de seleccionar el candidato a medicamento. La finalidad de los estudios preclínicos es suministrar información, lo más completa posible, a las agencias reguladoras que evalúan para su

aprobación los ensayos clínicos en seres humanos, los cuales constituyen la última etapa del desarrollo de un fármaco.

El desarrollo clínico de un fármaco se describe como la sucesión de estudios en cuatro fases temporales que van desde la fase I a la IV. En las etapas iniciales (Fase I y II), se estudia la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia del fármaco en investigación. En la Fase III se estudian la eficacia frente a placebo/control activo y una vez que el fármaco pasa con éxito estas fases y, es aprobado por las agencias reguladoras, se registra como un nuevo medicamento. Los estudios en Fase IV se hacen después de que el medicamento haya sido autorizado, se denominan también estudios postautorización o EPA y tienen como objetivo confirmar su seguridad a largo plazo (para revisión ver Cadavid, 2008).

Hipótesis en el descubrimiento de fármacos en la esquizofrenia

La esquizofrenia como enfermedad compleja con una etiología no bien conocida, se considera una enfermedad con un abordaje terapéutico fundamentalmente sintomático con los actuales fármacos.

La mayor crítica que reciben las actuales aproximaciones en descubrimiento de fármacos en la esquizofrenia es que no pueden desarrollarse los tratamientos adecuados porque las causas de la enfermedad son muy poco entendidas, lo que limita el desarrollo de una terapéutica farmacológica etiológica.

Tratando de incorporar los conocimientos descritos hasta aquí en esta disertación, podemos aceptar al menos tres hipótesis fisiopatológicas, altamente superponibles, que guían los esfuerzos en descubrimiento de fármacos en la esquizofrenia (Gray y Roth, 2007).

La primera hipótesis que se aplica para la mayoría de los compuestos en el *pipeline* (es decir, en alguno de los pasos del I+D de fármacos), es la de **transducción de señales** que propone alteraciones básicas en la transmisión celular en relación con la esquizofrenia y que los medicamentos serían eficaces normalizando las señales alteradas en los receptores y rutas de señalización implicados. De hecho, los receptores de neurotransmisores como dianas han sido el *focus* predominante en la investigación psicofarmacológica. Los esfuerzos futuros deberían moverse desde esta dirección,

exclusivamente centrada en los receptores sinápticos, hacia el desarrollo de agentes que puedan afectar otras funciones celulares, incluyendo las rutas de señalización intracelular y los mecanismos implicados en la plasticidad sináptica.

En segundo lugar, la hipótesis de **genética molecular**, propone que los genes de susceptibilidad tiene un fuerte efecto en la fisiopatología de la esquizofrenia, y que el descubrimiento de fármacos aplicados a los genes o a las consecuencias anatómicas y funcionales de señalización derivadas de dichos genes, darían lugar a mejores y mas efectivos tratamientos de la esquizofrenia. De forma interesante, como se ha comentado muchos de los genes candidatos parecen estar relacionados con la plasticidad sináptica. Por otra parte, podrian ser desarrolladas estrategias individualizadas de tratamiento, enfocadas en subgrupos de pacientes esquizofrenicos con alelos especificos de susceptibilidad.

La tercera hipótesis, la hipótesis de la **red neuronal** propone que la esquizofrenia resulta de la alteración en la integración neuronal. Por ello, plantea que los fármacos que sean capaces de recuperar el tono de las interacciones de dichas redes neuronales, serán eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia. De hecho, existen variadas evidencias que sugieren que la esquizofrenia es una enfermedad del neurodesarrollo asociada con una conectividad anormal que genera defectos en la maduración sináptica y en la migración neuronal. Según esta hipótesis, el tratamiento mas eficaz de la esquizofrenia seria en un estadio muy temprano (casi preventivo) durante o incluso antes del estado prodromico; ya que si los defectos son debidos a una migración anormal de las neuronas corticales con la consecuente alteración del desarrollo cortical, podria no ser posible curar este déficit una vez que ya se ha producido.

I+D de fármacos antipsicóticos

El descubrimiento de los fármacos antipsicóticos se ha desarrollado de una forma poco sistemática en términos generales. El desarrollo de los antipsicóticos atípicos a partir de la estructura química de la clozapina ha sido probablemente la estrategia sistemática de mayor éxito aplicada al descubrimiento de fármacos para la esquizofrenia. La clozapina está considerada desde un punto de vista tanto clínico como farmacológico como el “estándar de oro” de este grupo de

fármacos, debido a que es superior frente a otros antipsicóticos en eficacia (Davis y Chen, 2005), en la prevención de recaídas tras un uso prolongado, en la disminución del riesgo de suicidio, y es además, el único fármaco indicado en los casos de esquizofrenia resistente al tratamiento con antipsicóticos (Geddes, 2002; Wagstaff y Perry, 2003). El bloqueo prolongado de los receptores D₂ de dopamina se ha considerado el principal mecanismo responsable de la eficacia de los antipsicóticos, pero la clozapina tiene un perfil de actividad farmacológica mucho más complejo, con valores de afinidad por más de 70 dianas conocidas, de las cuales hay 30 para las que presenta un rango inferior a valores micromolares (Base de datos de constantes de afinidad PDSP K_i; <http://kiddb.cwru.edu>; Roth y cols., 2004; **Figura 10**). Este perfil sugiere que este mecanismo principal podría estar acompañado de otras vías resultantes de la combinación de los efectos sobre distintas familias de receptores.

El bloqueo D₂ en la vía dopaminérgica mesolímbica se ha propuesto desde los años setenta como el origen de las propiedades antipsicóticas. Sin embargo, también son atribuidas al bloqueo D₂ en otras áreas las principales reacciones adversas de los antipsicóticos. Al bloqueo mesocortical (de hecho, en la esquizofrenia aparece *per se* un déficit mesocortical de dopamina) se le atribuye el empeoramiento de los síntomas negativos y cognitivos. El bloqueo D₂ nigroestriatal se asocia a los síntomas extrapiramidales y a la discinesia tardía (esta última atribuida a cambios irreversibles ejercidos por el tratamiento crónico de los receptores D₂). Por último, el bloqueo D₂ en la vía dopaminérgica tuberoinfundibular se asocia a hiperprolactinemia (Meltzer y cols., 1989, 2003).

Se ha propuesto que los antipsicóticos atípicos, al bloquear los receptores 5-HT_{2A}, revierten el antagonismo D₂ en las vías nigroestriatal, mesocortical y tuberoinfundibular, pero no revierten el antagonismo D₂ en la vía mesolímbica. Este último fenómeno explicaría el efecto de los antipsicóticos atípicos en los síntomas positivos de la esquizofrenia. Como además los antipsicóticos atípicos ejercen un bloqueo mayor 5-HT_{2A} y un menor bloqueo D₂ que los clásicos, el balance final será un aumento de la transmisión dopaminérgica en las vías nigroestriatal, mesocortical y tuberoinfundibular que explicaría su baja incidencia de síntomas extrapiramidales, déficit cognitivo e hiperprolactinemia, respectivamente, en relación

con los antipsicóticos típicos (para revisión Stahl, 2000, Meltzer y cols., 2003).

Algunos autores (Kapur y Seeman, 2000, 2001) atribuyen el carácter atípico de estos fármacos a las características cinéticas de su interacción con los receptores D₂, en base a la teoría del cese-rápido (fast-off) por la cual estos fármacos se unirían más débilmente que los antipsicóticos típicos a los receptores D₂ y serían fácilmente desplazados por la dopamina endógena en las vías mencionadas como responsables de las reacciones adversas de los bloqueantes D₂. El haloperidol y la clozapina cumplen estas predicciones, sin embargo otros fármacos no las cumplen, p.ej. el sertindol tiene K_{off} (0'014) más lenta que el haloperidol (0'017) y la olanzapina (0'039) mucho más lenta que la clozapina (1'386), y más cercana a la clopromazina (0'020).

