



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

NUEVAS ESTRATEGIAS EN EL ABORDAJE FARMACOLÓGICO DE LA ESQUIZOFRENIA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero 2019

Autor: Naiara Ballester Martínez

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Francisco Navarrete Rueda

ÍNDICE

ÍNDICE	1
RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	3
1. Definición, epidemiología y etiología de la esquizofrenia	3
2. Clínica, diagnóstico y fisiopatología de la esquizofrenia.....	4
3. Abordaje farmacoterapéutico de la esquizofrenia.....	8
OBJETIVOS	13
METODOLOGÍA.....	14
1. Búsqueda bibliográfica	14
2. Selección de artículos	14
3. Síntesis de la evidencia.....	15
RESULTADOS.....	16
1. Resultado de la búsqueda bibliográfica.....	16
2. Análisis de los artículos seleccionados	16
2.1. Utilidad terapéutica de la modulación del sistema glutamatérgico en el tratamiento de la esquizofrenia	17
2.2. Utilidad terapéutica de la modulación del sistema colinérgico en el tratamiento de la esquizofrenia.....	24
2.3. Utilidad terapéutica del cannabidiol en el tratamiento de la esquizofrenia	29
2.4. Utilidad terapéutica de la modulación combinada de diferentes sistemas de neurotransmisión	33
DISCUSIÓN	37
CONCLUSIONES.....	41
BIBLIOGRAFÍA	42

RESUMEN

La esquizofrenia es una enfermedad mental que afecta a diversas funciones cerebrales implicadas en la percepción, las emociones y la conducta. Aunque se dispone de información limitada acerca de su compleja etiología, se cree que es fruto de la combinación entre una predisposición genética y la exposición a ciertos factores ambientales. El abordaje farmacológico actual se acompaña de importantes limitaciones en cuanto al control de la sintomatología negativa y cognitiva, y la aparición de importantes efectos adversos. Por ello, el objetivo general del presente trabajo ha sido realizar una revisión bibliográfica sobre la investigación de nuevas herramientas farmacológicas que presenten una mayor eficacia y seguridad en el manejo terapéutico de la esquizofrenia.

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica a través de las bases de datos biomédicas Medline y SciELO utilizando las palabras clave “schizophrenia”, “D-Amino-Acid Oxidase”, “Glycine Plasma Membrane Transport Proteins”, “Receptors, Metabotropic Glutamate”, “alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor”, “cannabidiol” y “multi-target”. Posteriormente se han aplicado criterios de inclusión y exclusión para centrar y acotar la búsqueda conforme a los objetivos planteados, seleccionando las referencias que se revisan en este trabajo.

Los resultados obtenidos sugieren que la modulación selectiva de nuevas dianas en diferentes sistemas de neurotransmisión o el empleo de fármacos con mecanismo de acción múltiple podrían ser prometedores. Los estudios sobre nuevos compuestos glutamatérgicos y colinérgicos han evidenciado una mejora de la sintomatología positiva, negativa y cognitiva. Aunque estos efectos han sido modestos, los hallazgos apuntan a que son dianas muy interesantes para el desarrollo de nuevos antipsicóticos. Por otro lado, se ha demostrado que el cannabidiol y los fármacos con mecanismo de acción múltiple producen una marcada mejoría de los síntomas negativos y del rendimiento cognitivo, además de una importante reducción de los efectos adversos.

A pesar de los avances conseguidos mediante la manipulación farmacológica de nuevas dianas terapéuticas, son necesarios estudios que esclarezcan los mecanismos implicados y garanticen un perfil de eficacia y seguridad adecuado para su utilidad en el manejo clínico de la esquizofrenia.

INTRODUCCIÓN

1. Definición, epidemiología y etiología de la esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno mental grave y crónico caracterizado por múltiples distorsiones del pensamiento y de la percepción. Los fenómenos psicopatológicos más importantes incluyen eco, ideas delirantes de ser controlado, voces alucinatorias comentando sobre el paciente en tercera persona y síntomas negativos¹. Esta serie de eventos conlleva la aparición de una desorganización del pensamiento, delirios, alucinaciones, problemas en la habilidad cognitiva, embotamiento afectivo y aislamiento social, provocando angustia a las personas que la padecen y disminuyendo su calidad de vida. Los pacientes suelen ocultarla por vergüenza y miedo al rechazo, principal motivo por el que muchas personas que la sufren no están diagnosticadas ni son tratadas. Estas personas también sufren otras afecciones, como enfermedades cardiovasculares, metabólicas e infecciosas a causa de la medicación, de estilos de vida poco saludables y de una baja calidad de atención sanitaria, lo que les hace tener entre 2 y 2,5 veces más probabilidades de morir a una edad temprana que el resto de la población².

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la esquizofrenia afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo (alrededor del 1% de la población)². Los estudios avalan una mayor incidencia en los hombres -12 millones- que en las mujeres -9 millones- y un inicio de la enfermedad en edades comprendidas entre los 15-30 años en hombres y entre 25-35 años en las mujeres³. Muchos de los casos comienzan en la adolescencia y es poco frecuente que se presente antes de la misma, como lo es también su inicio en la tercera edad.

En cuanto a la etiología de la esquizofrenia, se piensa que la predisposición genética juega el papel más importante, seguida de una exposición a ciertos factores ambientales (sociales, familiares, laborales, exposición a tóxicos, infecciones, traumas, etc.). Es importante mencionar que el consumo de determinadas drogas de abuso, especialmente el cannabis, también supone un elevado riesgo para el desarrollo de psicosis^{4,5}. Por lo tanto,

la aparición de esquizofrenia sería fruto de un desequilibrio entre los genes que contribuyen al riesgo y los genes que aportan protección, provocado por factores ambientales, que determinarían en última instancia si un sujeto desarrolla la enfermedad o no.

2. Clínica, diagnóstico y fisiopatología de la esquizofrenia

La aparición temprana de la enfermedad, junto con su curso crónico, hace que este trastorno neuropsiquiátrico sea incapacitante para muchos pacientes y sus familias. Esta discapacidad a menudo resulta de una combinación de síntomas positivos, negativos y alteraciones cognitivas. Los **síntomas positivos** reflejan las experiencias mentales que son añadidas al pensamiento normal de una persona, como son las alucinaciones y los delirios, donde la persona de algún modo pierde el contacto con la realidad. Los **síntomas negativos** pertenecen a los síntomas que indican la reducción de una capacidad, el aplanamiento emocional, la incapacidad para iniciar y seguir con las actividades, un habla breve y carente de contenido, y la falta de placer o interés en la vida. Estos síntomas son los que complican la rehabilitación, la adherencia y la adaptación al mundo laboral y escolar, ya que estas tareas precisan de motivación y función social. Por último, las **alteraciones cognitivas** afectan a los procesos de pensamiento, y constituyen una merma para mantener el funcionamiento ejecutivo, la memoria y la organización de los pensamientos.

