

Fármacos antipsicóticos

Silvia Herlyn; Delfina Lahitou

Bajo el nombre de “antipsicóticos” se agrupa un complejo conjunto de moléculas que poseen diversas propiedades dentro de las cuales se incluyen las propiedades antipsicóticas, si bien no son las únicas.

Estas drogas son capaces de disminuir o apagar los síntomas psicóticos positivos: alucinaciones, ideas delirantes, desorganización de la conducta y el lenguaje, etc.

También funcionan como estabilizadoras del ánimo, tienen incidencia sobre la manía, la hipomanía, la depresión. Además pueden producir sedación y pueden bajar la ansiedad. De este modo, puede cuestionarse la congruencia de su nombre con sus propiedades. Es por eso que en la actualidad se quieren establecer sistemas de nomenclatura para los psicofármacos basados en sus mecanismos de acción más que en sus efectos clínicos.

Se pueden diferenciar dos grandes grupos de antipsicóticos con fines pedagógicos: típicos o atípicos. Típicos son los de primera generación. Posteriormente fueron haciendo su aparición moléculas que mostraron diferencias sustanciales con aquellos y fueron bautizadas en consecuencia como atípicas. Las diferencias radican en el perfil farmacodinámico, la efectividad clínica y la producción de efectos colaterales.

Historia de los antipsicóticos

A principios de la década del 50 se produjo el descubrimiento en forma aleatoria y accidental del primer fármaco antipsicótico: la clorpromazina. Fue sintetizado como antihistamínico por la industria farmacéutica francesa y en 1950, Henri Laborit, cirujano francés, advirtió su efecto sedante en pacientes psicóticos. En 1952, Delay, Deniker y Harl lo probaron en el Hospital Sainte Anne de París, confirmando su utilidad sobre los síntomas psicóticos positivos. En efecto, describieron el efecto de sedación que producía en un caso de excitación maníaca. En 1955, Kline ensayó la reserpina en Nueva York. La reserpina, principio activo de la raíz de serpentaria, se empleaba en la India en el tratamiento de las enfermedades mentales.

Clorpromazina y reserpina son dos compuestos de fórmulas químicas diferentes con dos propiedades en común: efecto antipsicótico a nivel mental y efecto neuroléptico a nivel neurológico. Por este motivo, los antipsicóticos de primera generación o típicos también se denominaron neurolépticos. El éxito de los primeros antipsicóticos dio lugar al desarrollo de otras moléculas sintéticas que tuvieran propiedades similares. Así surgió el famoso haloperidol.

Pasados los años '80, advino la segunda generación de antipsicóticos. Comenzando con la risperidona que es una molécula de características peculiares porque tiene un funcionamiento como atípico en bajas dosis pero típico cuando la dosis se

incrementa. En verdad, no fue la risperidona el primer atípico. En el año 1958 ya se había sintetizado una molécula, la clozapina, que comenzó a utilizarse en la clínica en 1965. Tiene la particularidad de ejercer un efecto antipsicótico más limpio, despojado del efecto de neurolepsia característico de los antipsicóticos convencionales pero la clozapina conjuga una alta efectividad con un riesgo

indeseable: la posibilidad de producir una abrupta caída de los glóbulos blancos con la consiguiente inmunodeficiencia. Ese costoso riesgo no le había permitido desplazar a los típicos de su lugar como antipsicóticos de primera elección. Los siguientes atípicos sí lograron imponerse como la primera opción en el tratamiento.

Sistemas de neurotransmisión sobre los que actúan las moléculas antipsicóticas

Las moléculas antipsicóticas tienen quizás los más complejos mecanismos de acción. Particularmente, las atípicas. Se conocen en la actualidad diferentes sistemas de neurotransmisión involucrados:

- Dopamina
- Acetilcolina
- Serotonina
- Glutamato
- GABA

La acción de las moléculas farmacológicamente activas sobre los sistemas de neurotransmisión depende de:

- Los receptores que toca
- El tiempo de acción sobre los receptores
- El lugar en el que se localizan los receptores con los que contacta, es decir su vía de pertenencia
- Las interacciones entre las distintas vías o circuitos

Antipsicóticos típicos

Se los ha llamado también antipsicóticos convencionales o neurolepticos. El conocimiento de su mecanismo de acción posibilita entender sus efectos terapéuticos, y también los adversos. Los típicos son los que presentan los mecanismos de acción menos sofisticados dentro del grupo de los antipsicóticos. A pesar de que no son de primera elección en la actualidad, con fines didácticos se comenzará describiendo los típicos.

Básicamente funcionan como antagonistas de receptores dopaminérgicos, especialmente D2. El bloqueo D2 en la vía mesolímbica logra la meta deseada:

apaciguar la sintomatología psicótica positiva. Esta vía, como su nombre lo indica, va desde el mesencéfalo (en el tronco encefálico) hasta el sistema límbico. Todos los antipsicóticos usados hasta 2016 tienen como mecanismo cardinal el bloqueo de los receptores D2.

Vías dopaminérgicas:

1-. La **vía mesolímbica** es, efectivamente, la involucrada en la producción de síntomas psicóticos positivos. Pero también es la base del circuito del placer, está asociada con la recompensa. En el mismo sitio donde actúan suavizando los síntomas positivos, las moléculas pueden llevar de la mano la posible producción de un efecto secundario no buscado: anhedonia o disminución de la capacidad para experimentar placer.

Los receptores D2 no se circunscriben a la vía mesolímbica, tienen una distribución más amplia y están presentes en otras vías. Los antipsicóticos típicos pueden alcanzar esas otras vías y bloquearlos.

2-. La **vía mesocortical** se dirige desde el mesencéfalo hacia la corteza prefrontal. Esta vía adquiere particular relevancia porque se relaciona con las dimensiones de síntomas negativos de psicosis y síntomas cognitivos. La aparición de estos síntomas se le atribuye a una mengua de dopamina a nivel mesocortical. Exactamente lo contrario de lo que ocurre en la vía mesolímbica, donde la producción de síntomas positivos se desata por hiperdopaminergia. El antagonismo de los receptores D2 en la vía mesocortical empeora los síntomas negativos y cognitivos, o directamente podría producirlos: síndrome deficitario inducido por neurolepticos (NIDS).

3-. La **vía nigroestriada** va desde la sustancia nigra a los ganglios basales. Se trata de una vía subcortical que regula los movimientos involuntarios, el bloqueo D2 en ella puede producir un síndrome de enlentecimiento motor o ausencia de movimiento. Esto se conoce como neuroleptosis y le ha valido a la primera generación de antipsicóticos ser conocidos como neurolepticos. Consiste en un síndrome extrapiramidal (SEP). El SEP se expresa en forma de parkinsonismo (rigidez, temblor y acinesia), distonías agudas (espasmos musculares de lengua, cara y cuello) y acatisia (sensación de inquietud que obliga al paciente a moverse permanentemente). A largo plazo, se puede producir discinesia tardía (movimientos anormales involuntarios generalmente orofaciales o bucolinguales) rebeldes al tratamiento. La discinesia tardía es un efecto adverso temido porque puede ser irreversible. Se produce por un aumento en el número de receptores D2. El antagonismo D2 impide la unión de la dopamina a los receptores y produciría una regulación en alza del número de receptores D2. Se calcula que por año, el 5% de los pacientes tratados con antipsicóticos típicos desarrollan discinesia tardía. A los 5 años de tratamiento, una persona acumula un riesgo del 25% de hacer una discinesia. El cuadro puede revertir si se retira tempranamente la droga, ya que se

puede resetear el número de receptores. Después de un tiempo prolongado, se pierde la capacidad de resetear y aunque se suspenda el fármaco, la discinesia persiste. Los pacientes que presentan un cuadro de SEP al inicio del tratamiento son más sensibles a sufrir esta complicación, duplican el riesgo. También la sensibilidad se asocia a cierto genotipo de receptores D2. Los pacientes que estuvieron medicados durante 15 años o más con un típico y no hicieron discinesia, bajan absolutamente el riesgo de hacerla. Se presume que tienen muy bajo riesgo genético, probablemente relacionado con un genotipo protector en este sentido. Otra complicación rara pero potencialmente fatal posiblemente asociado al antagonismo D2 en la vía nigro – estriatal es el síndrome neuroléptico maligno. Cursa con una rigidez muscular extrema, fiebre alta, disregulación autonómica, coma y aún puede producir la muerte.

4-. En la vía **tuberoinfundibular**, que va del hipotálamo a la hipófisis posterior, el bloqueo de receptores D2 se asocia a desajustes hormonales. Produce aumento de la prolactina, que se traduce en amenorrea (ausencia de ciclos menstruales en la mujer) y galactorrea (secreción de leche por la glándula mamaria) en ambos sexos. Puede asociarse a osteopenia (disminución de la densidad ósea), especialmente en mujeres posmenopáusicas.