En definitiva, ambas hipótesis confluyen en un final común, que es el hecho de que el aumento (sea por causas farmacodinámicas o farmacocinéticas) del desplazamiento (directo o indirecto, p. ej. por dopamina) en las vías estriatales de la unión del fármaco a los receptores D₂ (ocupación preferencial extraestriatal) mejora el perfil eficacia/reacciones adversas de los antipsicóticos.

Fármacos antipsicóticos en las fases más avanzadas de I+D

Los fármacos en *pipeline* para el tratamiento de la esquizofrenia en últimas fases de ensayos clínicos, parecen tener mecanismos de acción compartidos con los antipsicóticos actualmente en el mercado. (Gray y Roth, 2008). Por ejemplo, la iloperidona (Titan Pharmaceuticals) presenta un perfil D₂/5-HT_{2A} preferencial, de forma similar a la asenapina (ORG-5222, Organon/Pfizer), cuyo desarrollo aparentemente fue discontinuado. En general, pueden considerarse fármacos “me-too” que no parecen significativamente diferentes de los comercializados, excepto unos pocos como el bexaroteno (un activador del receptor retinoide X) que aparece en Fase III de ensayos clínicos para esquizofrenia (para revisión ver Gray y Roth, 2007).

Como se ha comentado anteriormente, a pesar de que la clozapina fue descubierta hace casi 50 años (Hippius, 1999), sigue siendo el “*gold standard*” para los fármacos antipsicóticos atípicos, debido principalmente a su menor capacidad para

producir reacciones adversas extrapiramidales, a su superioridad clínica en el tratamiento de la esquizofrenia y a su utilidad para disminuir el índice de suicidios (Kane y cols., 1988; Meltzer y cols., 2003). Sin embargo, se asocia también con serias reacciones adversas, como el riesgo de agranulocitosis, convulsiones, aumento de peso y diabetes y está indicado sólo en pacientes con “esquizofrenia resistente”.

La clozapina presenta baja afinidad por los receptores D_2 de dopamina, pero moderada/alta afinidad y eficacia agonista parcial/antagonista/agonista inverso, con perfil de reconocimiento conformacional en muchos otros receptores de neurotransmisores, incluyendo otros dopaminérgicos (D_1 , D_3 , D_4), serotoninérgicos ($5-HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$, $5-HT_6$, $5-HT_7$), muscarínicos (M_1 - M_5) y adrenérgicos (α_1 y α_2). Además su metabolito activo, la N-desmetil-clozapina, es un potente agonista parcial de receptores dopaminérgicos y muscarínicos. Este perfil complejo, se relaciona con la superior eficacia clínica de la clozapina, aunque también con su espectro de importantes efectos adversos.

Por ello, en las últimas décadas se ha hecho un gran esfuerzo por crear fármacos *clozapina-like* que se dirijan solo a las dianas apropiadas, pero no a las responsables de las peores reacciones adversas. Sin embargo, los intentos de buscar el “receptor mágico” de la clozapina han resultado infructuosos hasta ahora. Parece que el paradigma de una enfermedad-una diana que fue dominante y que resulta ideal desde una perspectiva científica y práctica, puede no ser aplicable en las enfermedades mentales complejas como la esquizofrenia.

El análisis sistemático de fármacos antipsicóticos típicos y atípicos realizado por Meltzer y cols. en 1989, le llevó a proponer que un hecho característico de los antipsicóticos atípicos (*clozapina-like*) era su alta afinidad por los receptores de serotonina $5-HT_{2A}$ con respecto a los receptores D_2 , planteando el cociente de afinidad $5-HT_{2A}/D_2$, también llamado Índice de Meltzer, como hipótesis de definición de perfil antipsicótico atípico. Con este criterio fueron introducidos en el mercado fármacos como la olanzapina, la ziprasidona o la zotepina. Sin embargo, aunque significan un avance en el tratamiento de la esquizofrenia, no son mejores que la clozapina. Esta aparente falta de optimización podría explicarse teniendo en cuenta que si bien los antipsicóticos atípicos también actúan en múltiples receptores, no se han sistematizado perfiles comparados de potencia con respecto a

la clozapina mas allá de los dos receptores que contempla el índice de Meltzer.

El estudio de la porción del proteoma que comprende a los receptores (“receptoroma”), ha ofrecido la oportunidad de observar de una forma conjunta las afinidades de los fármacos antipsicóticos por los receptores para neurotransmisores conocidos, establecer los perfiles de actividad farmacológica específicos de cada antipsicótico, y relacionar estos perfiles con la eficacia y seguridad de estos fármacos (Figura 10; Roth y cols., 2004).

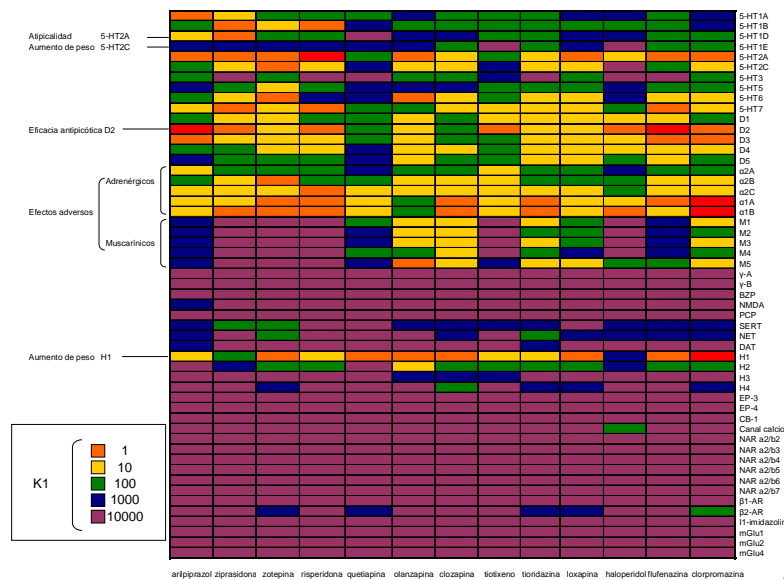


Figura 10. Receptoroma de los antipsicóticos. Constantes de afinidad (K_i) de los fármacos antipsicóticos sobre los receptores para neurotransmisores conocidos del sistema nervioso central (SNC) (“Receptoroma”). Modificado de Roth y cols., 2004. Tomado de Domínguez, 2007.

Por ello, en los últimos años, gran número de autores han propuesto el cambio de paradigma hacia el diseño de fármacos selectivamente no selectivos que interactúen con varias dianas (perdigonadas mágicas) en el tratamiento más efectivo de las enfermedades complejas (para revisión ver Gray y Roth, 2007).

Por todo ello, coexisten dos visiones complementarias hacia el mecanismo de acción de la clozapina, un macroenfoque hacia su perfil multireceptorial óptimo para la eficacia y un microenfoque que añade a la visión multireceptorial un análisis fino del detalle de cómo la clozapina interacciona, su mecanismo molecular concreto sobre la señalización celular en cada uno de esos múltiples receptores a los que se une.