Actualmente, no existe ninguna técnica analítica o de imagen que pueda confirmar el diagnóstico de la esquizofrenia, pero se pueden realizar ciertas pruebas con el fin de comprobar si existe alguna anomalía y así descartar otros trastornos, además de excluir la posibilidad de que se estén tomando drogas que puedan provocar una psicosis. Algunas de estas pruebas pueden ser la determinación de tóxicos en orina o sangre, TAC craneal y electroencefalograma para excluir tumores o infecciones del sistema nervioso central (SNC). También hay estudios que avalan la utilización de la tomografía por emisión de positrones (PET) en la detección de psicosis temprana⁶, y otros que demuestran la utilidad de las pruebas psicofisiológicas, como la evaluación de la inhibición prepulso a través de la respuesta acústica de sobresalto⁷. Por otro lado, el futuro apunta a

la posible utilización de espectroscopía de infrarrojo cercano (NIRS) como examen clínico complementario que podría aplicarse para la diferenciación de las personas con trastorno esquizopsicótico en varias etapas clínicas⁸. No obstante, aunque esta serie de hallazgos puede hacer sospechar de esquizofrenia, en ningún caso puede suponer una confirmación del diagnóstico.

Por lo tanto, el método más efectivo para realizar un diagnóstico adecuado es la entrevista clínica, para lo que se utilizan dos manuales que clasifican las enfermedades psiquiátricas: el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA, *American Psychiatric Association*), y la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE) de la OMS. Conforme al DSM-V (el manual vigente) la esquizofrenia se encuentra dentro del apartado “Trastorno del Espectro Esquizofrénico y otros Trastornos Psicóticos”, donde se pueden encontrar sus criterios diagnósticos, que quedan resumidos en la Tabla 1. En esta guía también quedan clasificados los diferentes tipos de trastorno esquizofrénico, catalogados según las condiciones y síntomas del paciente, entre los que se encuentran subtipos como esquizofrenia paranoide, catatónica, desorganizada, residual, indiferenciada o simple.

Tabla 1. Información extraída y adaptada de los criterios diagnósticos de esquizofrenia, recogidos en el DSM-V.⁹

Criterios diagnósticos de la esquizofrenia
Al menos dos de los siguientes síntomas característicos que duran al menos un mes: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Delirios ▪ Alucinaciones ▪ Habla desorganizada ▪ Comportamiento desorganizado o catatónico ▪ Síntomas negativos, como aplanamiento afectivo (Solo se requiere un síntoma característico si los delirios son muy extraños, las alucinaciones consisten en una voz que mantiene un comentario continuo sobre el comportamiento o los pensamientos de la persona, o dos o más voces que conversan entre sí)
Disfunción en el trabajo, relaciones interpersonales o autocuidado durante la mayor parte de la enfermedad; un nivel de funcionamiento notablemente inferior al nivel que el paciente había alcanzado o que razonablemente se podría haber previsto que alcanzaría antes del inicio de la enfermedad
Cualquiera de los síntomas anteriores que duren, de forma completa o atenuada, al menos seis meses
El trastorno del estado de ánimo no es prominente después del inicio de los síntomas psicóticos (si los síntomas psicóticos siempre ocurren durante un trastorno del estado de ánimo lo suficientemente grave como para cumplir con los criterios del trastorno bipolar o un trastorno depresivo mayor, el diagnóstico es un trastorno esquizoafectivo)
Enfermedad que no se debe a un medicamento u otras afecciones médicas o abuso de sustancias
La enfermedad no es parte del autismo u otro trastorno generalizado del desarrollo

Entre las diferentes hipótesis que se han postulado para explicar la etiología neuropatológica de la esquizofrenia, la hipótesis dopaminérgica es la más extendida y aceptada. Ésta defiende la existencia de un desequilibrio en la función dopaminérgica que puede ser diferente en cada región del SNC, pudiendo consistir en un incremento en la neurotransmisión dopaminérgica mesolímbica o en una reducción en la transmisión dopaminérgica en la corteza prefrontal (Figura 1). Dado que la hiperactividad dopaminérgica es la responsable de los síntomas positivos¹⁰, los fármacos que actúan disminuyendo la neurotransmisión dopaminérgica producen una reducción de alucinaciones y delirios y una mejora de las capacidades perceptivas¹¹. Sin embargo, los antipsicóticos con un efecto antagonista dopaminérgico no controlan de forma adecuada la sintomatología negativa, siendo indicativo de que la teoría dopaminérgica explica parcialmente el espectro sintomático de la esquizofrenia.

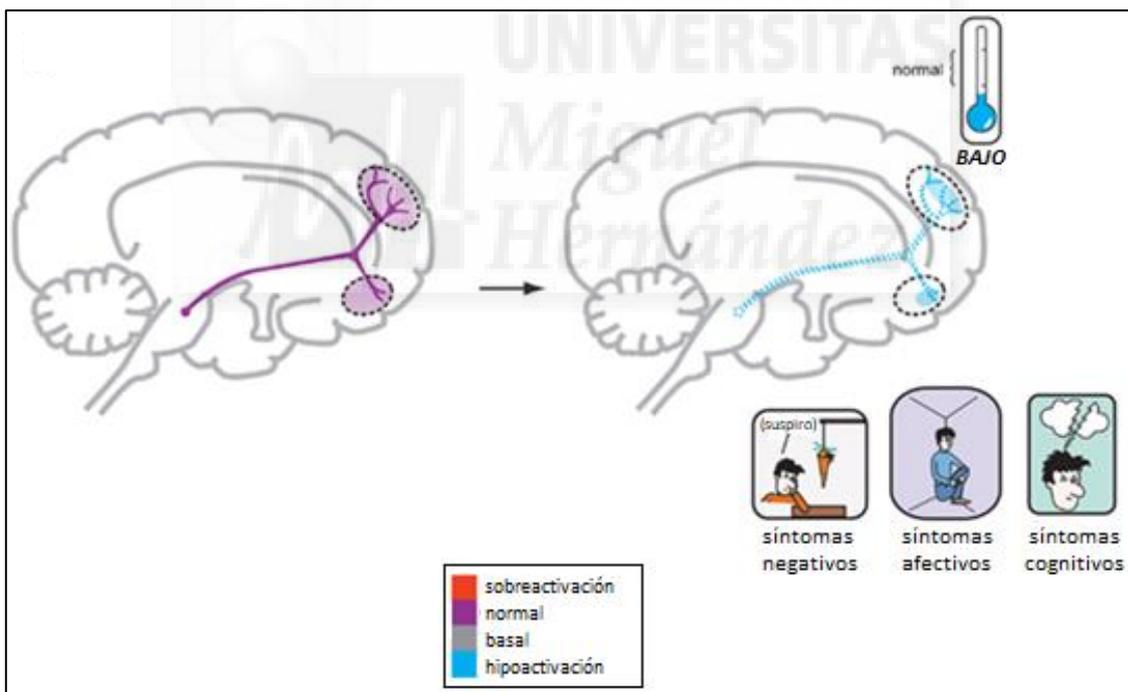


Figura 1. Imagen extraída y adaptada sobre la causa de los síntomas negativos, afectivos y cognitivos en la hipótesis dopaminérgica¹². La leyenda de colores hace referencia a la actividad dopaminérgica, relacionándose una hipoactivación (azul) en el sistema mesocortical con la sintomatología negativa de la esquizofrenia.