5-. La **vía talámica** es la más recientemente conocida de las vías dopaminérgicas. El tálamo es una estructura diencefálica, con un conjunto de núcleos que regulan los estímulos que alcanzan la corteza cerebral y se hacen conscientes. La vía dopaminérgica talámica se ha relacionado con la función de filtro sensorial, que es la capacidad del cerebro para filtrar la información sensorial irrelevante y permitir el procesamiento de información importante para la tarea en cuestión.

Se ha demostrado que la disfunción de la vía dopaminérgica talámica puede afectar la capacidad del cerebro para filtrar la información sensorial de manera adecuada. Por ejemplo, se ha encontrado que los pacientes con esquizofrenia tienen una menor capacidad para filtrar información sensorial irrelevante en comparación con los controles sanos. Se cree que esto sería una de las bases neurobiológicas para las interpretaciones paranoides que pueden tener algunos pacientes sobre estímulos reales.

Otros sistemas de neurotransmisión sobre los que actúan:

Los antipsicóticos típicos además de unirse a los receptores D2 en las diferentes vías señaladas, también tienen afinidad y pueden actuar como antagonistas de otros receptores relacionados con otros sistemas de neurotransmisión.

Antagonismo colinérgico M1. La unión a estos receptores llamados colinérgicos o muscarínicos desplaza a la acetilcolina, produciendo los llamados efectos anticolinérgicos: boca seca, visión borrosa, retención urinaria, constipación, embotamiento o “blunting” cognitivo. El bloqueo M1 se relaciona con una extensa

serie de efectos adversos pero también produce un beneficio. Éste consiste en atenuar los efectos extrapiramidales, debido a que su acción a este nivel favorece la acción de la dopamina. De hecho, cuando se utilizan antipsicóticos más incisivos (con débiles efectos sobre los receptores M1) se pueden coadministrar bloqueantes muscarínicos como el biperideno. Lamentablemente, la coadministración de agentes anticolinérgicos con antipsicóticos se ha relacionado más con la aparición de discinesias tardías.

Antagonismo adrenérgico α_1 . Puede causar mareo, disminución de la tensión arterial y disfunciones sexuales.

Antagonismo sobre receptores histamínicos H1. Puede producir sedación y aumento de peso.

La sensibilidad a los efectos adversos extrapiramidales o anticolinérgicos o adrenérgicos tiene una gran variabilidad interpersonal. Algunos pacientes reciben altas dosis sin presentar efectos indeseables y otros pueden hacerlos con dosis mínimas. Que un fármaco pueda producir estos efectos no quiere decir que inevitablemente se presenten en todos los pacientes que están tratados con ellos. La aparición de efectos adversos debilita la adherencia al tratamiento.

Cada droga antipsicótica tiene distinta afinidad por cada uno de los receptores con los que es capaz de actuar. A mayor afinidad por D2, efecto más incisivo sobre los síntomas psicóticos y mayor incidencia de SEP. A mayor afinidad por M1y H1, efecto más sedativo y menor aparición de SEP. Haloperidol sería ejemplo del primer caso: incisivo. Levomepromacina, del segundo: sedativo. Entre ambos, como droga de transición, se ubica la tioridacina: buena opción antes del robustecimiento del rubro de los atípicos para los pacientes que sufrían SEP. Su inconveniente fundamental radica en su rango terapéutico relativamente bajo, dado por la posibilidad de producir alteraciones cardíacas por encima de 800 mg. Es el antipsicótico con mayor riesgo a nivel cardíaco.

Tabla: Antipsicóticos típicos

Incisivos	De transición	Sedativos
Haloperidol	Tioridazina	Levomepromazina
Trifluoperazina		Clorpromazina
Zuclopentixol		

Antipsicóticos atípicos

Se llaman atípicos aquellos antipsicóticos que se apartan de las características esperables de los convencionales. Constituyen la segunda generación de antipsicóticos, ya que aparecieron después de una molécula muy particular: la clozapina.

Con una eficacia antipsicótica aproximadamente similar a la de los típicos, se diferencian por presentar menor incidencia de SEP y de hiperprolactinemia, desde el punto de vista clínico.

A nivel farmacodinámico, la gran mayoría son antagonistas D2 igual que los convencionales. Pero agregan algunas nuevas afinidades respecto de otros receptores que complejizan la comprensión de los mecanismos de acción. Según su afinidad y actividad intrínseca, pueden **actuar sobre los receptores serotoninérgicos 5HT2A o 5HT1A** o bien tener comportamiento de **agonistas parciales de los receptores D2**.

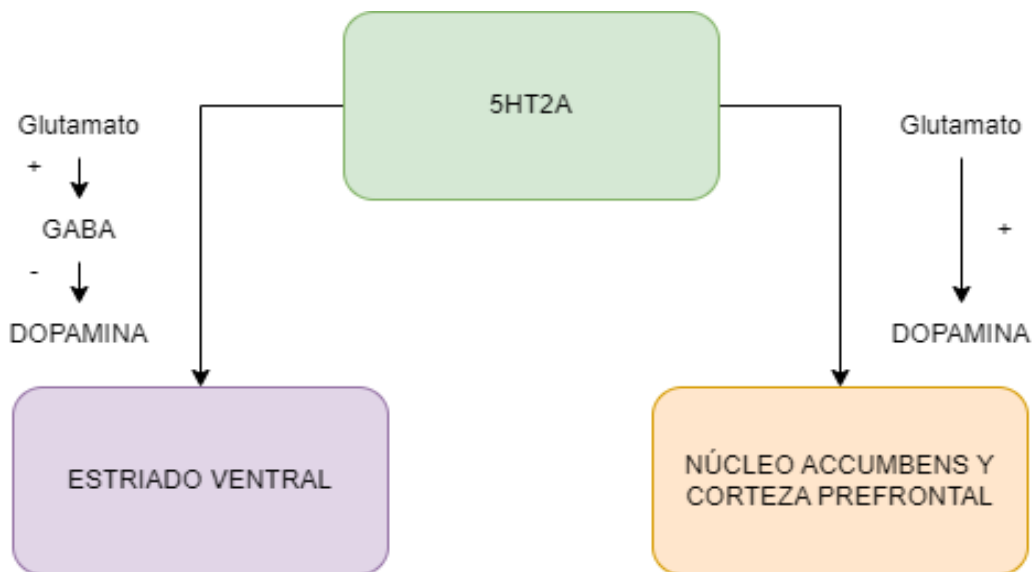
Receptores 5HT-2A

El toque sobre los receptores 5HT2A es una de las claves para comprender la atipicidad. Todos los receptores 5HT2A son postsinápticos y son un subtipo de receptor de serotonina que se encuentra en varias regiones del cerebro, incluyendo la corteza prefrontal y la corteza visual. Se ha sugerido que la actividad aumentada de los receptores 5HT2A puede contribuir a los síntomas positivos de la esquizofrenia, como alucinaciones y delirios.

Los antipsicóticos atípicos, por otro lado, se caracterizan por su capacidad para actuar sobre múltiples sistemas de neurotransmisores, incluyendo la serotonina y la dopamina. El antagonismo de los receptores 5HT2A se considera uno de los efectos beneficiosos de los antipsicóticos atípicos, ya que puede reducir los síntomas positivos de la esquizofrenia y mejorar el estado de ánimo y la cognición en algunos pacientes.