Diseño selectivo de fármacos no selectivos, el macroenfoque en el descubrimiento de fármacos antipsicóticos

La mayoría de los fármacos en fase preclínica y en fases I y II de ensayos clínicos para el tratamiento de la esquizofrenia, representan una ampliación desde los receptores D₂ y 5-HT_{2A} hacia otros receptores monoaminérgicos y hacia otros neurotransmisores. El diseño racional de fármacos con este perfil multireceptorial ha generado distintas moléculas, en diferentes fases de desarrollo, que tratan de combinar de forma óptima distintos perfiles de selectividad por las dianas mencionadas, por ejemplo el compuesto SB737050 combina el perfil en cinco receptores identificados como llaves por GlaxoSmithKline (K_i respectivamente en D₂:8,0; D₃:8,8; 5-HT_{2A}:7,8; 5-HT_{2C}:7,6; y 5-HT₆:8,2)

A continuación se describen dianas individuales para las que se propone un papel para las “perdigonadas mágicas” de la clozapina, en una aproximación polifarmacológica para los tratar los dominios de síntomas de la esquizofrenia (**Figura 10**), considerando también los estudios farmacogenómicos realizados sobre ellas. Esta investigación farmacogenómica y farmacogenética en la farmacodinamia relacionada con el mecanismo de acción de los fármacos empezó como una estrategia de validación de dianas terapéuticas y búsqueda de biomarcadores (ver apartado de Biomarcadores en la esquizofrenia).

En general varios estudios han asociado polimorfismos en receptores dopaminérgicos, sobre todo D₂ con diferentes niveles de respuesta y toxicidad al tratamiento antipsicótico. (Arranz y Kapur, 2008).

La variante D₂ Taq A1 está asociada con el riesgo de disquinesia tardía, con el alelo A2 de alto riesgo. Lo cual resulta confuso, dado que el alelo A1 está asociado con bajos

niveles bajos de receptores D₂, se esperaría un incremento de la disquinesia tardía (Arranz y de Leon 2007, Arranz y Kapur 2008).

Además del papel llave de los receptores D₂ en la farmacología antipsicótica, los compuestos selectivos para otros receptores de dopamina han sido explorados como potenciales tratamientos

En cuanto a los receptores D₁, existe una evidencia acumulada de la importancia de estos receptores en la esquizofrenia, particularmente en la disfunción cognitiva. En pacientes esquizofrénicos no tratados, se observó un nivel disminuido de receptores D₁ en estudios de imagen con PET que se correlacionaron con la severidad de los síntomas negativos y la disfunción cognitiva. Por ello se propone el posible uso de agonistas D₁ en el tratamiento de la disfunción cognitiva en esquizofrenia, tanto la primaria como la relacionada con el bloqueo de los receptores D₂. Sin embargo, un tratamiento crónico con agonistas D₁ puede inducir regulación a la baja de dichos receptores empeorando el cuadro cognitivo. Por lo que se busca un nivel óptimo de agonismo para los beneficios cognitivos, bien mediante agonismo parcial (o modulación alostérica), potenciando la respuesta de dopamina desde un lugar distinto del receptor al de la unión del ligando endógeno, o con un patrón intermitente de administración.

Respecto a los receptores D₃, son muy similares estructuralmente a los D₂ y muchos antipsicóticos tienen relativa alta afinidad por estos receptores y, además, distintos estudios preclínicos sugieren que los antagonistas D₃ mejorarían los síntomas negativos y la memoria de trabajo en la esquizofrenia. Múltiples fármacos selectivos por receptores D₃ se encuentran en fase clínica para el tratamiento de la esquizofrenia; por ejemplo, A-437203 en fase II de ensayos clínicos o SB-773812 (clinical trials@gov, identificador NCT00259870). El agonista parcial D₃ PNU-177864 fue parado en desarrollo por problemas de seguridad (Gray y Roth, 2007).

Se ha asociado la variante D₃ 9Gly que confiere alta afinidad de unión con incremento en el riesgo de disquinesia tardía (Arranz y de Leon 2007, Arranz y Kapur 2008).

Cuando se clonó el receptor D₄, se encontró tan alta afinidad por la clozapina que se creó mucha expectativa en torno al posible receptor "mágico" del fármaco. Sin embargo, los ensayos clínicos con antagonistas D₄ (L-745870, sonpiprazol

y finanserina) no mostraron una eficacia apreciable en el tratamiento de la esquizofrenia aguda. Lo que parece descartarlo como receptor diana, sin embargo no puede descartarse que en un perfil multireptorial, pueda aportar un efecto clínico beneficioso, de hecho hay datos preclínicos que sugieren un papel valioso de este receptor en el déficit cognitivo (ver para revisión Gray y Roth, 2007)

Como se ha comentado anteriormente el receptor 5-HT_{2A} de serotonina es considerado de elección por su alta afinidad de antipsicóticos atípicos. Diferentes variables polimórficas de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} han sido asociadas con diferencias en la respuesta al tratamiento con clozapina, por ejemplo, el polimorfismo silente 102-T/C y ha sido asociada una variante 1438-G del reportero con la respuesta y el alelo 148-G en completo desequilibrio de ligamiento con el 102-C esta asociado con mas baja expresión del receptor 5-HT_{2A} en individuos caucásicos y con menor respuesta al tratamiento. Del mismo modo diversos estudios han asociado variantes de este receptor con discinesia tardía y síntomas extrapiramidales, así como variantes del receptor 5-HT_{2C} con la ganancia de peso inducida por los antipsicóticos (para revisión ver Arranz y de Leon 2007, Arranz y Kapur 2008).

El interés de los receptores 5-HT_{1A} se basó en el agonismo de la clozapina en este receptor, sin embargo las investigaciones llevadas a cabo han propuesto que el agonismo 5-HT_{1A} necesita combinarse al menos con un antagonismo débil D₂, sugiriendo un papel modesto para este receptor como modulador de la atipicidad, al elevar los niveles de dopamina en el cortex prefrontal (Gray y Roth, 2007).

Los receptores 5-HT₄ se expresan con alta densidad en el hipocampo, corteza frontal y amígdala. Por ello, se sugiere un papel de estos receptores en la función cognitiva y los agonistas de los mismos se encuentran en desarrollo para el tratamiento del Alzheimer. La razón es que estos receptores se encuentran marcadamente disminuidos en estos pacientes y además, como potencian la transmisión colinérgica, son candidatos para mejorar la función cognitiva. Por esta misma razón, podrían ser de interés en la disfunción cognitiva en esquizofrenia.

El interés de los receptores 5-HT₆, se despertó tras el conocimiento de la alta afinidad (nM) que muestra la clozapina por estos receptores. Está en fase de desarrollo el antagonista

selectivo 5-HT₆ SB-271046, para el tratamiento de déficits cognitivos en trastornos neuropsiquiátricos y en esquizofrenia (Gray y Roth, 2007).

A los receptores alfa₂ adrenérgicos se les relaciona con la función cognitiva en la corteza prefrontal. Los agonistas alfa₂ clonidina y guanfacina han mostrado mejora de la función cognitiva en ensayos clínicos pequeños en pacientes con esquizofrenia. Complicándolo, sin embargo, aparece el hecho de que los antagonistas alfa₂ (la clozapina lo es) pueden aumentar la transmisión dopaminérgica, y su tratamiento concomitante con antipsicóticos típicos también parece proporcionar un perfil atípico a dichos fármacos (para revisión ver Gray y Roth, 2007).

Se relacionan polimorfismos en estos receptores con la ganancia de peso inducida por los fármacos (Arranz y de Leon 2007, Arranz y Kapur 2008).

Los receptores colinérgicos se han relacionado con la esquizofrenia porque la acetilcolina tiene un importante papel en la función motora, pero también en la cognitiva, especialmente en la atención, aprendizaje y memoria. Su disfunción se considera central en la fisiopatología del Alzheimer y se propuso su contribución en el déficit cognitivo de la esquizofrenia. Sin embargo, los resultados de ensayos clínicos pequeños, controlados, no han dado resultado en esquizofrenia. Por ello, los esfuerzos en el ámbito colinérgico se dirigen hacia subtipos de receptores muscarínicos y nicotínicos.

En cuanto a los receptores muscarínicos, de los cinco subtipos conocidos, el M₁ es el que ha sido más relacionado con cognición y esquizofrenia y con las acciones positivas de la clozapina, está disminuido en pacientes esquizofrénicos y el principal metabolito de la clozapina (la desmetilclozapina) parece agonista M₁ (aunque su alta selectividad por los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} y su agonismo parcial en receptores D₂/D₃, hacen difícil afirmar una influencia clara M₁).