Otra de las principales hipótesis que se barajan es la relativa a la neurotransmisión serotoninérgica, que ejerce una función inhibitoria sobre las vías dopaminérgicas en la sustancia nigra, en el estriado y en la corteza

prefrontal¹³. Dado que la disminución de la transmisión dopaminérgica no actúa sobre los síntomas negativos, las investigaciones han conducido al desarrollo de fármacos que también actúan sobre los receptores de serotonina, ya que son más eficaces aliviando los síntomas positivos y negativos que los que bloquean únicamente los receptores de dopamina. Un ejemplo sería la clozapina, que, al ser un antagonista serotoninérgico, facilita la liberación prefrontal de dopamina y disminuye los síntomas negativos.

La última gran hipótesis es la que implica al glutamato, y que afirma la existencia de una hipoactividad del sistema glutamatérgico en pacientes esquizofrénicos. Una de las consecuencias de esta disminución sería la hiperactividad dopaminérgica mesolímbica que se asocia con la manifestación de síntomas positivos (Figura 2). Del mismo modo, cuando se produce una hipofuncionalidad glutamatérgica, aparecen síntomas negativos, cognitivos y afectivos, asociados entre otras causas a una hipoactividad en la vía mesocortical dopaminérgica¹⁴. Por ello, se cree que agentes potenciadores de la actividad de estos receptores pueden mejorar los síntomas de esta enfermedad.

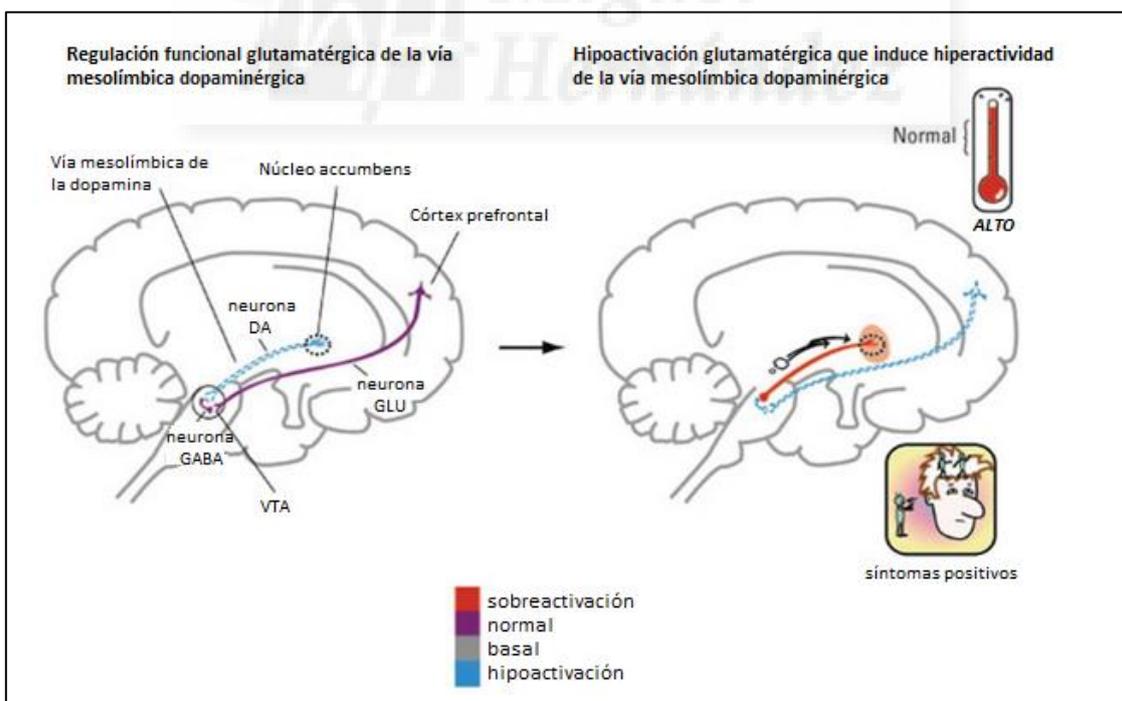


Figura 2. Imagen extraída y adaptada sobre la hipótesis de la hipofunción de la neurotransmisión glutamatérgica y la aparición de sintomatología positiva en la esquizofrenia¹². La leyenda de colores hace referencia a la actividad glutamatérgica, relacionándose una hipoactivación (azul) en las proyecciones que provienen de la corteza y regulan la actividad dopaminérgica mesolímbica, con la sintomatología positiva de la esquizofrenia.

El conjunto de estas tres hipótesis, junto con otras de relevancia aparentemente inferior o desconocida (que implican al sistema colinérgico, hormonas, neuropéptidos...) lleva a la conclusión de que la fisiopatología de la esquizofrenia es muy compleja y está marcada por un deterioro de la conectividad sináptica que afecta a circuitos excitadores e inhibidores que interaccionan entre sí. Asimismo, las alteraciones funcionales descritas anteriormente derivan en modificaciones neuroanatómicas que se pueden evidenciar a través de pruebas de neuroimagen o del estudio anatomopatológico *post-mortem*. Algunas afectan principalmente a estructuras del sistema límbico (hipocampo y corteza entorrinal), la corteza prefrontal y frontal (especialmente dorsolateral y cingulada), los ganglios de la base y el diencefalo¹⁰. También se encuentra una reducción del volumen de sustancia gris en la corteza prefrontal, en la corteza temporal y en algunas regiones subcorticales, además de un aumento del tamaño de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo.

3. Abordaje farmacoterapéutico de la esquizofrenia

La dificultad de instaurar un tratamiento óptimo en el paciente esquizofrénico radica en la propia complejidad de la enfermedad y en los componentes biológicos, ambientales y psicosociales. Controlar estos factores y establecer un tratamiento farmacológico y psicoterapéutico adecuado es fundamental para que la enfermedad evolucione de manera favorable.