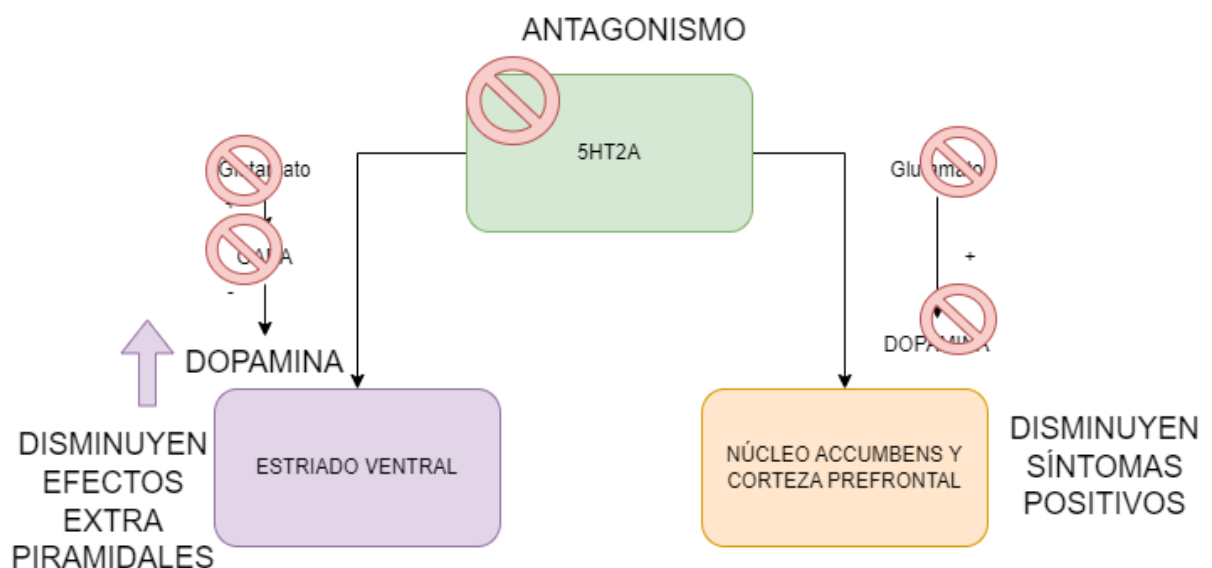
1.-La unión de la serotonina al receptor 5HT2A a nivel de la corteza es de naturaleza excitatoria porque estimula a las neuronas glutamatérgicas. El glutamato es el neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central por excelencia, encargado de su “encendido”. A su vez, el glutamato regula la liberación de dopamina corriente abajo.

2.- Cambiando de escenario, en el cuerpo estriado, entre las neuronas glutamatérgicas y las dopaminérgicas hay pequeñas interneuronas GABA. Las interneuronas GABA actúan como “frenos” en la liberación de dopamina.

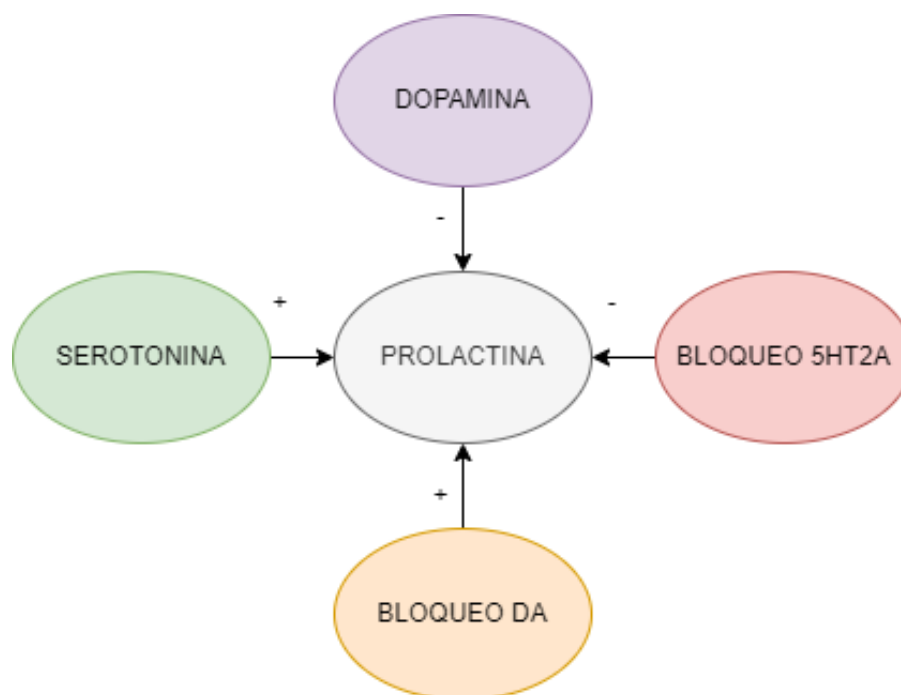


De esta forma, comprenderemos que el accionar de los receptores de serotonina 5HT-2A es opuesto en diferentes áreas del cerebro, explicando cómo el antagonismo del mismo puede producir efectos diferentes en cuanto al alza o la baja de dopamina.

Cuando se produce un antagonismo (o agonismo inverso) de los receptores 5HT2A dejarían de estimular a las neuronas glutamatérgicas, que por un lado dejarían de estimular a la dopamina en la corteza prefrontal y núcleo accumbens (disminuyendo así los síntomas psicóticos positivos) y por el otro lado, liberarían a la dopamina del estriado ventral de su inhibición por las interneuronas GABAérgicas, mejorando los síntomas extrapiramidales. El baño de dopamina sobre el estriado es exactamente la situación inversa al agotamiento de dopamina propio del parkinsonismo.



3.-En la vía túbero – infundibular, vinculada a la producción de prolactina (PRL) ocurre que la dopamina y la serotonina se regulan recíprocamente. La dopamina tiene efecto inhibitorio sobre la secreción de la hormona PRL. Contrariamente, la serotonina la estimula. Los antipsicóticos típicos, al bloquear a los receptores dopaminérgicos, lógicamente favorecen la hiperprolactinemia. Pero los atípicos, produciendo un doble bloqueo D2 – 5HT2A reducen el riesgo de hiperprolactinemia. El efecto de balanza que se pone en juego entre los dos neurotransmisores puede oscilar para los diferentes antipsicóticos e incluso en algunos casos puede ocurrir que no se anule el aumento de prolactina.



El bloqueo 5HT2A, en conclusión, está ligado a la atipicidad con la reducción del SEP y de la hiperprolactinemia que suelen producir los antipsicóticos convencionales.

Aquellos antipsicóticos que presentan potencial de bloqueo 5HT2A tienen un doble mecanismo de acción antipsicótico: **el bloqueo D2 en el accumbens y además disminuye la liberación de DA en la misma vía.**

Antes de continuar en el estudio de los otros mecanismos por los cuales los antipsicóticos atípicos parecen diferenciarse tanto de sus antecesores, haremos una pequeña pausa para hablar de una molécula nueva que ya hemos anticipado. En años recientes, el desarrollo de una molécula que tiene la capacidad de ser **agonista inversa de los receptores 5HT-2A** ha llevado a la aprobación en el año 2016 de la primera molécula antipsicótica que no tiene como mecanismo de acción el antagonismo (ni siquiera parcial) de los receptores dopaminérgicos. Esto resulta revolucionario en el estudio de estas moléculas y hablaremos de ella (la

pimavanserina) más adelante al adentrarnos en las características de cada una de las moléculas.

Sin embargo, se deben contemplar otras dos cuestiones relacionadas con la atipicidad:

1-. Por un lado, fruto del balance entre el bloqueo de los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos, la existencia de una “ventana” de atipicidad. Habría una “ventana” entre la dosis antipsicótica y la dosis por encima de la cual aparecen el SEP y/o la hiperprolactinemia. El balance depende de la cantidad o porcentaje de receptores bloqueados de uno y otro tipo D2 y 5HT2A. La atipicidad se relaciona con una afinidad mayor por 5HT2A que por D2. Por encima de esa “ventana”, es decir, cuando aumenta la saturación de receptores D2 bloqueados, la atipicidad se pierde (como le ocurre a la Risperidona).

2-. Por otro lado, algunas moléculas antipsicóticas no gozan de las características de atipicidad tanto por su unión a 5HT2A sino que se las deben a su unión con otros receptores como el 5HT1A o al agonismo parcial sobre D2.

Todos los antipsicóticos atípicos difieren en su afinidad por distintos receptores del sistema nervioso central y en la potencia sobre diferentes acciones. Teniendo en cuenta similitudes y diferencias se pueden agrupar en distintas categorías. Stephen Stahl los divide en “PINAS”, “DONAS”, “PIP” y “RIP”. Estudia las propiedades farmacodinámicas de cada droga en forma de hileras donde se ubican las distintas afinidades de cada droga por cada receptor en un ranking. Para comprender las acciones, se ubica en posición central y como referente la pareja droga – D2. Hacia la izquierda se ubican todos los otros receptores por los cuales la droga tiene mayor apetencia aún, en un orden creciente. Hacia la derecha, las uniones con afinidad más débil, en orden decreciente.

PINAS

.....	5HT2A				D2 ♪				
-------	-------	-------	-------	-------	------	-------	-------	-------	-------

DONAS

.....			5HT2A		D2 ♪				
-------	-------	-------	-------	-------	------	-------	-------	-------	-------

PIP y RIP

.....					D2 ♪		5HT2A		
-------	-------	-------	-------	-------	------	-------	-------	-------	-------

Las “PINAS” y las “DONAS” tienen, como buenas moléculas atípicas, mayor afinidad por los receptores 5HT2A que por D2. Sin embargo, con los “PIP” y el “RIP” ocurre lo contrario. Su afinidad por 5HT2A es débil. Esto implica que su atipicidad depende de otras características y es que son afines al receptor 5HT1A y agonistas parciales de D2.