Respecto a los receptores nicotínicos la administración de nicotina ha mostrado mejorar distintas medidas cognitivas, por ello se exploró el uso de agonistas y antagonistas selectivos de varias subunidades del receptor nicotínico. Es el caso del subtipo alfa₇ que modula el procesamiento auditivo, deficitario en esquizofrenia y los agonistas del receptor DMXB-A mostraron efectos positivos en una batería cognitiva, en una prueba de

concepto en un ensayo clínico en humanos. Sin embargo, su riesgo es la aparición de desensibilización, que repercutiría en la disminución de la respuesta. También se ha propuesto que un agonista de los receptores nicotínicos $\alpha_4\beta_2$ (RJR 2403) mejora de la memoria. Para evitar la desensibilización se están explorando moduladores alostéricos de los receptores nicotínicos para aumentar los efectos del agonista endógeno o de algún agonista parcial selectivo, por ejemplo la galantamina es modulador alostérico positivo, además de inhibidor de la colinesterasa (para revisión ver Gray y Roth, 2007).

Desde que en la década de 1950, se conoció que los antagonistas del receptor glutamatérgico NMDA fenciclidina y ketamina producían síntomas esquizoideos incluyendo síntomas positivos, negativos y disfunción cognitiva, por lo que se planteó la hipótesis de que alteraciones en la función de los receptores glutamatérgicos tendrían un papel en la fisiopatología de la esquizofrenia, sugiriendo que un aumento de su actividad podría ser un mecanismo de acción antipsicótico. Aunque es importante hacer notar que hay numerosas hipótesis contrarias, basadas en una hiperactividad glutamatérgica en la esquizofrenia.

Dado que un agonismo directo en el sitio de unión del glutamato en estos receptores puede producir neurotoxicidad y convulsiones, los sitios alostéricos, y el sitio de unión de glicina son candidatos en la farmacoterapia de la esquizofrenia, de mismo modo que la inhibición del transportador de glicina, Los ensayos clínicos con sarcosina (N-metil glicina) un inhibidor débil de dicho transporte, redujo los síntomas negativos, pero no mejoró los síntomas positivos ni cognitivos. De forma interesante, la adición de sarcosina en pacientes tratados con clozapina no mejoró los síntomas, sugiriendo un papel para estos fármacos en el tratamiento de los síntomas negativos en la esquizofrenia.

En los receptores metabotrópicos de glutamato se han asociado polimorfismos en el GRM3 con respuesta a antipsicóticos (para revisión ver Arranz y de León, 2007; Arranz y Kapur, 2008).

Se encuentran en distintas fases de desarrollo para la esquizofrenia fármacos antagonistas de estos receptores (mGluR), tanto del grupo I (mGluR1 y mGluR5) como del grupo II (mGluR2 y mGluR3). Los primeros incrementan y los segundos inhiben la liberación presináptica de glutamato. Sin embargo, agonistas de estos receptores también están en

desarrollo, probando una vez más la dualidad de las hipótesis glutamatérgicas en la esquizofrenia. Asimismo, los moduladores alostéricos como potenciadores del efecto agonista endógeno en estos receptores se encuentran en fases avanzadas de desarrollo y se han descrito los primeros resultados positivos en fase II para un modulador alostérico de receptores mGlu2 (Conn y cols., 2009).

También se encuentran fármacos candidatos en receptores ionotrópicos de glutamato, así, un antagonista del receptor AMPA/kainato (LY-293558) revirtió parcialmente la afectación de la memoria de trabajo inducida por dosis subanestésicas de ketamina en ratas, del mismo modo y en aparente contraste, una ampakina (CX-516) potenciadora alostérica de la función de AMPA, mejoró significativamente la memoria y la atención en pacientes tratados con clozapina, aunque no presentó este efecto en monoterapia. Por lo que queda pendiente conocer el valor terapéutico de estas aproximaciones ionotrópicas, aparentemente contradictorias, a partir de los resultados que provengan de estos ensayos clínicos

Se relaciona a la esquizofrenia con el uso de cannabis, del mismo modo que se implica al sistema cannabinoide en la esquizofrenia. Sin embargo, un antagonista selectivo de los receptores cannabinoideos CB₁ (SR-141716) falló en mostrar eficacia clínica como antipsicótico frente a placebo.

Tanto los receptores de neurokinina 1 (NK₁) como los de neurokinina 3 (NK₃) se han explorado como dianas potenciales en neuropsiquiatría. Concretamente dos antagonistas de los receptores NK₃ llegaron a la clínica (el osanetant de Sanofi-Synthelabo y el talnetant de Glaxo Smith Kine), como potenciales fármacos antipsicóticos porque estos receptores se relacionan con la regulación de la función dopaminérgica en el cerebro medio. En el ensayo clínico, el osanetant mostró mejor resultado global y de los síntomas positivos frente a placebo y similar al haloperidol. Sin embargo una comunicación informal del estudio de seguimiento, indicó resultados negativos y fue discontinuado. También parece probable la discontinuación del talnetant en la esquizofrenia (para revisión ver Gray y Roth, 2007).

La neurotensina es un neuropéptido que ha sido implicado en la fisiopatología de la esquizofrenia por su modulación de distintos sistemas de neurotransmisión, entre ellos el dopaminérgico. Curiosamente se están desarrollando tanto

agonistas de los receptores de neurotensina (PD-149163 que revierte los efectos de la anfetamina sobre la hiperactividad y el prepulso sin producir catalepsia), como antagonistas de los mismos (se describe que el tono de la NT podría estar patológicamente incrementado en la esquizofrenia). Sin embargo, el primer antagonista que se probó en clínica, SR-48692, no mostró eficacia frente a placebo.

Otras aproximaciones incluyen la catecol-orto-metiltransferasa (COMT), un enzima postsináptico que metila y desactiva las catecolaminas liberadas en las sinapsis, particularmente la dopamina. Los ratones *knock-out* para COMT presentan niveles más altos de dopamina y la capacidad de memoria aumentada, sugiriendo un papel de la inhibición de la COMT para mejorar la cognición. De forma interesante un SNP en el gen que codifica la COMT (val108/158met) produjo un enzima con un 40% de menor actividad enzimática en humanos, proponiendo una mayor disponibilidad de dopamina en la corteza cerebral. También el alelo Met en el gen COMT de la variante polimórfica Val108/158Met se asoció con respuesta antipsicótica (Gray y Roth, 2007).

Por otra parte, en algunas las hipótesis etiológicas de la esquizofrenia se contempla que sistemas relacionados con el desarrollo, la regulación del sistema nervioso y la plasticidad neuronal contribuyen a la fisiopatología de la enfermedad, directamente o a través de su interacción con los sistemas de neurotransmisión modulados por los actuales fármacos (Caruncho y cols., 2004). Es el caso del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) diversos estudios han relacionado polimorfismos de su gen con la respuesta a fármacos antipsicóticos.

Otras aproximaciones respecto a nuevas dianas y fármacos en la esquizofrenia incluyen, inhibidores de COX2, proponiéndose que mejoran la función cognitiva por reducir el proceso inflamatorio en el sistema nervioso; inhibidores de la fosfodiesterasa 10A, por antagonizar los efectos de la anfetamina y la fenciclidina en roedores; neuroesteroides, como dehidroepiandrosterona implicada en la neuroprotección, para la que se describió cierta mejora en los síntomas negativos en un estudio en pacientes esquizofrénicos crónicos asociada a su tratamiento con antipsicóticos. Este efecto se atribuyó al aumento de la transmisión de los receptores NMDA; la secretina, un péptido gastrointestinal para el que se ha descrito un posible efecto beneficioso en autismo y mejorías transitorias

en los síntomas de la esquizofrenia. *Multidrug resistance 1* (MDR1) codifica un transportador de la barrera hematoencefálica, la glicoproteína-P que regula el paso de sustancias por la barrera. Varios polimorfismos del gen MDR1 se han asociado con respuestas a los antipsicóticos con *odds ratio* muy altos (7) (Arranz y Kapur, 2008).