A lo largo del tiempo se han ido desarrollando distintos fármacos, que se han clasificado en antipsicóticos típicos (o clásicos), como la clorpromazina y el haloperidol, y antipsicóticos atípicos, como la clozapina. El primer fármaco neuroléptico utilizado para tratar la esquizofrenia fue la clorpromazina (1952). Sus efectos antipsicóticos se descubrieron accidentalmente, cuando se probó como antihistamínico en un estudio con sujetos que tenían esquizofrenia¹⁵. Posteriormente, se estableció que el mecanismo de acción implicado en la eficacia antipsicótica de la clorpromazina era el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D₂, lo que dio lugar al desarrollo de antagonistas de la dopamina cada vez más potentes, como el haloperidol (1958). Estos fármacos supusieron un gran avance al poder tratar a los pacientes a nivel ambulatorio. Son eficaces

en el tratamiento de los síntomas positivos y en la prevención de recaídas. Sin embargo, su eficacia es parcial, ya que en el 25-60% de los pacientes no se muestra una adecuada respuesta al tratamiento¹⁰, desarrollan síntomas extrapiramidales y apenas muestran mejoría de los síntomas negativos. Estos inconvenientes se traducen en la no adherencia al tratamiento por parte del paciente, y aun no abandonando la medicación, el 30% de los pacientes tratados con estos fármacos acaban recayendo cada año¹⁵, lo que motiva el empleo de alternativas más eficaces y con un mejor perfil de seguridad.

Los antipsicóticos atípicos se caracterizan por producir un menor bloqueo dopaminérgico D₂ que los clásicos (con una ocupación del 30-50% de los receptores), y modular diferentes dianas implicadas en la neurotransmisión serotoninérgica. Entre los mecanismos de acción representativos se podría destacar un marcado antagonismo de receptores 5-HT_{2A} (con una ocupación de más del 80%) y un agonismo parcial de receptores 5-HT_{1A}. Estos hechos hacen que posean un mejor perfil de actividad en cuanto a la mejora de la sintomatología negativa y a la menor tasa de efectos secundarios extrapiramidales, además de ser efectivos en pacientes refractarios a los antipsicóticos clásicos. En este sentido, la clozapina fue el primer fármaco antipsicótico atípico, ya que fue el primero en desarrollarse con actividad antipsicótica sin muchos de los efectos adversos de los antipsicóticos clásicos sobre el sistema motor. Sin embargo, la clozapina posee un grave efecto adverso, la agranulocitosis, por lo que los pacientes que toman clozapina deben someterse a un control frecuente del recuento de leucocitos. Algunos de los fármacos que bloquean la acción de la dopamina y modulan la neurotransmisión serotoninérgica son la risperidona, la olanzapina, la quetiapina y la ziprasidona, cuyo perfil farmacológico se recoge en la Tabla 2.

Según la APA, los antipsicóticos atípicos (con la excepción de la clozapina) son los fármacos de primera elección en el tratamiento de la esquizofrenia, a pesar de sus efectos adversos. Sin embargo, existen una serie de limitaciones que dificultan el manejo de la esquizofrenia, entre las que se encuentran, principalmente:

Tabla 2. Resumen del perfil farmacológico de los principales antipsicóticos atípicos y los receptores por los que presentan mayor actividad. Información extraída y complementada del libro "Farmacología humana" de Jesús Flórez.¹⁰

		Clozapina	Olanzapina	Quetiapina	Risperidona	Ziprasidona	
Perfil farmacológico	Síntomas psicóticos	+++	+	++?	+++	+++	
	Síntomas negativos	+++?	+	++?	+++?	+++?	
	Síntomas cognitivos	++	+	?	++?	++?	
	Síntomas humor	+++?	+	++?	++	+++?	
	Síntomas refractarios	++	+	?	++?	++?	
Afinidad relativa por neuroreceptores	DA	D ₁	+	++	-	+	+
		D ₂	++	+++	+	++++	+++
		D ₃	+	+	-	++	++
		D ₄	++	++	-	+++	++
	5-HT	5-HT _{1A}	+	-	-	-	+++
		5-HT _{1D}	-	-	-	+	+++
		5-HT _{2A}	+++	+++	+	++++	++++
		5-HT _{2C}	++	++	-	++	++++
		5-HT ₆	++	++	-	-	+
		5-HT ₇	++	-	-	+++	+++
	NA	α ₁	+++	++	+++	+++	++
		α ₂	+	+	-	++	-

De + a +++: actividad; -: actividad débil; ?: actividad cuestionable o desconocida; DA: dopamina; 5-HT: serotonina; NA: noradrenalina

- **Falta de eficacia por resistencia al tratamiento.** Los pacientes resistentes al tratamiento son aquellos casos en los que no se obtiene un grado mínimo de remisión con los tratamientos existentes aplicados de forma correcta. En este grupo, que abarca entre el 20% y el 50% del total de pacientes esquizofrénicos¹⁶, los síntomas no responden a los antipsicóticos de primera línea, por lo que se suele utilizar la clozapina, que sigue sin ser una opción ideal. Sin embargo, aunque la clozapina suele verse como un fármaco de último recurso, es la única medicación aprobada tanto por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) como por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) para la esquizofrenia resistente al tratamiento.
- **Manejo inadecuado de la sintomatología positiva, negativa y las alteraciones cognitivas asociadas.** La efectividad del manejo farmacológico de la esquizofrenia es baja-moderada, tanto con antipsicóticos típicos como atípicos. Esto se debe a que los síntomas que han de

controlarse son muy variados y con mecanismos de acción muy diferentes. Lo que más se ha conseguido controlar es la sintomatología positiva, sin embargo, los síntomas negativos son los que todavía presentan una mayor dificultad en cuanto a su abordaje terapéutico.

- **Problemas en el cumplimiento terapéutico.** La propia sintomatología del paciente dificulta la toma correcta de la medicación, por lo que la adherencia terapéutica se ve más comprometida en los pacientes que no perciben o aceptan la enfermedad y en los que abusan de sustancias, entre otros factores. Por otro lado, la complejidad del tratamiento también guarda una estrecha relación con el incumplimiento de éste, junto a los conocimientos que el paciente tenga sobre la enfermedad y la medicación, y con la facilidad con la que el tratamiento encaje en el estilo de vida y hábitos del paciente.