Agonismo parcial dopaminérgico

Algunos antipsicóticos como el aripiprazol, brexpiprazol o cariprazina, resultan interesantes por su propiedad de ser agonista parcial de los receptores dopaminérgicos, regulando por este mecanismo las concentraciones de neurotransmisores cerebrales. Puede **bloquear o estimular estos receptores según los niveles de dopamina disponibles**, de modo que su acción en distintas localizaciones cerebrales puede diferir en un mismo caso. Tiende a equilibrar las concentraciones, de modo que cuando hay una cantidad excesiva mitiga su acción tomando el perfil antagonista y cuando encuentra pobreza del neurotransmisor toma su propio rol, es decir, funciona como agonista. Actuaría como antagonista en las vías vinculadas a los síntomas positivos de psicosis (frente a altas concentraciones de dopamina endógena) y como agonista en las correspondientes a la sintomatología negativa. El perfil de efectos adversos lo favorece, en tanto tendría menos chance de ocasionar el SEP que los antipsicóticos de primera generación al no producir generalmente el bloqueo de los receptores dopaminérgicos de la vía nigroestriatal. Las moléculas agonistas parciales, no sólo tienen este mecanismo, sino que es muy común que además presenten efectos sobre los receptores **5HT-1A**.

Receptores 5HT-1A

El agonismo parcial 5HT1A ha demostrado ser un mecanismo efectivo para reducir el SEP, proporcionándole características de atipicidad a una molécula antipsicótica. Desde luego, es entonces importante comprender cuáles son las vías involucradas en la regulación de la liberación de DA en el estriado. Existen dos localizaciones primordiales para estos receptores que explicarían tal efecto en el hombre: la corteza prefrontal (receptores 5HT1A postsinápticos) y los núcleos del rafe en el tronco del encéfalo (receptores 5HT1A presinápticos).

Antes de adentrarnos en los mecanismos de acción moleculares, cabe aclarar que, a diferencia de los dos mecanismos anteriormente mencionados, la regulación de estos receptores de serotonina **no explican o agregan al mecanismo antipsicótico de la molécula**. Por el contrario, sí ayudan a entender por qué estos fármacos tienen menos incidencia de SEP con respecto a sus antecesores típicos.

Se ha demostrado que la estimulación de receptores postsinápticos 5HT1A en la corteza prefrontal es capaz de aumentar la liberación de DA en el estriado mediante una vía glutamatérgica que se comunica con una interneurona GABAérgica. **El resultado final es “desinhibir” a las neuronas dopaminérgicas estriatales.**

A nivel **presináptico**, los receptores 5HT1A actúa como un autorreceptor. En la región de los núcleos del rafe existen extensas comunicaciones (dendrodendríticas y dendrosomáticas) que facilitan la conexión entre las neuronas. Los receptores 5HT1A se ubican en los somas neuronales y al ser estimulados por la serotonina disminuyen la liberación de la serotonina (autorregulación negativa) que se dirige desde el rafe a la sustancia nigra y el cuerpo estriado. Habrá que tener en cuenta que a nivel de los ganglios de la base la serotonina ejerce un efecto potenciador de la liberación de DA, por lo que el exceso de serotonina estimulando los receptores presinápticos 5HT1A y frenando su liberación resultaría en la aparición de SEP. Por eso se concluye que las moléculas antipsicóticas con agonismo parcial sobre los receptores 5HT1A actuarían como antagonistas ante el exceso de serotonina en los núcleos del rafe, permitiendo la liberación de serotonina, y en consecuencia de dopamina, evitando de este modo el SEP.

5HT1A (pre) en contexto de $\uparrow 5HT \rightarrow \downarrow 5HT \rightarrow \downarrow DA$
Antipsicótico U 5HT1A (pre) en contexto de $\uparrow 5HT \rightarrow \uparrow 5HT \rightarrow \uparrow DA$

Si bien son muchas las moléculas antipsicóticas que tienen función de agonistas parciales 5HT1A, las más importantes son los 2 PIPs y el RIP: aripiprazol, brexpiprazol y cariprazina. La afinidad por D2 y 5HT1A son muy parecidas para los tres. La ligadura con D2 es un poco mayor que para 5HT1A en el caso de aripiprazol y cariprazina. Para brexpiprazol, la afinidad por 5HT1A supera ligeramente la afinidad por D2.

ARIPIPAZOL

.....				D2 ♪	5HT1A			5HT2A	
-------	-------	-------	-------	------	-------	-------	-------	-------	-------

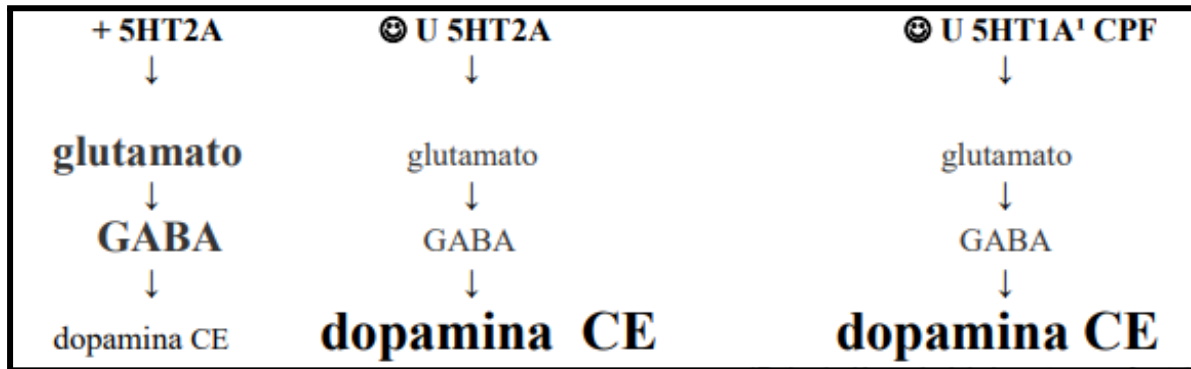
BREXPIPAZOL

.....				5HT1A	D2 ♪			5HT2A	
-------	-------	-------	-------	-------	------	-------	-------	-------	-------

Algunas PINAS y DONAS tienen también la capacidad de unirse al receptor 5HT1A. Comparando con la afinidad por D2:
Tienen mayor afinidad por 5HT1A: CLOZAPINA y QUETIAPINA.

La afinidad es menor hacia 5HT1A: LURASIDONA, ILOPERIDONA y ZIPRASIDONA. En el caso de LURASIDONA, la afinidad por 5HT1A es casi igual que por D2.

Esto es similar al concepto de “ventana de atipicidad” que fue mencionado previamente para el receptor 5HT-2A.



El aumento de dopamina en el cuerpo estriado y la disminución del SEP se vinculan con el antagonismo 5HT2A en el caso de las PINAS y las DONAS; es decir, el retiro del freno sobre la liberación de la dopamina. En el caso de los PIP y del RIP, se vincula con la acción de acelerar la liberación de dopamina por el agonismo parcial 5HT1A. Estas dos acciones no son excluyentes ni exclusivas, pueden ser aditivas.

La afinidad por 5HT1A también se ha asociado con ciertos antidepresivos como vilazodona, bupiriona y vortioxetina. Sería un mecanismo que podría explicar la acción antidepresiva de algunos antipsicóticos, sobre todo QUETIAPINA y ARIPIPRAZOL. El efecto antidepresivo puede estar asociado al “baño” de dopamina y noradrenalina que recibiría la CPF o al aumento de la concentración de serotonina, que potencia el efecto IRSS.

Otras dimensiones de los llamados “antipsicóticos”

Son muchos los receptores sobre los que pueden tener incidencia las singulares moléculas antipsicóticas. Se hará referencia a estas interacciones con la idea de facilitar la comprensión de las distintas acciones sobre diferentes dimensiones y para cotejar puntos de coincidencia y de diferencia entre las moléculas incluso de distintos grupos de psicofármacos, entre los que se pueden evidenciar en ciertos casos confluencias que desdibujan las barreras divisorias entre los clásicos grandes grupos de psicofármacos.

El bloqueo sobre los autorreceptores serotoninérgicos 5HT18D que es una de las propiedades del antidepresivo vortioxetina, también puede producirse por iloperidona, ziprasidona y asenapina. Ellas tendrían mayor afinidad por 5HT18D aún

que por D2. Otros antipsicóticos también tienen cierta afinidad aunque más débil (olanzapina, quetiapina, aripiprazol).