Por último, en relación con la etiología de la esquizofrenia, también se han propuesto varias proteínas implicadas en el estrés oxidativo y su regulación, especialmente en relación con la producción de discinesia tardía, del mismo modo que distintos genes del desarrollo y la regulación, con resultados hasta ahora variables: neoregulina (NRG1), y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), este último relacionado con la citotoxicidad y la transmisión neuronal.

Es necesario destacar que los hallazgos dopaminérgicos y serotoninérgicos han sido los más consistentemente replicados, pero también los más ampliamente estudiados, por tanto, confirman la importancia de estos sistemas en la actividad antipsicótica, pero hay que tener en cuenta que la falta de hallazgos significativos en otros sistemas de neurotransmisión, pueden ser resultado de que se haya llevado a cabo un menor número de estudios, por lo que tampoco pueden ser descartados.

En definitiva, se puede afirmar que los actuales hallazgos farmacológicos clásicos, farmacogenéticos en farmacodinamia antipsicótica son un reflejo de los perfiles farmacológicos de los actuales fármacos y no constituyen realmente una evaluación de nuevos potenciales terapéuticos de otras posibles dianas.

La adaptación de las nuevas tecnologías a la investigación de la regulación de la expresión génica por fármacos, puede ser de gran ayuda para descifrar el detalle del mecanismo de acción de los antipsicóticos. Los *microarrays* de alta densidad son el método preferido para seguir los cambios en los niveles de expresión del RNA mensajero y como consecuencia de las proteínas. Por ejemplo, se observó que los tratamientos con antipsicóticos sobre 8000 genes en corteza cerebral de rata, modificaban los genes que controlaban la homeostasis del calcio, el sistema dopaminérgico, distintas rutas de señalización intracelular, la plasticidad neuronal y el metabolismo (para revisión ver Arranz y de León, 2007).

La mayoría de estos estudios farmacogenómicos de expresión se llevaron a cabo en modelos animales por la dificultad de

controlar el *background* experimental en cerebro humano, por lo que queda pendiente el abordaje y la respuesta desde los estudios de *microarrays* en cerebro humano.

Mecanismos moleculares de acción de los antipsicóticos en los receptores acoplados a proteínas G (GPCR). El microenfoque en el descubrimiento de fármacos antipsicóticos

Con las nuevas tecnologías ha surgido la posibilidad de observar un amplio abanico de comportamientos de los GPCRs, lo cual incluye el acoplamiento a más de una proteína G, la oligomerización, la regulación y la interacción de los GPCRs con otras proteínas celulares (Kenakin, 2007). Estos comportamientos, aparentemente diversos, pueden ser integrados, al menos parcialmente, mediante el concepto de equilibrio conformacional, por el cual la distribución de conformaciones que presenta un receptor en un momento dado condiciona parcialmente la respuesta molecular y celular.

Al igual que el resto de los receptores acoplados a proteínas G, los receptores 5-HT₂, y particularmente los receptores 5-HT_{2A} implicados en el mecanismo de la acción antipsicótica atípica, se encuentran en un equilibrio entre distintas conformaciones o estados que dependen fundamentalmente del ligando que interacciona con el receptor y de la estabilidad termodinámica del complejo ligando-receptor-proteína G-membrana celular (Clarke y Bond, 1998; Berg y cols., 1998; Brea y cols., 2003; López-Giménez y cols., 2001, Brea y cols., 2009). La estabilización de este complejo inicia una cascada de señalización intracelular que conduce finalmente a una respuesta fisiológica, dependiente de las relaciones entre las estructuras del ligando, receptor, proteína G y la membrana celular.

Los ligandos (fármacos) influyen en el comportamiento del receptor a través de su afinidad selectiva por ciertas conformaciones del mismo. En esencia, el ligando elige preferentemente las conformaciones por las cuales tiene mayor afinidad. Los cambios en el abanico conformacional generan un conjunto de eficacias para la clasificación de los ligandos: agonistas totales, agonistas parciales, agonistas inversos (que interaccionan con las conformaciones autoactivadas del GPCR y reducen parcial o completamente la actividad constitutiva), agonistas protean (agonistas funcionalmente no selectivos, las

cuales funcionan como agonistas, antagonistas, agonistas inversos en función de la proteínas G-efectores a los que se acople ese GPCR). Según esto, un receptor, al ser activado por un agonista, puede presentar unas características operacionales que varían según el estado conformacional que adopte para acoplarse a las diferentes vías efectoras (*agonist trafficking*, selectividad funcional) (Berg y cols., 1998, Strange 1999, Marchese y cols., 2003, Kenakin 2009). Del mismo modo, se ha observado que la afinidad de los antagonistas varía según el agonista utilizado (Clarke y Bond, 1998; Kenakin, 2007), lo que implica que la potencia de los antagonistas sería, también, dependiente de la conformación-vía efectora seleccionada. Todo ello sugiere que se pueden desarrollar agonistas y antagonistas con efectos selectivos para la activación en particular de vías efectoras para un receptor.

Resulta muy interesante en la farmacología molecular aplicada a la esquizofrenia, que un fármaco protean, el aripiprazol con agonismo parcial y “*agonist trafficking*” en receptores de serotonina y dopamina, resultó eficaz en esquizofrenia (el único agonista parcial que lo fue), lo que parece indicativo de la relevancia clínica del reconocimiento conformacional en la terapéutica antipsicótica.

Los antipsicóticos tienen una interacción con los receptores 5-HT_{2A} que provoca alteraciones en su distribución y sensibilidad (Villazón y cols., 2003; Enguix y cols., 2003; Van Oekelen y cols., 2003).

Por otra parte en los genes de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} se han encontrado polimorfismos tanto en la región promotora como en la codificante, provocando una amplia diversidad genética. Asimismo, estos receptores pueden sufrir modificaciones a postranscripcionales (RNA *editing* y RNA *splicing*) y postraduccionales (en la proteína receptora) (Sanders-Bush y cols., 2003). Estos mecanismos de diversidad podrían ser factores condicionantes de la distribución conformacional fisiológica y/o patológica: algunos autores han relacionado los cambios en la distribución conformacional de los receptores 5-HT_{2C} con procesos psicóticos en la enfermedad de Alzheimer (Holmes y cols., 1998), así como con un aumento en la tasa de hospitalización de pacientes esquizofrénicos (Segman y cols., 1997). Asimismo, se ha propuesto que los fármacos antipsicóticos atípicos y especialmente la clozapina, reconocen diferencialmente conformaciones de los receptores 5-HT₂ (Niswender y cols., 2001; Rauser y cols., 2001; Weiner y

cols., 2001, López-Giménez y cols., 2001; Brea y cols., 2009; Villazón y cols., 2003; Brea y cols., 2003)

Además, los GPCRs pueden expresarse en las células vivas en forma de monómeros, dímeros, o de oligómeros, una capacidad que influye en su conformación y condiciona su señalización, y que podría estar relacionada con en algunas patologías como la esquizofrenia (Milligan, 2006, González-Maeso y cols., 2008, Brea y cols., 2009). Los receptores D₂ y D₃ de dopamina también forman heterodímeros funcionales que son activados con mayor afinidad por los agonistas (como los fármacos antiparkinsonianos) que los correspondientes monómeros de estos receptores (Scarselli y cols., 2001; Maggio y cols., 2003). Es posible que estos mecanismos de acción a nivel molecular tengan consecuencias funcionales en la terapéutica de la esquizofrenia, y es muy sugerente de que podrían desarrollarse fármacos selectivos por algunos de estos estados de hetero u homooligomerización, como se propone en trabajos recientes (González-Maeso y cols., 2008, Brea y cols., 2009)

Por otra parte, los conocimientos actuales de la variabilidad genética de los GPCRs permiten sugerir que los polimorfismos genéticos también pueden modificar sus conformaciones, su perfil farmacológico, su función y finalmente su eficacia terapéutica en concordancia con lo comentado anteriormente.