Tabla 3. Efectos adversos de los principales fármacos antipsicóticos. Información extraída y complementada del libro "Farmacología humana" de Jesús Flórez.¹⁰

		Prolongación QTC	Sedación	Aumento de peso	Aumento de glucemia	Síntomas extrapiramidales	Hipotensión ortostática	Efectos anticolinérgicos	Aumento de prolactina
Antipsicóticos típicos	Clorpromazina	++	+++	++	++	++	+++	++	++
	Haloperidol	+	+	+	+	+++	+	-	++
	Zuclopentixol		+++			+++	+	+	
Antipsicóticos atípicos	Amisulprida	+	-	+	+	+	+	-	+++
	Aripiprazol	-	-	+	-	++	+	-	-
	Arsenapina	+	+	+	+	+		-	+
	Clozapina	+	+++	+++	+++	-	++	+++	-
	Olanzapina	+	+++	+++	+++	+/-	+	+	+
	Paliperidona	+	++	++		++	++	+	+++
	Quetiapina	++	++	++	++	-	++	+	-
	Risperidona	+	++	++	++	++	++	+/-	+++
	Sulpirida	+	+	+	+	+	+	-	+++
	Ziprasidona	++	+/-	+/-		+	++	-	+/-

- **Efectos adversos.** Constituyen una gran limitación a la hora de llevar a cabo el manejo terapéutico. Los antipsicóticos clásicos tienen efectos secundarios de tipo extrapiramidal, como acatisia, síntomas parkinsonianos (temblor, rigidez, sequedad de boca, sedación) y discinesia tardía. Los antipsicóticos atípicos causan en menor medida este tipo de problemas a nivel motor, sin embargo, pueden dar lugar a importantes reacciones adversas como aumento de peso, hiperglucemia, síndrome metabólico, agranulocitosis, hiperprolactinemia o prolongación del intervalo QT¹⁷ (Tabla 3).

Todas estas limitaciones son las que justifican la continua búsqueda de nuevas dianas terapéuticas con el propósito de conseguir una mayor eficacia en la reducción de los síntomas esquizopsicóticos, especialmente en pacientes refractarios. Además, uno de los objetivos principales es la búsqueda de nuevos tratamientos efectivos para la disfunción cognitiva, los síntomas negativos y aquellos que afectan positivamente los resultados funcionales. Asimismo, la prevención de recaídas, la reducción de los efectos adversos o la mejora de la adherencia al tratamiento son aspectos clave. Por todo ello, el presente trabajo pretende recopilar la información más reciente sobre las nuevas vías de abordaje terapéutico que pudieran aportar una mejora en el manejo farmacoterapéutico del paciente esquizofrénico.

OBJETIVOS

El objetivo global de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre la investigación de nuevas herramientas farmacoterapéuticas para la mejora del tratamiento de la esquizofrenia. Primero, se han revisado las nuevas dianas o circuitos cerebrales cuya manipulación funcional puede ser más útil en el tratamiento de la sintomatología esquizopsicótica, para después hacer una búsqueda intensiva sobre los nuevos fármacos que se están ensayando a nivel preclínico (*in vitro* o modelos animales) y/o clínico. Por lo tanto, como objetivos específicos se han revisado las siguientes aproximaciones:

- Modulación del sistema glutamatérgico: enzima D-aminoácido oxidasa, receptor GlyT1 y receptores metabotrópicos mGlu₂ y mGlu₃.
- Modulación del sistema colinérgico: receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$.
- Utilidad terapéutica del fármaco cannabidiol.
- Modulación combinada de diferentes sistemas de neurotransmisión (dopaminérgico, serotoninérgico, glutamatérgico y/o gabaérgico).

METODOLOGÍA

1. Búsqueda bibliográfica

Se ha realizado una búsqueda de estudios en Medline (a través del buscador PubMed) y SciELO, dos bases de datos de Ciencias de la Salud. También se han consultado otras fuentes con información de interés como páginas web oficiales, monografías y guías de recomendación clínica, habiéndose excluido de la búsqueda artículos sobre conferencias, editoriales y comunicaciones a congresos. Además, la revisión bibliográfica se ha limitado a aquellos estudios publicados en inglés (mayoritariamente) o castellano.

La búsqueda se ha realizado desde julio de 2018 hasta enero de 2019. Se han seleccionado los artículos con mayor relevancia en cuanto a la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos para el manejo de la esquizofrenia publicados en los últimos 10 años, aunque no se ha utilizado límite temporal para la búsqueda de hipótesis sobre la fisiopatología y sobre mecanismos de acción farmacológicos, con el objetivo de obtener una visión amplia de todo lo publicado hasta la actualidad acerca de esta temática.

Las palabras clave utilizadas han sido las siguientes: “schizophrenia”, “D-Amino-Acid Oxidase”, “Glycine Plasma Membrane Transport Proteins”, “Receptors, Metabotropic Glutamate”, “alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor”, “cannabidiol” y “multi-target”. Estas palabras clave han sido convenientemente combinadas mediante el operador booleano “AND”, para realizar las diferentes búsquedas conforme a los objetivos específicos planteados.

2. Selección de artículos

2.1. Los **criterios de inclusión** utilizados han sido los siguientes:

Según el diseño del estudio, se han incluido todos los artículos relevantes publicados en los últimos 10 años con formato de:

- Revisión sistemática o metaanálisis.
- Ensayo clínico aleatorio (ECA).
- Estudio preclínico en animales o *in vitro*.

Según la población de estudio, se han incluido todos los estudios relevantes en los que los participantes fuesen hombres y/o mujeres mayores de 18 años.

2.2. Los **criterios de exclusión** aplicados a la revisión han sido los siguientes:

- Artículos escritos en otro idioma que no fuese castellano o inglés.
- Artículos a los que la información completa fuese inaccesible a través de las fuentes utilizadas.
- Artículos que no trataran sobre el tema que se aborda en el presente trabajo, como fármacos para el manejo de otras psicosis ajenas a la esquizofrenia.
- Artículos que, aunque estuviesen publicados en los últimos 10 años, contuviesen compuestos farmacológicos que quedaron definitivamente descartados como posible tratamiento para la esquizofrenia por su falta de seguridad, eficacia o tolerabilidad.

3. **Síntesis de la evidencia**

Se ha realizado una síntesis narrativa a partir de los resultados extraídos del conjunto de los estudios incluidos.

RESULTADOS

1. Resultado de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda de artículos en la base de datos PubMed ha dado como resultado un total de 584 referencias. Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión se han seleccionado finalmente un total de 42 artículos que han sido objeto de revisión en el presente trabajo. En la Figura 3 se muestra el diagrama de flujo que se ha seguido para la búsqueda y selección de bibliografía de interés para la temática de estudio.