Los receptores 5HT_{2C} se caracterizan por ser importantes moduladores en la liberación de DA y NA. El agonismo sobre los receptores 5HT_{2C} ha demostrado una importante reducción de DA en la vía mesolímbica, lo que convertiría a las moléculas que posean esta característica en un potencial antipsicótico. La reducción de DA además ha demostrado ser mucho menor en la vía nigroestriada. Esta selectividad convierte al agonismo 5HT_{2C} en una estrategia prometedora para su uso como antipsicótico sin producción de SEP. Estos receptores no sólo modulan la liberación de DA a nivel límbico y estriatal, sino que también inhibirían la liberación de DA y NA en la corteza prefrontal. De hecho, algunos antipsicóticos atípicos tienen la capacidad de bloquear estos receptores, bañando la corteza prefrontal con DA y NA. De esta forma estos antipsicóticos, en especial las “pinas” como olanzapina, quetiapina o asenapina, tendrían efectos pro-cognitivos y antidepressivos. Varios antidepressivos conocidos también son antagonistas 5HT_{2C} (desde algunos antidepressivos tricíclicos, algunos ISRS como la fluoxetina, hasta la mirtazapina y la agomelatina). En el tratamiento de la depresión resistente y de la bipolar pueden combinarse estas “pinas” con fluoxetina para **potenciar el efecto antidepressivo**.

El antagonismo de los receptores 5HT₃ es cualidad de varios antidepressivos, como mirtazapina y vortioxetina. Dentro de los antipsicóticos, solamente la clozapina tiene una fuerte afinidad por 5HT₃. La ligadura de los otros antipsicóticos a este receptor es muy débil. Son receptores postsinápticos que regulan a las interneuronas gabaérgicas en distintas áreas del cerebro por lo cual tienen a su vez incidencia sobre numerosos neurotransmisores, como la propia serotonina, acetilcolina, noradrenalina, dopamina e histamina.

La propiedad bloqueadora de 5HT₆ puede regular la liberación de acetilcolina y los **procesos cognitivos**. Algunos antipsicóticos son potentes antagonistas 5HT₆: clozapina, olanzapina, asenapina.

El bloqueo 5HT₇ se relaciona con **propiedades antidepressivas y reguladoras del ritmo circadiano**. Varias “PINAS” y “DONAS” son antagonistas del receptor. En el caso de clozapina, quetiapina y asenapina su afinidad por 5HT₇ supera a la afinidad por D2. Para risperidona, paliperidona y lurasidona ocurre lo mismo. Los otros antipsicóticos tienen una atracción más débil por estos receptores. Quetiapina conjuga varios mecanismos que contribuyen al efecto antidepressivo: antagonismo 5HT₇ + IRSS + IRNS + inhibición NET + antagonismo 5HT_{2C} + agonismo parcial 5HT_{1A}. Otros antipsicóticos probablemente también podrían tener utilidad en la mejoría de la depresión unipolar. Son objeto de estudio en ese sentido lurasidona, aripiprazol y brexpiprazol.

PINAS	DONAS	PIP	RIP	Otros
Clozapina	Risperidona	Aripiprazol	Cariprazina	Pimavanserina
Olanzapina	Paliperidona	Brexiprazol		
Quetiapina	Ziprasidona			
Asenapina	Iloperidona			
Zotepina	Lurasidona			

Características de las moléculas antipsicóticas

PINAS

Clozapina

Considerada el prototipo de antipsicótico atípico. El carácter de atipicidad se lo da el antagonismo doble 5HT₂ - D₂. Sin embargo, posee uno de los más complejos perfiles farmacodinámicos. Es altamente efectiva y puede lograr un efecto antipsicótico en casos donde otras moléculas antipsicóticas no tienen respuesta. Por eso se la emplea en el tratamiento de la esquizofrenia resistente. Puede alcanzar la acción antipsicótica con un bloqueo de los receptores D₂ inferior al 60%, que se considera el mínimo necesario para que las drogas tengan eficacia. El problema principal que plantea la clozapina es la posibilidad de producir agranulocitosis (caída de los glóbulos blancos) en el 1 – 3% de los casos, generalmente dentro de las primeras 18 semanas de tratamiento. Como esta caída puede ser abrupta implica un importante riesgo para la salud. Siendo el primer antipsicótico atípico conocido, su uso se vio limitado por esta circunstancia y no se constituyó en una droga de primera elección, sino que se recurre a ella ante el fracaso de los antipsicóticos convencionales. Requiere un recuento de los glóbulos blancos que se realiza a través de hemogramas periódicos (semanales al inicio y mensuales después). Se ha descrito para la clozapina un efecto de “despertar” en algunos pacientes con esquizofrenia. Se refiere a la posibilidad de retorno a un nivel de funcionamiento cognitivo, interpersonal y conativo semejante al anterior a la enfermedad. Esta situación suscita la expectativa de que el tratamiento de la esquizofrenia pueda en el futuro alcanzar tal remisión en todos los casos. Otros antipsicóticos atípicos también pueden producir ese efecto de “despertar”. Se han realizado estudios con la clozapina donde se documentó una disminución del riesgo suicida en la esquizofrenia.

La clozapina, con su vasto perfil farmacodinámico, también es cumplidora en el tratamiento de la bipolaridad.

Ese vasto perfil parece asociarse a su mayor eficacia, pero también va ligado a mayores efectos colaterales. Además de la agranulocitosis, que es el principal

efecto a contemplar y monitorear, puede ser muy sedativa, producir una excesiva sialorrea (aumento de producción de saliva), miocarditis y alto riesgo cardiometabólico. También puede bajar el umbral para las convulsiones.

Olanzapina

La olanzapina es muy parecida por su estructura química a la clozapina. Es altamente efectiva y mantiene sus cualidades de atípica aún en dosis altas. Se trata de una droga con un amplio perfil farmacológico, con afinidad elevada por los receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos. Se caracteriza por poseer una mayor afinidad por los HT2 que por los D2 y una marcada selectividad por la actividad mesolímbica en relación con la actividad estriada, conforme a su patrón atípico. También tiene efectividad sobre los cuadros afectivos como la bipolaridad y la depresión resistente. Si bien es una molécula que produce sedación, ésta suele ser menor que la producida por clozapina.

El más común de los efectos adversos es el aumento de peso. Se ubica entre los antipsicóticos que tienen mayor potencial de producir afectación cardio – metabólico. Por lo tanto, se debe realizar el monitoreo correspondiente pero otro problema fundamental vinculado al uso de la olanzapina que se debe chequear es la elevación de las enzimas hepáticas. El hígado es sensible a su acción y puede dañarse, a veces severamente.

Se debe tener en cuenta que puede bajar el umbral convulsivo. Esto es importante en pacientes con historia de convulsiones o con procesos que predisponen a la emergencia de convulsiones como la demencia tipo Alzheimer. Puede alterar la capacidad de regular la temperatura corporal. Algunas veces se registra fiebre. Otros efectos posibles son: somnolencia, sensación de mareo, estreñimiento, boca seca, rinitis, faringitis. Taquicardia sinusal reversible. Su potencial de dependencia o abuso es prácticamente cero.

La olanzapina puede estar disponible en forma de disolución oral e inyectable para utilizar en situaciones de crisis.

Quetiapina

La quetiapina es también similar a la clozapina en tanto bloquea los receptores 5HT2A – D2 plasmando en la clínica sus virtudes atípicas. Pero tiene una farmacodinamia muy particular, que le otorga capacidad para incidir en distintas dimensiones sintomáticas. Es una molécula dúctil, cuyo perfil varía según la dosis y queda definido no sólo por las acciones de la propia quetiapina, sino también por su metabolito, la norquetiapina. La norquetiapina contribuye notablemente a las robustas acciones antidepresivas.

Las acciones de la quetiapina son diferentes según las distintas formulaciones y las dosis. Existe una formulación de liberación inmediata y otra de liberación extendida. La de liberación inmediata despliega un efecto sedativo e hipnótico

pero la de liberación extendida es mejor para garantizar el efecto antipsicótico. Con respecto a las dosis, en dosis bajas funciona como una molécula con propiedades sedativas e hipnóticas. Predomina la unión con los receptores H1. En dosis moderadas, aparece la sorprendente acción antidepresiva de quetiapina, tanto en las depresiones bipolares como en las unipolares. La sorpresa está ligada a las habilidades farmacodinámicas de la norquetiapina. La norquetiapina inhibe la recaptación de noradrenalina y es antagonista de 5HT_{2C}, ambos mecanismos compartidos con moléculas antidepresivas conocidas. Ni el bloqueo 5HT_{2A} – D₂ de la quetiapina ni tampoco el bloqueo H1 permitirían comprender estas acciones. La misma quetiapina presenta agonismo parcial 5HT_{1A}, antagonismo 5HT₇, α ₂ y 5HT₁₈. Todos ellos asociados con efectos antidepresivos.