Asimismo, dos proteínas reguladoras de la señalización de proteínas G, RGS2 y RGS4 se han relacionado con variabilidad a la respuesta y a las reacciones adversas para antipsicóticos, reflejando la importancia de los procesos de regulación en la respuesta clínica (Arranz y de León, 2007; Arranz y Kapur, 2008).

Todo esto sugiere que la consideración del perfil farmacológico conformacional de los nuevos candidatos resultará terapéuticamente relevante.

VIII. LA EXPERIENCIA DEL GRUPO BIOFARMA EN EL ESTUDIO DE LA FARMACOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA

La investigación del grupo BioFarma de la Universidad de Santiago de Compostela (GI-1685), grupo de excelencia de la Xunta de Galicia, en la farmacología de la esquizofrenia, se dirige hacia la combinación de perfiles multireceptoriales y conformacionales en las acciones de nuevos fármacos en los GPCRs.

El grupo, en colaboración con los de los Profesores Enrique Raviña y Cristian Massager de la USC, y de los Profesores Ferran Sanz y Manuel Pastor de la Universidad Pompeu Fabra de Barcelona, ha generado una quimioteca propia de más de 300 nuevos compuestos validados *in vitro* e *in vivo* anotados en sus perfiles multireceptoriales y conformacionales en el receptoroma de los antipsicóticos. En dicha quimioteca se dispone de compuestos con interesantes perfiles combinados multireceptoriales y conformacionales (como el compuesto QF2004B, Brea y cols., 2006), de cuya descripción se han publicado más de 30 artículos científicos. Algunos de los cuales han aparecido destacados como nuevas moléculas más prometedoras en el ámbito de los nuevos antipsicóticos en revistas como ACS Annual Reports in Medicinal Chemistry y en Drugs News and perspectives.

Como se ha mencionado, uno de los retos actuales, unánimemente reconocido en farmacología de receptores, es el conocimiento de los mecanismos moleculares que median el fenómeno denominado tráfico por agonistas del estímulo mediado por los receptores, selectividad funcional, eficacia colateral o agonismo sesgado. Mediante dicho fenómeno los diferentes ligandos/fármacos actuando en el mismo receptor pueden modular diferentes vías de señalización acopladas a ese receptor en particular; generando distintas respuestas en base a la estabilización de distintas conformaciones a través de un mismo receptor

Nuestro grupo BioFarma ha contribuido a la descripción de múltiples conformaciones del receptor humano 5-HT_{2A}, tanto en el cerebro humano, como en líneas celulares en las que expresamos dicho receptor recombinante (López-Giménez y cols., 2001) y acabamos de completar el estudio de la relevancia funcional de estos perfiles conformacionales, con respecto a la activación diferencial de las vías de funcionalización de los receptores y su señalización

intracelular (Brea y cols., 2009). Como consecuencia de estos estudios, hemos propuesto que esta diferenciación conformacional resulta de que los receptores 5-HT_{2A} se homodimerizan en células vivas, con una correlación funcional, en la que mostramos, por primera vez, que los fármacos antagonistas de estos receptores, concretamente algunos antipsicóticos, son capaces de antagonizar sus funciones, seleccionando de forma específica para cada fármaco las vías de señalización. Esto es especialmente sugerente porque hemos comprobado que este comportamiento de antagonismo funcional selectivo permite diferenciar dos patrones diferentes en las vías de señalización, uno para los antipsicóticos típicos y otro para los antipsicóticos atípicos. Todo ello permite plantear y testar nuevas hipótesis respecto a mecanismos de acción conformación-dependientes, relevantes para la farmacología antipsicótica.

Actualmente estamos analizando en un gran estudio en Galicia, con el Profesor Ángel Carracedo, las características de la regulación génica de GPCRs por antipsicóticos, así como las diferencias en la distribución y conformaciones de estos receptores implicados, en cerebro humano y en células sanguíneas periféricas. En paralelo, en dicho estudio, se analiza en pacientes esquizofrénicos la relación con SNPs en los genes que codifican los receptores para los que se obtienen resultados positivos. Nuestro objetivo es buscar biomarcadores diagnósticos, terapéuticos y de prevención de crisis agudas, así como nuevas dianas terapéuticas.

Para terminar quiero destacar que este trabajo sólo puede ser hecho mediante colaboraciones interdisciplinares. Precisamente, una de las razones por las que me siento privilegiada de poder llevar a cabo mi vocación científica, es por el hecho de colaborar con extraordinarios/as profesionales y personas, con las que tengo la alegría de crecer conjuntamente.

Muchas gracias

IX. BIBLIOGRAFÍA

Aleman A, Kahn RS, Selten JP. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(6):565-71.

Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993; 329:162-7.

American Psychiatric Association,.Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders — 4th edition-Text Revision (DSM-IV-TR). American Psychiatric Association, Washington D.C. 2000

American Psychiatric Association. Guías clínicas para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. Ed. Ars Médica, 2003. p. 491-649.

Arnone D, McIntosh AM, Tan GM, Ebmeier KP. Meta-analysis of magnetic resonance imaging studies of the corpus callosum in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008;101(1-3):124-32.

Arnt J, Skarsfeldt T. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology* 1998; 18(2):63-10.

Arranz MJ, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry*. 2007 Aug;12(8):707-47.

Arranz MJ, Kapur S. Pharmacogenetics in psychiatry: are we ready for widespread clinical use? *Schizophr Bull*. 2008 Nov;34(6):1130-44.

Atkin K, Kendall F, Gould D, Freeman H, Liberman J, O'Sullivan D. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. *Br J Psychiatry* 1996; 169:483-8.

Barceló M. Nuevas aportaciones en la búsqueda de antipsicóticos atípicos de estructura referible a butirofenona. Preparación de aminobutirofenonas de conformación restringida en las series del pirazol, isoxazol, oxazol y tiazol. Tesis Doctoral. Universidad de Santiago de Compostela. Mayo 2009.

Basile V, Masellis M, Ozdemir V, Quiterio S, Meltzer HY, Lieberman J et al. Novel histamin H1 gene polymorphism and clozapine-induced weight gain. *Am J Med Genet* 2001; 96: 539.

Berg KA, Maayani S, Goldfarb J, Scaramellini C, Leff P, Clarke WP. Effector pathway-dependent relative efficacy at serotonin type 2A and 2C receptors: evidence for agonist-directed trafficking of receptor stimulus. *Mol Pharmacol.* 1998;54(1):94-104.

Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2001; 69:89-95.

Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl* 1998; 172(33):53-9.

Bleuler M. The schizophrenic disorders: long-term patient and family studies. New Haven (CT): Yale University Press: 1978.

Bramon E, McDonald C, Croft RJ, Landau S, Filbey F, Gruzelier JH, Sham PC, Frangou S, Murray RM. Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis and a family study. *Neuroimage.* 2005;27(4):960-8.

Brea J, Castro M, Giraldo J, López-Giménez JF, Padín JF, Quintián F, Cadavid MI, Vilaró MT, Mengod G, Berg KA, Clarke WP, Vilardaga JP, Milligan G, Loza MI. Evidence for distinct antagonist-revealed functional states of 5-hydroxytryptamine(2A) receptor homodimers. *Mol Pharmacol.* 2009;75(6):1380-91.