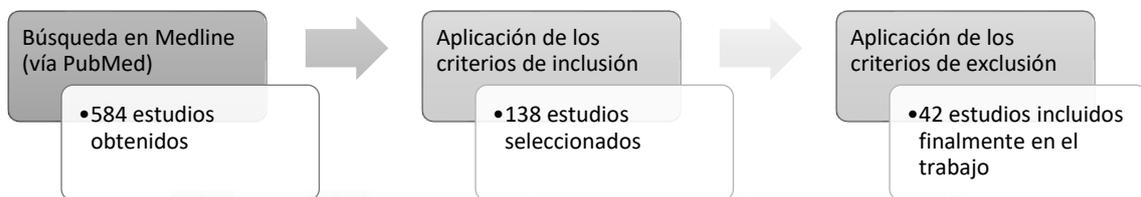


Figura 3. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica.

2. Análisis de los artículos seleccionados

Las limitaciones que actualmente se derivan del tratamiento farmacológico de la esquizofrenia motivan la búsqueda de nuevas herramientas farmacoterapéuticas que aporten mayor eficacia y seguridad. Dado que las técnicas que están actualmente en desarrollo para el tratamiento de la esquizofrenia abarcan una gran cantidad de fármacos, resulta poco factible abordarlos todos en el presente trabajo. Por esta razón, se ha optado por focalizar la atención en aquellas estrategias que actúan sobre sistemas que han suscitado interés en los últimos años por su implicación en la neuropatología de la esquizofrenia, atendiendo además a los resultados que parecían más prometedores y ventajosos hasta la fecha. De esta forma, las aproximaciones que se ha decidido revisar se centran sobre la regulación farmacológica de los sistemas de neurotransmisión glutamatérgica o colinérgica, la utilidad terapéutica del compuesto cannabidiol, y el empleo de fármacos con mecanismos de acción múltiples.

2.1. Utilidad terapéutica de la modulación del sistema glutamatérgico en el tratamiento de la esquizofrenia

El glutamato es el neurotransmisor más abundante en el cerebro y posee una función excitadora. Su acción está mediada por los receptores N-metil-D-aspartato (NMDAR) y sus vías se conectan con la corteza, el sistema límbico y las regiones del tálamo. El receptor NMDA es un receptor ionotrópico de glutamato (iGluR) regulado por voltaje que se expresa ampliamente en todo el SNC y la periferia. Su estimulación permite la entrada de calcio, lo que lleva a la excitación neuronal y a las cascadas de señalización intracelular que facilitan la potenciación a largo plazo (LTP), la depresión a largo plazo (LTD) y la plasticidad sináptica. Como se ha mencionado anteriormente, existe la teoría de que los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia puedan resultar de la baja actividad de los NMDAR, al haberse observado bajos niveles de glutamato en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con esquizofrenia. Por ello, se ha pensado que la regulación funcional de estos receptores podría ser útil para el manejo de la sintomatología negativa y cognitiva.

2.1.1. Inhibidores de la DAAO

A parte del glutamato, existen otras moléculas que se unen a los NMDAR como la **D-serina**. Su unión como co-agonista se produce en el sitio de la glicina, siendo tres veces más potente que ésta. Se ha encontrado que en pacientes con esquizofrenia existen anomalías en la síntesis y degradación de este ligando endógeno, además de una reducción de sus niveles en plasma y LCR. Por lo tanto, es posible que la disminución de la disponibilidad de la D-serina pueda conducir a una hipofunción de los receptores NMDA, lo que puede contribuir a la aparición y empeoramiento de los síntomas negativos en la esquizofrenia. Aunque varios estudios han demostrado un beneficio terapéutico para la D-serina en dosis de 30-120 mg/kg/día en sujetos con esquizofrenia^{18,19}, su biodisponibilidad queda bastante reducida cuando es administrada por vía oral, ya que es metabolizada sustancialmente por la enzima D-aminoácido oxidasa (DAAO). La DAAO, una flavoproteína que se encuentra principalmente en el cerebelo y cataliza la desaminación oxidativa de los D-aminoácidos, juega un papel importante en la degradación de la D-serina y regula sus concentraciones

intracelulares. Además, se ha observado que este enzima posee una actividad aumentada en muestras de tejido cerebral *post-mortem* de pacientes esquizofrénicos en comparación con controles sanos²⁰. Los estudios que se han realizado hasta ahora han demostrado que la administración conjunta de D-serina y un inhibidor de la DAAO²¹⁻²⁴ incrementa la biodisponibilidad a nivel del SNC de la D-serina, mejorando los síntomas de la enfermedad. Además, conforme a los resultados obtenidos, se ha propuesto que los estudios futuros con D-serina deberían centrarse en la intervención temprana sobre la fase prodrómica de la psicosis para prevenir o retrasar la aparición de la esquizofrenia.

El **benzoato de sodio**, la sal sódica del ácido benzoico, es un inhibidor competitivo de la DAAO que se une al sitio activo de la enzima. Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo demostró que el benzoato de sodio (1 g/día durante 6 semanas) mejora significativamente los síntomas negativos y el rendimiento cognitivo en pacientes esquizofrénicos²⁵. Otro estudio con pacientes hospitalizados con esquizofrenia resistente a clozapina a los que se les administró como tratamiento complementario benzoato de sodio 1 g/día, 2 g/día o placebo, también demostró mejoría en los síntomas negativos con ambas dosis, aunque no en los cognitivos²⁶. Por tanto, es otro punto más que afirma que el aumento en los niveles de D-serina puede conferir actividad antipsicótica. De hecho, actualmente se están reclutando pacientes en dos ensayos clínicos de fase II y III para evaluar la seguridad y eficacia del benzoato de sodio en los síntomas de la esquizofrenia (NCT02261519²⁷; NCT01908192²⁸). También se ha visto que el benzoato de sodio parece regular al alza el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)²⁹. El BDNF participa en la neurogénesis en el hipocampo y en mecanismos de plasticidad dependientes del uso, como la LTP, el aprendizaje y la memoria. Esto implica que el efecto terapéutico del benzoato de sodio se produciría en parte como consecuencia de un aumento en los niveles de BDNF, estando éste implicado en la fisiopatología de algunas enfermedades psiquiátricas. Por último, el benzoato de sodio también induce actividad antiinflamatoria y regula al alza otra proteína neuroprotectora, DJ-1 (PARK7), en astrocitos y neuronas. No obstante,

se necesitan estudios más detallados en modelos preclínicos de esquizofrenia para dilucidar la contribución de estos mecanismos a la efectividad terapéutica.

2.1.2. Inhibidores de GlyT1

La glicina, el aminoácido más simple, está involucrada en una gran variedad de funciones esenciales para los seres vivos. Dentro del SNC, la glicina sirve como un neurotransmisor que facilita tanto la neurotransmisión excitadora en los receptores NMDA como la neurotransmisión inhibitoria en los receptores de glicina sensibles a la estricnina (GlyRs).