Con dosis altas, además del bloqueo H1 y 5HT_{2A} alcanza el porcentaje de unión a D₂ requerido para tener función antipsicótica.

Se postula que podría ser el antipsicótico de elección para los síntomas psicóticos en la enfermedad de Parkinson por ser una molécula “muy” atípica. Tiene acción antipsicótica en altas dosis sin producir SEP ni hiperprolactinemia.

Figura entre los antipsicóticos con riesgo metabólico moderado/alto. Entre los posibles efectos adversos se pueden mencionar hipotensión, taquicardia, somnolencia, sensación de vértigo, jaqueca, dolor abdominal, fiebre, rinitis, dolor de oído, movilización de enzimas hepáticas, aumento de peso.

Asenapina

La asenapina es uno de los antipsicóticos atípicos más nuevos. Se utiliza en el tratamiento de la esquizofrenia y de la bipolaridad, como monoterapia o asociada al litio o divalproato porque se han comprobado sus efectos antipsicóticos y antimaniacos. Tiene la singularidad de parecerse a la molécula antidepresiva mirtazapina, lo que hace presumir un posible efecto antidepresivo. El potencial aumento de catecolaminas en la corteza prefrontal por diversos mecanismos tendería a producir mejoría cognitiva y de los síntomas depresivos.

Es una droga muy efectiva y si bien puede producir efectos adversos similares a los de olanzapina, lo hace con menor intensidad o incidencia. Se ubica dentro del grupo de nuevas moléculas con las que se ha logrado bajar el potencial de afectación cardiovascular de los antipsicóticos atípicos.

Se administra por vía sublingual exclusivamente para evitar su muy importante efecto de primer paso hepático. Ese alto secuestro de asenapina por el hígado si se administra por vía oral, disminuye notoriamente su biodisponibilidad.

Zotepina

Es un antagonista 5HT_{2A} – D₂ y también es un inhibidor potente de la recaptación de noradrenalina. Esta particularidad lo hace capaz de mejorar la sintomatología depresiva en los cuadros psicóticos. Actúa sobre los síntomas positivos y negativos de las esquizofrenias. A partir de la droga madre se obtiene un metabolito que

conserva su actividad sobre los receptores dopaminérgicos. Los efectos adversos más comunes son: somnolencia, astenia, ansiedad, insomnio, aumento de peso. Se debe tener cuidado con el riesgo de convulsiones a dosis

más altas. Baja incidencia de SEP. La acción sobre la prolactina depende de la dosis. Puede producir constipación, sequedad de boca.

DONAS

Las “DONAS” tienen diferente estructura química y distinto perfil de acciones que las “PINAS”.

Risperidona

La risperidona comenzó a utilizarse como atípico en los años ´80 y marcó un punto de inflexión en el tratamiento con antipsicóticos. Si bien, ya existía otro atípico, la clozapina, que no se utiliza como antipsicótico de primera línea porque puede producir en algunos pacientes un cuadro de agranulocitosis. Sin embargo, la risperidona tiene la particularidad de cumplir con el perfil atípico en dosis bajas mientras que al aumentar la dosis del fármaco su comportamiento es semejante al de los antipsicóticos típicos, por lo cual se ha cuestionado si es un verdadero atípico. Presenta un riesgo cardio – vascular moderado.

Utilizada en el tratamiento de la esquizofrenia, suele prescribirse en la agitación asociada con demencia, el autismo si se presentan conductas de auto o heteroagresión, el trastorno bipolar. Existen formas de administración de depósito, que se prescriben en pacientes con baja adherencia al tratamiento.

Paliperidona

Es el metabolito activo de la risperidona o 9 hidroxirisperidona. Su farmacodinamia es similar a la de la droga madre, risperidona. Básicamente antagonista de ambos receptores 5HT_{2A} – D₂. Pero difiere de la risperidona en su farmacocinética por dos motivos. Uno de ellos es que la paliperidona no sufre metabolismo hepático y su eliminación depende absolutamente del riñón, presentando pocas interacciones medicamentosas. El otro motivo de distinción es la forma de administración de liberación prolongada. De este modo, evita las fluctuaciones en los niveles plasmáticos que pueden observarse con risperidona, relacionados con una rápida absorción y pico plasmático seguido de una más pronta caída de la droga en sangre. Esas fluctuaciones y los riesgos de sedación e hipotensión ortostática determinan que especialmente en niños y ancianos se deba dividir en dos dosis diarias.

Paliperidona puede producir, al igual que la risperidona, aumento de peso, insulino – resistencia, riesgo de diabetes e hiperprolactinemia.

Las dosis de risperidona y de paliperidona no son equivalentes. Se requieren dosis más altas de paliperidona para obtener el mismo efecto.

Ziprasidona

La ziprasidona es distinguida por no producir aumento de peso dado su moderado antagonismo 5HT_{2C} y H₁. Es baja su asociación con posibles dislipidemias o resistencia a la insulina. Suele utilizarse como droga de cambio cuando un paciente ha sido medicado con atípicos que le impusieron un síndrome metabólico como efecto colateral. El switch con ziprasidona posibilita revertir esos efectos indeseables.

Teniendo en cuenta su vida media corta, requiere ser administrada en dos dosis diarias. Administrada con los alimentos, su absorción aumenta en un 100%. El volumen de la ingesta de alimentos se relaciona con su absorción y con su eficacia. Tiene escaso potencial para inhibir al sistema del citocromo P450. Esto limita notoriamente la producción de interacciones con otras drogas. Puede causar como efectos adversos más comunes somnolencia y mareo. Si bien cuando comenzó a usarse se planteó el problema del potencial aumento del intervalo QT en el electrocardiograma, no implica un riesgo en la producción de arritmias mayor que el de otros antipsicóticos típicos o atípicos. Es más, el alargamiento del QT con ziprasidona no sería dosis dependiente. Habría que tener precauciones con aquellos pacientes añosos, con afecciones cardíacas, medicados con drogas que puedan interactuar o con antecedentes familiares de síncope.

Su perfil farmacodinámico particular sugiere cualidades interesantes para tratar la ansiedad y la depresión asociadas a la sintomatología psicótica. Al antagonismo 5HT_{2A} – D₂ se le suman el antagonismo 5HT_{2C}, 5HT₇, 5HT_{1B/D} y la inhibición de recaptación de serotonina y noradrenalina, que le conferirían su aspecto antidepressivo.

Iloperidona

Iloperidona y quetiapina son los antipsicóticos con la más baja probabilidad de producir SEP o acatisia, junto con clozapina. Se agrupa por su estructura química con los otros atípicos cuyos nombres tienen la misma terminación: risperidona, ziprasidona, paliperidona. Pero iloperidona no es un metabolito activo de ninguna de ellas. Bloquea como cualquier atípico los receptores D₂ y 5HT₂, pero iloperidona tiene un sello propio, que es el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D₃ y además una afinidad muy fuerte por el receptor noradrenérgico α_1 por lo cual puede producir taquicardia o hipotensión ortostática (con más probabilidad que otros antipsicóticos). Se debe tener cuidado en pacientes mayores o frágiles desde el aspecto cardiovascular. Su titulación es lenta, por lo cual se restringe su uso en situaciones de emergencia. Puede ser elegida como molécula de cambio si un paciente hace un síndrome metabólico con otro atípico. Podría ofrecer según su perfil farmacodinámico beneficios en las pesadillas del TEPT debido al bloqueo α_1 .

El moderado antagonismo α_2 , 5HT1B/D, 5HT7 y el agonismo parcial 5HT1A también cuentan entre sus propiedades e hipotéticamente podrían tener incidencia sobre la mejoría de la sintomatología antidepresiva.

Lurasidona

Lurasidona es una molécula utilizada en el tratamiento de la esquizofrenia y del trastorno bipolar particularmente interesante en el tratamiento de la depresión bipolar y aún los episodios mixtos. En estudios que comparan lurasidona con placebo y con olanzapina, ha demostrado tener tanta eficacia como olanzapina, pero el aumento de peso y la capacidad de producir un síndrome metabólico son bastante menores. Puede emplearse una dosis antipsicótica desde el comienzo del tratamiento ya que produce poca o ninguna sedación, sobre todo si se toma por la noche. Al igual que la ziprasidona, requiere ser administrada con alimentos cuyas calorías no sean menores de 500 para facilitar su absorción y asegurar su efectividad. No alarga el intervalo QT.