Brea J, Castro M, Loza MI, Masaguer CF, Raviña E, Dezi C et al. QF2004B, a potential antipsychotic butyrophenone derivative with similar pharmacological properties to clozapine. *Neuropharmacology* 2006; 51(2):251-62.

Brea J, Masaguer CF, Villazón M, Cadavid MI, Raviña E, Fontaine F, Dezi C, Pastor M, Sanz F, Loza MI. Conformationally constrained butyrophenones as new pharmacological tools to study 5-HT 2A and 5-HT 2C receptor behaviours. *Eur J Med Chem.* 2003;38(4):433-40.

Cadavid MI. Investigación e desenvolvemento de fármacos e universidade. Discurso de ingreso como Académico de Numero en la Academia de Farmacia de Galicia. Santiago de Compostela. 2008.

- Caruncho HJ, Dopeso-Reyes IG, Loza MI, Rodriguez MA. A GABA, reelin, and the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Crit Rev Neurobiol.* 2004;16(1-2):25-32.
- Ciampi L, Muller C. Lifestyle and age of schizophrenics. A catamnestic long-term study into old age. *Monogr Gesamtgeb Psychiatr Psychiatry Ser* 1976; 12(0):1-242.
- Clarke WP, Bond RA. The elusive nature of intrinsic efficacy. *Trends Pharmacol Sci.* 1998;19(7):270-6.
- Conn PJ, Lindsley CW, Jones CK. Activation of metabotropic glutamate receptors as a novel approach for the treatment of schizophrenia. *Trends Pharmacol Sci.* 2009;30(1):25-31.
- Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 2004; 161:414-425.
- Costa E, Dong E, Grayson DR, Ruzicka WB, Simonini MV, Veldic M, Guidotti A. Epigenetic targets in GABAergic neurons to treat schizophrenia. *Adv Pharmacol.* 2006;54:95-117.
- Davis JM, Chen N. Old versus new: weighing the evidence between the first- and second-generation antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2005; 20(1):7-14.
- de Wilde OM, Bour LJ, Dingemans PM, Koelman JH, Linszen DH. A metaanalysis of P50 studies in patients with schizophrenia and relatives: differences in methodology between research groups. *Schizophr. Res.* 2007; 97, 137-151.
- DeSisto M, Harding CM, McCormick RV, Ashikaga T, Brooks GW. The Maine and Vermont three-decade studies of serious mental illness. II. Longitudinal course comparisons. *Br J Psychiatry* 1995b; 167(3):338-42.
- DeSisto MJ, Harding CM, McCormick RV, Ashikaga T, Brooks GW. The Maine and Vermont three-decade studies of serious mental illness. I. Matched comparison of cross-sectional outcome. *Br J Psychiatry* 1995a; 167(3):331-8.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed.: DSMV-IV. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.
- Domínguez E. Estudio de la variabilidad genética y de la expresión de los receptores 5-HT_{2A} de serotonina y D₃ de dopamina como biomarcadores candidatos en la esquizofrenia.

Tesis Doctoral. Universidad de Santiago de Compostela. Marzo 2007.

Enguix MJ, Sánchez L, Villazón M, Brea J, Tristán H, Caruncho HJ, Cadavid MI, Loza MI. Differential regulation of rat peripheral 5-HT(2A) and 5-HT(2B) receptor systems: influence of drug treatment. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2003;368(2):79-90.

Essential medicines 14th Edition, WHO Model List, 2005.

European Medicines Agency (EMA). Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and simple coding categories. November 2007. (EMA/CHMP/ICH/437986/2006)

Freedman R. Schizophrenia. *N Engl J Med* 2003; 349 (18): 1738-49.

Gabriel SB, Schaffner SF, Nguyen H, Moore JM, Roy J, Blumenstiel B et al. The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science* 2002; 296(5576):2225-2229.

Geddes J. Prevention of relapse in schizophrenia. *N Engl J Med* 2002; 346(1):56-8.

Genetic Association Information Network (GAIN, 2008) website. www.fnih.org/GAIN2. Acceso en Marzo de 2008.

Girona-Brumos L, Ribera-Montana R, Carlos Juarez-Gimenez J, Pilar Lalueza-Broto M. Positive and negative aspects of pharmaceutical services in Spain: about antidepressants and antipsychotics. *Gac Sanit* 2006; 20(Supl.1):143-153.

González-Maeso J, Ang RL, Yuen T, Chan P, Weisstaub NV, López-Giménez JF, Zhou M, Okawa Y, Callado LF, Milligan G, Gingrich JA, Filizola M, Meana JJ, Sealfon SC. Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis. *Nature.* 2008;452(7183):93-7.

Gottesman II, McGuffin P, Farmer AE. Clinical genetics as clues to the "real" genetics of schizophrenia (a decade of modest gains while playing for time). *Schizophr Bull.* 1987;13(1):23-47.

Gray JA, Roth BL. The pipeline and future of drug development in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2007;12(10):904-22.

Gross H, Langner E. [On the use of 7-chlor-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepine-2-one in psychiatry] *Arzneimittelforschung* 1966; 16(10):1328-30.

Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. US Department of Health, Education, and Welfare publication (ADM) 76-338. Rockville, MD: National Institute of Mental Health 1976:218-222.

Häfner H, Van der Heiden W. 2003. Course and outcome of schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger DR, editors. Schizophrenia. Massachusetts, Oxford, Victoria, Berlin: Blackwell Science. pp 101_/141.

Hamner MB, Arana GW. Hyperprolactinaemia in Antipsychotic-Treated Patients: Guidelines for Avoidance and Management. CNS Drugs 1998; 10(3):209-222.

Hill AB. The environment and disease: Association or causation. Proc R Soc Med 1965; 58:295-300.

Hippius H. A historical perspective of clozapine. J Clin Psychiatry 1999; 60 Suppl 12:22-23.

Holmes C, Arranz MJ, Powell JF, Collier DA, Lovestone S. 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor polymorphisms and psychopathology in late onset Alzheimer's disease. Human Molecular Genetics 1998; 7(9):1507-1509.

Holmes E, Tsang TM, Huang JT, Leweke FM, Koethe D, Gerth CW et al. Metabolic Profiling of CSF: Evidence That Early Intervention May Impact on Disease Progression and Outcome in Schizophrenia. PLoS Med 2006; 3(8).

Hunter DJ, Kraft P. Drinking from the fire hose--statistical issues in genomewide association studies. N Engl J Med. 2007;357(5):436-9.

International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. Nature. 2005;437(7063):1299-320.

Kane JM, Woerner M, Weinhold P, Wegner J, Kinon B. A prospective study of tardive dyskinesia development: preliminary results. J Clin Psychopharmacol 1982; 2:345-349.

Kang SG, Lee HJ, Jung SW, Cho SN, Han C, Kim YK, Kim SH, Lee MS, Joe SH, Jung IK, Kim L. Characteristics and clinical correlates of restless legs syndrome in schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007;31(5):1078-83.

Kapur S, Seeman P. Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D₂ receptors. Implications for atypical antipsychotic action. J Psychiatry Neurosci 2000; 25(2):161-166.

- Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001; 158(3):360-369.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Síndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13:261-276.
- Kenakin T. Collateral efficacy in drug discovery: taking advantage of the good (allosteric) nature of 7TM receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 2007; 28(8):407-15.
- Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophr Res.* 2008;106(2-3):89-107.
- Kingsmore SF, Lindquist IE, Mudge J, Gessler DD, Beavis WD. Genome-wide association studies: progress and potential for drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7(3):221-30.
- Kraemer HC, Schultz SK, Arndt S. Biomarkers in psychiatry: methodological issues. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10(6):653-9.
- Kwok PY. Methods for genotyping single nucleotide polymorphisms. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2001; 2:235-258.
- Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361(9369):1581-9.
- Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K et al. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry* 2001; 50(11):884-97.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353(12):1209-23.
- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side

effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1987; 334:1-100.