Los investigadores han identificado dos transportadores de glicina específicos, GlyT1 y GlyT2, pertenecientes a la familia de transportadores de neurotransmisores dependientes de Na/Cl. GlyT2 se expresa en la médula espinal, el tronco encefálico y el cerebelo, mientras que GlyT1 se expresa tanto en estas regiones como en las áreas del cerebro anterior, la corteza, el hipocampo y el tálamo. GlyT1, localizado en astrocitos y neuronas, es responsable de la recaptación de glicina en las áreas del cerebro anterior y actúa manteniendo la glicina sináptica local en niveles muy bajos, lo que sugiere un papel en la regulación de la neurotransmisión de glutamato a través de los receptores NMDA. Estos hechos implican que el aumento de los niveles de glicina sináptica logrado a través de la inhibición GlyT1 conduce a una activación mejorada del receptor de NMDA, lo que a su vez sugiere un potencial papel para la inhibición de GlyT1 como nuevo tratamiento para la esquizofrenia³⁰⁻³².

Los ensayos iniciales con inhibidores de la recaptación de glicina (GRI) se realizaron con sarcosina y derivados de sarcosina. La **sarcosina** (N-metilglicina) funciona como un inhibidor de GlyT1, y se ha comprobado que confiere efectos beneficiosos con dosis de 2 g/día en pacientes tratados simultáneamente con antipsicóticos como la risperidona, mostrando mayores reducciones en las puntuaciones totales de PANSS (*Positive and Negative Symptom Scale*, una escala de gravedad de los síntomas de la esquizofrenia), que los grupos de placebo o D-serina (2 g/día)³³. Otro estudio aleatorizado y de doble ciego propone que la sarcosina puede ofrecer resultados superiores a la D-serina, ya que beneficia a los pacientes con esquizofrenia estable a largo plazo, así como a aquellos en etapas agudas de la enfermedad³⁴. Respecto a la seguridad, los

experimentos demostraron efectos secundarios mínimos. Sin embargo, estos fármacos se unen de forma no competitiva a GlyT1 en las células gliales, lo que lleva a aumentos prolongados en los niveles de glicina en la corteza prefrontal y el tronco cerebral. Esto puede producir a largo plazo efectos secundarios significativos como ataxia y disfunción motora y respiratoria. Debido al riesgo y los modestos efectos en los ensayos, no se han realizado grandes esfuerzos para desarrollar GRI derivados de sarcosina.

Los GRI no derivados de sarcosina parecen mucho más prometedores, ya que inhiben competitivamente el GlyT1 y producen menos efectos secundarios. Solo se han desarrollado unos pocos inhibidores de GlyT1 de este tipo para ensayos clínicos, de los cuales **bitopertin** (RG1678) parecía el más favorable. Se diseñó un ensayo para probar la eficacia de bitopertin frente a placebo como terapia complementaria a un antipsicótico atípico en pacientes estables pero con síntomas negativos persistentes, a una dosis que no excedía el equivalente de 6 mg de risperidona al día durante 8 semanas de duración³⁵. Los resultados mostraron una mejora significativa en las puntuaciones de la PANSS para los síntomas negativos y en las puntuaciones de la escala de Funcionalidad Personal y Social. Ya que bitopertin tuvo éxito como tratamiento complementario, se decidió investigar la posibilidad de que pudiese reducir los síntomas positivos como monoterapia. Así, se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado de Fase II/III en pacientes con esquizofrenia aguda con bitopertin en monoterapia frente a placebo y con un control positivo de olanzapina³⁶. Bitopertin a 10 y 30 mg no afectó significativamente las puntuaciones negativas de la PANSS en comparación con el placebo, pero tampoco aumentó los síntomas positivos, encontrándose a su vez que era seguro. Un ensayo de Fase III de gran tamaño (n > 3500) incluyó tres ensayos con pacientes esquizofrénicos con síntomas controlados de forma subóptima y tres ensayos en pacientes con síntomas negativos persistentes³⁷. Sin embargo, un tiempo después, se anunció que dos de los ensayos en cada categoría se suspendían debido a que no se cumplieron los criterios de valoración principales. Esto remarca la necesidad de estudios adicionales controlados con placebo que utilicen biomarcadores novedosos, para así mejorar la categorización de la

enfermedad y poder reducir la heterogeneidad entre pacientes antes de poder determinar la verdadera eficacia de los inhibidores de GlyT1.

Un estudio reciente ha evaluado por primera vez el efecto de bitopertin a 10 mg sobre biomarcadores neurofisiológicos alterados en la esquizofrenia³⁸. De nuevo, no se observaron cambios significativos con bitopertin en las evaluaciones neurofisiológicas, neurocognitivas o clínicas que se llevaron a cabo. Aunque las razones subyacentes a la falta de eficacia de bitopertin no están claras, parece ser que la glicina desempeña un papel más complejo que la simple unión a la subunidad GluN1 de los receptores NMDA. Una posibilidad sería que el aumento de la glicina interactuase con los GlyRs, atenuando así los efectos beneficiosos de bitopertin, o que exista una alteración del equilibrio de glicina y la actividad de GlyT1 y GlyT2.

No obstante, a pesar de los continuos fracasos, los hallazgos encontrados hasta ahora sugieren que la inhibición de GlyT1 podría ser una nueva diana terapéutica para mejorar la función del receptor NMDA³⁰⁻³², ya que cada vez los resultados son más prometedores. Un ejemplo de esto es el nuevo compuesto **PF-03463275**, que está siendo estudiado actualmente³⁹. Por el momento se sabe que la ocupación de GlyT1 es lineal y que parece aumentar la neuroplasticidad en sujetos con esquizofrenia, lo que brinda apoyo para la realización de un EC que pruebe la capacidad de este compuesto para mejorar la sintomatología cognitiva. Otro ejemplo sería **BI 425809**, un nuevo inhibidor potente y selectivo de GlyT1 que se está desarrollando para el tratamiento del deterioro cognitivo^{40,41}. Los datos preclínicos muestran que la administración sistémica de BI 425809 conduce a un aumento dependiente de la dosis en los niveles de glicina en el LCR de rata. Las dosis orales múltiples de BI 425809 que oscilaron entre 5 y 50 mg durante 14 días fueron generalmente bien toleradas en voluntarios sanos.