Tiene la capacidad de actuar como antagonista de los receptores 5HT2A y D2, como la mayoría de los atípicos. Dentro de su perfil farmacodinámico posee alta afinidad por los receptores 5HT7 y 5 HT2A; moderada afinidad por 5HT1A y α_2 y afinidad mínima por H1 y M1.

Su robusta acción antidepresiva podría ser explicada mediante el bloqueo de los receptores 5HT7. Dichos receptores se localizan en neuronas gabaérgicas ubicadas en:

El tronco del encéfalo en torno al rafe. La estimulación de los receptores a este nivel aumenta la liberación de GABA que a su vez inhibe la liberación de serotonina actuando como una suerte de feedback negativo. El bloqueo de los receptores a dicho nivel evita la inhibición del GABA sobre otras neuronas, proporcionándole al rafe libertad para bañar en serotonina diversas estructuras encefálicas.

La corteza prefrontal. A este nivel los receptores promueven la liberación de GABA nuevamente, por lo que su bloqueo provoca desinhibición de muchas neuronas piramidales corticales, que en ciertas regiones de la corteza liberan glutamato propiciando acciones pro-cognitivas, antidepresivas y de sincronización con el ritmo circadiano.

Si bien los estudios de estos efectos han quedado un tanto inconclusos en el ser humano, la hipótesis de que sea el bloqueo 5HT7 el responsable de la actividad antidepresiva de la lurasidona es bastante prometedora.

Su levísima unión a H1 y M1 explica la falta de sedación.

PIP

Aripiprazol

El aripiprazol es una molécula agonista parcial de los receptores dopaminérgicos, permitiéndose así modular las cantidades de dopamina en diferentes vías y

disminuyendo así los SEP. Tampoco produciría aumento de peso, disfunción sexual o incremento en el riesgo de padecer diabetes como puede ocurrir con los antipsicóticos de segunda generación. En este sentido se asemeja su perfil clínico a ziprasidona y lurasidona, siendo un buen antipsicótico de cambio si el paciente ha desplegado un síndrome metabólico con el tratamiento inicial.

Se indica en la esquizofrenia, en los episodios maníacos y en los cuadros de autismo. Tiene un efecto antidepresivo por lo que fue aprobado para la depresión mayor resistente y se presume que podría serlo en la depresión bipolar. Su eficacia antidepresiva probablemente está ligada al agonismo parcial 5HT_{1A} y al antagonismo 5HT₇ y se produciría en bajas dosis. Se sugiere que en dosis antidepresivas prevalece una estimulación de D₂ y de D₃ por sobre su inhibición. Si bien la cualidad de agonismo parcial en teoría acerca a la representación de esta molécula como “perfecta”, por los efectos en la clínica el aripiprazol se ha ganado la denominación de ser “demasiado caliente” en algunos pacientes o “demasiado frío” en otros. Cuando se lo describe como “demasiado caliente” se alude a su comportamiento con demasiado agonismo y poco antagonismo. La activación dopaminérgica en estos pacientes cuando se usan dosis antidepresivas puede causar agitación en vez de tranquilizarlos e, incluso, producir náuseas y vómitos ocasionales; mientras que en dosis altas, puede no ser tan efectivo en el tratamiento de pacientes con síntomas psicóticos dado que habría un “estancamiento” del efecto antipsicótico en determinadas dosis. En otros pacientes, despliega demasiado antagonismo y produce acatisia. La acatisia puede mejorarse con la reducción de la dosis, el uso de un anticolinérgico o con una benzodiacepina.

Se presume que el acercamiento al perfil más antagonista podría favorecer a una molécula con estas características. En ese sentido, dos moléculas parecidas al aripiprazol pero con funcionamiento más cercano al antagonismo son brexpiprazol y cariprazine. Se aspira a que en un futuro se ampliara la gama de fármacos con perfil de agonismo parcial y pudiera elegirse dentro de esa gama el más adecuado para cada paciente.

Existen distintas formulaciones del aripiprazol además de los clásicos comprimidos. La formulación intramuscular de liberación rápida, tabletas de disolución y formulación oral líquida; encontrándose en desarrollo otra fórmula intramuscular de liberación lenta.

Brexpiprazol

El brexpiprazol es una molécula muy nueva. Muy parecido por su estructura química y por su farmacodinamia con el aripiprazol. Es un agonista parcial D₂ pero dentro del espectro agonismo – antagonismo, se ubica como más antagonista que el aripiprazol. Se diferencia de su pariente aripiprazol porque es mucho más potente como antagonista 5HT_{2A} y como agonista parcial 5HT_{1A}, produciendo además unión con α ₁. El aripiprazol carece de afinidad por α ₁. En la clínica se observa que, a pesar de sus propiedades “más frías”, produce menos acatisia y SEP aún que el aripiprazol.

Comparte la eficacia antipsicótica y antimaníaca del aripiprazol, pero supone mayor tolerabilidad. Las habilidades de bloqueo 5HT7 y agonismo parcial 5HT1A le conferirían propiedades antidepresivas. Podría ser útil en la agitación de pacientes con demencias. Pero serían necesarios más ensayos clínicos para confirmar estas apreciaciones.

RIP

Cariprazina

Cariprazina es una droga en estudio de ensayos clínicos avanzados que funciona como agonista parcial D2, con perfil más cercano al antagonismo. Candidata como tratamiento de la esquizofrenia, la manía, la depresión bipolar y la depresión resistente. Polifacética como otros atípicos, las dosis altas tendrían más efectos antipsicóticos y antimaníacos por el predominio del antagonismo y las dosis más bajas ganan en propiedades antidepresivas por su acción agonista y su apetencia única por D3.

Las dosis, eficacia y efectos colaterales aún están en estudio, pero se pareciera que podría producir un ligero aumento de peso y problemas metabólicos.

Como cariprazina tiene dos metabolitos activos de larga duración, se cree que en el futuro podrían desarrollarse formulaciones orales de administración semanal, quincenal o mensual.

Si bien todos los antipsicóticos pueden unirse tanto a los receptores dopaminérgicos D2 como D3, cariprazina en muy bajas dosis se une solamente a D3. Se cree que la acción sobre D3 estaría involucrada con la cognición, el ánimo, las emociones y el circuito de la recompensa.

Pimavanserina

La pimavanserina es un medicamento antipsicótico atípico que se utiliza para el tratamiento de la psicosis relacionada con la enfermedad de Parkinson y la psicosis relacionada con los trastornos cognitivos. Fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) en 2016. Su mecanismo de acción se cree que está relacionado con su capacidad para actuar sobre el receptor de serotonina 5-HT2A.

La pimavanserina es un agonista selectivo del receptor 5-HT2A de la serotonina, y se ha demostrado que su mecanismo de acción está relacionado con la modulación de la neurotransmisión serotoninérgica en el cerebro.

Un estudio preclínico en ratones sugiere que la pimavanserina actúa como un agonista inverso del receptor 5-HT2A, lo que significa que tiene un efecto estabilizador sobre la señalización del receptor, lo que puede contribuir a sus efectos antipsicóticos selectivos y a su bajo potencial para inducir efectos secundarios motores asociados con los antipsicóticos tradicionales. La activación de

los receptores 5-HT_{2A} también puede ayudar a regular la liberación de dopamina, un neurotransmisor que se sabe que está implicado en la patología de la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurológicas.

Otro estudio in vitro y en ratones sugiere que la pimavanserina puede ejercer sus efectos antipsicóticos a través de la regulación de la neurotransmisión glutamatérgica en el cerebro, lo que puede contribuir a la mejora de los síntomas psicóticos y cognitivos.

Además, se ha demostrado que la pimavanserina puede mejorar la función cognitiva en modelos animales de la enfermedad de Alzheimer, lo que sugiere que sus efectos terapéuticos pueden estar relacionados con la regulación de la neurotransmisión colinérgica en el cerebro.

En general, la pimavanserina parece ejercer sus efectos terapéuticos en la psicosis relacionada con la enfermedad de Parkinson y la demencia a través de la modulación de la neurotransmisión serotoninérgica, glutamatérgica y colinérgica en el cerebro.

La realidad es que el funcionamiento de la pimavanserina sigue siendo un misterio que no hemos logrado dilucidar del todo, ya que parece ser la única de su clase hasta ahora en no ser un antagonista (al menos parcial) de receptores dopaminérgicos. Está claro que la investigación en esta molécula nos podría guiar hacia un nuevo paradigma de entendimiento de cómo funcionan los fármacos antipsicóticos.