López-Giménez JF, Villazón M, Brea J, Loza MI, Palacios JM, Mengod G, Vilaró MT. Multiple conformations of native and recombinant human 5-hydroxytryptamine(2a) receptors are labeled by agonists and discriminated by antagonists. *Mol Pharmacol*. 2001;60(4):690-9.

Maggio R, Scarselli M, Novi F, Millan MJ, Corsini GU. Potent activation of dopamine D3/D2 heterodimers by the antiparkinsonian agents, S32504, pramipexole and ropinirole. *J Neurochem*. 2003;87(3):631-41.

Marchese A, Chen C, Kim YM, Benovic JL. The ins and outs of G protein-coupled receptor trafficking. *Trends Biochem Sci*. 2003;28(7):369-76.

McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* 2004; 2:13.

Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27(7):1159-72.

Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin₂ pKi values. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 251(1):238-246.

Milligan G. G protein-coupled receptor dimerisation: molecular basis and relevance to function. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1768(4):825-35.

Murray CJL, Lopez AD, 1996. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. *Global Burden of Disease and Injury Series, vol. I*. Harvard School of Public Health, Cambridge, Massachusetts.

Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349(9064):1498– 1504.

Niswender CM, Herrick-Davis K, Dilley GE, Meltzer HY, Overholser JC, Stockmeier CA et al. RNA editing of the human

serotonin 5-HT_{2C} receptor. alterations in suicide and implications for serotonergic pharmacotherapy. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24(5):478-491.

Overall J.E., Gorham D.R. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports* 1962; 10:799-812.

Padín JF, Rodríguez MA, Domínguez E, Dopeso-Reyes IG, Buceta M, Cano E et al. Parallel regulation by olanzapine of the patterns of expression of 5-HT_{2A} and D₃ receptors in rat central nervous system and blood cells. *Neuropharmacology* 2006; 51(4):923-32

Patil N, Berno AJ, Hinds DA, Barrett WA, Doshi JM, Hacker CR et al. Blocks of limited haplotype diversity revealed by high-resolution scanning of human chromosome 21. *Science* 2001; 294(5547):1719-23.

Rausser L, Savage JE, Meltzer HY, Roth BL. Inverse agonist actions of typical and atypical antipsychotic drugs at the human 5-hydroxytryptamine(2c) receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299(1):83-89.

Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:241-7.

Rodríguez-Santiago B, Brunet A, Sobrino B, Serra-Juhé C, Flores R, Armengol L, Vilella E, Gabau E, Guitart M, Guillamat R, Martorell L, Valero J, Gutiérrez-Zotes A, Labad A, Carracedo A, Estivill X, Pérez-Jurado LA. Association of common copy number variants at the glutathione S-transferase genes and rare novel genomic changes with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2009. En prensa.

Roth BL, Sheffler DJ, Kroeze WK. Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. *Nat Rev Drug Discov*. 2004; 3(4):353-9.

Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005; 2(5):e141.

Saha S, Welham J, Chant D, McGrath J. Incidence of schizophrenia does not vary with economic status of the country: evidence from a systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2006;41(5):338-40.

Sanders-Bush E, Fentress H, Hazelwood L. Serotonin 5-HT₂ receptors: molecular and genomic diversity. *Mol Interv*. 2003;3(6):319-30.

Scarselli M, Novi F, Schallmach E, Lin R, Baragli A, Colzi A, Griffon N, Corsini GU, Sokoloff P, Levenson R, Vogel Z, Maggio R. D₂/D₃ dopamine receptor heterodimers exhibit unique functional properties. *J Biol Chem*. 2001;276(32):30308-14.

Schizophrenia and Mental Health Report, WHO 1998.

Segman RH, Ebstein RP, Heresco-Levy U, Gorfine M, Avnon M, Gur E et al. Schizophrenia, chronic hospitalization and the 5-HT_{2C} receptor gene. *Psychiatr Genet* 1997; 7(2):75-78.

Sernyak MJ, Rosenheck R. Clinicians' reasons for antipsychotic coprescribing. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(12):1597-600.

Sobrino B, Brion M, Carracedo A. SNPs in forensic genetics: a review on SNP typing methodologies. *Forensic Sci Int* 2005; 154(2-3):181-194.

Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med* 2001; 7(5):201-4.

Stahl SM, 2000. Psychosis and Schizophrenia. In: Stahl S.M. (Ed.), *Essential Psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications*. 2nd ed. Cambridge Univ. Press, Cambridge, pp.365-458.

Stip E. Novel antipsychotics: issues and controversies. Typicality of atypical antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25(2):137-53.

Strange PG. G-protein coupled receptors: conformations and states. *Biochem Pharmacol* 1999; 58(7):1081-1088.

Strasser HC, Lilyestrom J, Ashby ER, Honeycutt NA, Schretlen DJ, Pulver AE, Hopkins RO, Depaulo JR, Potash JB, Schweizer B, Yates KO, Kurian E, Barta PE, Pearlson GD. Hippocampal and ventricular volumes in psychotic and nonpsychotic bipolar patients compared with schizophrenia patients and community control subjects: a pilot study. *Biol Psychiatry*. 2005;57(6):633-9.

Sullivan PF. Schizophrenia genetics: the search for a hard lead. *Curr Opin Psychiatry*. 2008;21(2):157-60.

- Sun D, Phillips L, Velakoulis D, Yung A, McGorry PD, Wood SJ, van Erp TG, Thompson PM, Toga AW, Cannon TD, Pantelis C. Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in 'at risk' individuals. *Schizophr Res.* 2009;108(1-3):85-92.
- Sunderland T, Gur RE, Arnold SE. The use of biomarkers in the elderly: current and future challenges. *Biol Psychiatry* 2005; 58(4):272-6.
- Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "Just the Facts": what we know in 2008 part 1: overview. *Schizophr Res.* 2008a;100(1-3):4-19.
- Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. part 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res.* 2008b;102(1-3):1-18.
- Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" part 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res.* 2009;110(1-3):1-23.
- Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS Drugs* 2002; 16:23-45.
- Thara R. Twenty-year course of schizophrenia: the Madras Longitudinal Study. *Can J Psychiatry* 2004; 49(8):564-9.
- The International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature* 2003; 426 (6968): 789-796.
- Tsuang MT, Bar JL, Stone WS, Faraone SV. Gene-environment interactions in mental disorders. *World Psychiatry.* 2004;3(2):73-83.
- Umbricht D, Koller R, Schmid L, Skrabo A, Grübel C, Huber T, Stassen H. How specific are deficits in mismatch negativity generation to schizophrenia? *Biol Psychiatry.* 2003;53(12):1120-31.
- Van Oekelen D, Luyten WH, Leysen JE. 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors and their atypical regulation properties. *Life Sci.* 2003;72(22):2429-49.
- Villazón M, Enguix MJ, Tristán H, Honrubia MA, Brea J, Maayani S, Cadavid MI, Loza MI. Different pharmacological properties of two equipotent antagonists (clozapine and rauwolscine) for 5-HT_{2B} receptors in rat stomach fundus. *Biochem Pharmacol.* 2003;66(6):927-37.

Wagstaff A, Perry C. Clozapine: in prevention of suicide in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *CNS Drugs* 2003; 17(4):273-80.

Weiner DM, Burstein ES, Nash N, Croston GE, Currier EA, Vanover KE et al. 5-hydroxytryptamine_{2A} receptor inverse agonists as antipsychotics. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299(1):268-276.

Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year follow-up of a Dutch cohort. *Schizophr Bull* 1998; 24: 75–85.

World Health Organization (1992) *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Geneva: WHO

World Health Organization. *Mental Health Report 2001. Mental Health: New Understanding, New Hope*. World Health Organization, Geneva 2001.

Este discurso se leyó
el día 8 de julio de 2009