Nuevas líneas de investigación en fármacos antipsicóticos:

Si bien la pimavanserina fue pionera de su clase al “patear el tablero” del antagonismo dopaminérgico que venía siendo el dominante por su buena correlación con las alteraciones de la dopamina demostradas en pacientes con esquizofrenia, la investigación actualmente proporciona mecanismos muy distintos de posibles moléculas antipsicóticas con las que podríamos contar en un futuro. Actualmente, se están investigando varios mecanismos de acción antipsicóticos en estudios preclínicos y clínicos. A continuación, se describen algunos de los mecanismos de acción que están siendo estudiados:

Modulación del sistema endocannabinoide: Se ha encontrado que los cannabinoides endógenos tienen un papel en la modulación de la función dopaminérgica, que es disfuncional en la esquizofrenia. Algunos estudios han investigado la capacidad de los agonistas de los receptores cannabinoides CB₁ en la reducción de los síntomas psicóticos.

Modulación del sistema glutamatérgico: El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el cerebro y se ha demostrado que tiene un papel en la fisiopatología de la esquizofrenia. Se están estudiando los moduladores del receptor NMDA, como la ketamina y la dextrometorfano, para reducir los síntomas psicóticos.

Modulación de la función de los canales de calcio: Los canales de calcio tienen un papel en la liberación de neurotransmisores, incluyendo la dopamina, que está implicada en la patología de la esquizofrenia. Se están estudiando los antagonistas de los canales de calcio tipo L, como la isradipina, como una posible terapia para la esquizofrenia.

Modulación de la función de la enzima GSK-3: La enzima GSK-3 está involucrada en varias vías de señalización intracelular, incluyendo la vía de señalización del factor de crecimiento del nervio. Se ha demostrado que los inhibidores de la GSK-3 tienen un efecto antipsicótico en modelos animales de esquizofrenia.

Es importante tener en cuenta que estos mecanismos de acción aún están en etapa de investigación y se necesitan más estudios para confirmar su eficacia y seguridad en humanos.

Bibliografía

American Psychiatric Association. (2020). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Retrieved from <https://www.psychiatry.org/File%20Library/Psychiatrists/Practice/Clinical%20Practice%20Guidelines/APA-Draft-Schizophrenia-Treatment-Guideline.pdf>

Arnfred, S. M. (2010). Sensory gating and schizophrenia: current status and future perspectives. *Psychophysiology*, 47(2), 149-174.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2009.00868.x>

Bressan, R. A., Erlandsson, K., Jones, H. M., Mulligan, R. S., Ell, P. J., & Pilowsky, L. S. (2002). Antipsychotic drug effects on serotonin-2A receptors in schizophrenia: a PET study with [18F]setoperone. *The American Journal of Psychiatry*, 159(6), 1016-1018.

Buckley, P. F. (2004). *Drugs of Today*. Aripiprazol. Perfil de tolerancia y de tolerabilidad de un antipsicótico atípico con nueva acción. Prous Science. Argentina.

Chinchilla Moreno. (2000) *Guía Terapéutica de las Esquizofrenias*. Editorial Masson. Barcelona.

Egerton, A., & Stone, J. M. (2012). The glutamate hypothesis of schizophrenia: neuroimaging and drug development. *Current pharmaceutical biotechnology*, 13(8), 1500-1512. <https://doi.org/10.2174/138920112800784711>

Ford, J. M., Roach, B. J., Faustman, W. O., Mathalon, D. H., & Synott, J. H. (1998). Disturbances of prepulse inhibition and computation in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 43(7), 465-472. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(97\)00478-5](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(97)00478-5)

Freedman, R., Adler, L. E., Myles-Worsley, M., Nagamoto, H. T., Miller, C., Kisley, M., ... & Waldo, M. (1996). Inhibitory gating of an evoked response to repeated auditory stimuli in schizophrenic and normal subjects: human recordings, computer simulation, and an animal model. *Archives of general psychiatry*, 53(12), 1114-1121.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830120030006>

Fusar-Poli, P., Radua, J., McGuire, P., Borgwardt, S. (2012). Neuroanatomical maps of psychosis onset: voxel-wise meta-analysis of antipsychotic-naïve VBM studies. *Schizophrenia Bulletin*, 38(6), 1297-1307.

Goff, D.C., Romero, K., Paul, J., Wallin, A., Chihara, K., Marder, S.R. (2013). The effects of dextromethorphan on cognitive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 147(2-3), 426-430.

Goodman, L. S., Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., & Knollmann, B. C. (Eds.). (2017). *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics* (14th ed.). McGraw-Hill Education.

Grace, A. A. (1991). Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*, 41(1), 1-24. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(91\)90196-U](https://doi.org/10.1016/0306-4522(91)90196-U)

Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 549-562.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>

Howes, O. D., Montgomery, A. J., Asselin, M. C., Murray, R. M., & Grasby, P. M. (2009). Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 66(1), 13-20. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2008.514>

Hui, L., Chen, X., Haque, F., Gomaa, M.H., Zhang, T., Li, J., Wu, M., Li, X. (2019). Glycogen synthase kinase-3 as a drug target for cognitive and neurodegenerative disorders. *Current Medicinal Chemistry*, 26(24), 4462-4476.

Kaplan, H. I., & Sadock, B. J. (1988). *Synopsis of psychiatry: Behavioral sciences clinical psychiatry*. Williams & Wilkins Co.

Kapur, S., & Remington, G. (2001). Serotonin–dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 158(8), 1385-1393.

Keks, N., & Hope, J. (2013). Understanding the mechanism of atypical antipsychotic action: a review of the dopamine hypothesis. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 47(8), 703-711.

Kruk-Slomka, M., Michalak, A., Biala, G. (2020). The endocannabinoid system as a potential target for the treatment of schizophrenia. *Neurotoxicity Research*, 37(3), 524-541.

Kühn, S., Schubert, F., & Gallinat, J. (2012). Structural correlates of trait impulsivity in healthy adults: a voxel-based morphometry study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 37(5), 305-313. <https://doi.org/10.1503/jpn.110126>

Kurimoto R, et al. Pimavanserin improves cognitive impairment in a model of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2018;137:369-375. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.05.014.
Mc Intyre, R. (2014). Advances in antipsychotic therapy for schizophrenia and bipolar disorder CME

Mamo, D., Kapur, S., & Shammi, C. (2004). A PET study of dopamine D2 and serotonin 5-HT2 receptor occupancy in patients with schizophrenia treated with therapeutic doses of ziprasidone. *The American Journal of Psychiatry*, 161(5), 818-825.

Meltzer HY, et al. (2010). Pimavanserin, a serotonin(2A) receptor inverse agonist, for the treatment of Parkinson's disease psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 35(4):881-2. doi: 10.1038/npp.2009.198.

Meltzer, H. Y. (1999). The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology*, 21(2 Suppl), 106S-115S.

Moizeszowicz, .J Psicofarmacología psicodinámica IV. Ed. Paidós. Buenos Aires

National Institute for Health and Care Excellence. (2014). Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/chapter/1-recommendations#treatment-and-management-2>.

Nussbaum, A., Stroup, T.S. (2012). Oral paliperidone for schizophrenia. *Cochrane database of Systematic Reviews*

Pinel, J. (2001). *Biopsicología*. Prentice Hall. Madrid.

Shahid, M. et al. (2009). Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature. *Journal of Psychopharmacology*. Supplement.

Stahl, S. M. (2021). *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Fifth Edition. Cambridge university press.

Stahl, S. (2010) *Antipsicóticos*. Aula Médica. España.

Stephen, S.(1999) *Psicofarmacología de los Antipsicóticos*. Dunitz. Reino Unido.

Swerdlow, N. R., & Geyer, M. A. (1998). Using an animal model of deficient sensorimotor gating to study the pathophysiology and new treatments of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 24(2), 285-301. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033322>

Tregellas, J. R., Davalos, D. B., & Rojas, D. C. (2006). Reduced hemispheric activation in schizophrenia during a visual-spatial working memory task: an fMRI study. *Schizophrenia Research*, 83(2-3), 111-119. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.11.016>

Yang, C., Zhang, X., Gao, Y., Gong, R., Qian, L., & Cao, X. (2019). Isradipine, a calcium channel antagonist, alleviates schizophrenia-like behaviors in mice. *Translational Psychiatry*, 9(1), 1-13.

Yoo DY, et al. Pimavanserin, a selective serotonin 5-HT_{2A} receptor inverse agonist, ameliorates cognitive deficits in a mouse model of schizophrenia. *Neuropharmacology*. 2020;171:108086. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108086.

Youn, A. and al. (2013). Use of asenapina in clinical practice for the management of bipolar mania. *Journal of Psychopharmacology*. Supplement 3/13.

Zieher, Luis María. (2003). *Psiconeurofarmacología Clínica y sus bases*. 3ª Edición. Ursino.