2.1.3. *Modulación de receptores metabotrópicos de glutamato*

Además de los NMDARs y otros receptores ionotrópicos de glutamato (AMPA y kainato) que median la neurotransmisión excitadora rápida, el glutamato también se une a otra familia de receptores, los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) acoplados a proteínas G. Existen ocho

subtipos de mGluR, clasificados en tres grupos: grupo I, mGlu_{1,5}; grupo II, mGlu_{2,3}; y grupo III, mGlu_{4,6,7,8}. Todos estos receptores se han perseguido como posibles dianas para el tratamiento de la esquizofrenia debido a su capacidad para alterar directamente la función de NMDAR u otros aspectos de la señalización glutamatérgica. Sin embargo, dado que el sitio ortostérico de unión a glutamato se encuentra altamente conservado en todos los subtipos de receptores mGlu, el diseño de agonistas o antagonistas de receptores específicos resulta complicado. Este obstáculo se ha abordado mediante el diseño de moléculas pequeñas que se unen a sitios alostéricos únicos dentro de los 7 dominios transmembrana de los receptores mGlu, permitiendo una selectividad sin precedentes contra otros receptores de glutamato.

En un principio, los receptores mGlu del grupo II atrajeron considerablemente la atención como posibles objetivos para nuevos antipsicóticos debido a que inhiben, principalmente, la liberación de neurotransmisores de los terminales presinápticos glutamatérgicos, GABAérgicos, dopaminérgicos y noradrenérgicos. Dada la hipótesis de que la escasez de dopamina y serotonina en las regiones corticales contribuye a los síntomas negativos de la esquizofrenia, se estudiaron los efectos del agonista **LY404039**, que provoca un aumento en la dopamina en la corteza prefrontal, lo que podría mejorar algunos aspectos de los síntomas negativos⁴². Más tarde, se estudió **LY2140023 (pomaglumedad metionil)**, un profármaco de LY404039 muy potente y selectivo, en ensayos clínicos de seguridad y tolerabilidad en humanos⁴³. Aunque mostró mejoras significativas comparables con la olanzapina tanto en los síntomas positivos como en los negativos en el ensayo inicial de fase II, estudios clínicos posteriores de mayor tamaño no mostraron una eficacia significativa frente a placebo. No obstante, un análisis multicéntrico que incluye el estudio de fase III más reciente y otros estudios integrados, afirma que pomaglumedad metionil produce una mejoría significativa entre los pacientes con enfermedad temprana o tratados con bloqueantes D₂ en comparación con los que recibieron placebo⁴⁴.

Otros estudios preclínicos con ratones *knock-out*, carentes de los receptores mGlu₂ y mGlu₃, sugieren que la reversión de la hiperlocomoción

inducida por anfetamina y PCP (método que se utiliza para crear modelos animales que reproducen rasgos alterados en la esquizofrenia) es dependiente solamente de la activación de mGlu2, y no de mGlu3⁴⁵. Este hecho contribuye a que se hayan buscado moléculas alternativas, como los moduladores alostéricos positivos (PAM) selectivos de mGlu2. Los PAM mGlu2 se unen a un sitio alostérico en el receptor, distinto del sitio de unión ortostérico del glutamato, y aumenta la potencia y/o la eficacia de los agonistas ortostéricos, lo que resulta en una activación más potente del receptor cuando se le une un agonista. Al potenciar las respuestas al glutamato endógeno, es posible que los PAM mGlu2 puedan revertir la señalización glutamatérgica excesiva solo en las sinapsis en las que esto ocurra, evitando potencialmente la tolerancia y los efectos de deterioro cognitivo observados con agonistas ortostéricos, y brindando un camino alternativo para terapias dirigidas a estos receptores.

Se han estudiado diversos PAM mGlu2 que hasta el momento no han tenido demasiado éxito por no producir los efectos esperados. El compuesto más actual y que parece más prometedor es el **SAR218645**, PAM mGlu2 selectivo y activo por vía oral. Según Griebel y cols. reduce la liberación de glutamato cortical, aunque no tiene efecto en modelos dopaminérgicos y glutamatérgicos de síntomas positivos ni afecta a la eficacia de otros antipsicóticos cuando se administran de manera conjunta⁴⁶. Esta molécula mejora los déficits de memoria episódica inducida por MK-801 (antagonista de NMDAR que imita alteraciones propias de la esquizofrenia) y el deterioro de memoria de trabajo en ratones *knock-down* con una expresión reducida de receptores GluN1. Además, SAR218645 revierte la inhibición latente y los potenciales evocados auditivos en ratones y ratas, respectivamente, dos endofenotipos conductuales característicos relacionados con rasgos de esquizofrenia. Por lo tanto, este compuesto podría ser una manera de lograr una terapia más específica para ciertos endofenotipos. Estos resultados convierten a SAR218645 en un buen candidato para el tratamiento de los síntomas cognitivos de los pacientes con esquizofrenia, en particular aquellos con atención anormal y habilidades sensoriales.

La investigación sobre la modulación farmacológica del sistema glutamatérgico es cada vez más avanzada, como demuestra la gran multitud de estudios que hay disponibles. En la Tabla 5 se recogen los principales datos de los que han sido revisados para el presente trabajo.

Tabla 4. Resumen de los estudios revisados sobre la utilidad de la modulación del sistema glutamatérgico para el tratamiento de la esquizofrenia.

Tipo de estudio	Intervención	Resultados	Referencias
Inhibidores de la DAAO			
ECA; DC; Contr.	30-120 mg/kg/día D-serina o PCB	Mejora SP, SN y SC	18,19,34
ECA; DC; Contr.	D-serina + BS o PCB	↑ niveles serina; mejora SC	21-24
ECA; DC; Contr.	1 g/día BS o PCB; 6 semanas	Mejora SN y SC	Lane <i>et al.</i> ²⁵
ECA; DC; Contr.	1 o 2 g/día BS o PCB	Mejora SN	Lin <i>et al.</i> ²⁶
Inhibidores de GlyT1			
ECA; DC; Contr.	2 g/día sarcosina o PCB	Mejora SP y SN	33,34
ECA; DC; Contr; Fase II	10, 30, 60 mg/día sarcosina + RP o PCB; 8 semanas	Mejora SN	Umbricht <i>et al.</i> ³⁵
ECA; DC; Contr; Fase II/III	10, 30 mg/día bitopertin o 15 mg olanzapina; 8 semanas	No mejora SN	Bugarski-Kirola <i>et al.</i> ³⁶
ECA; DC; Contr; Fase III	10 mg/día bitopertin o PCB	Suspenseo	Roche MR ³⁷
ECA; DC	10 mg/día bitopertin	Sin cambios en los síntomas	Kantrowitz <i>et al.</i> ³⁸
ECA; DC	10, 20, 40, 60 mg/12h PF-03463275	Mejora memoria de trabajo Buena tolerancia	D'Souza <i>et al.</i> ³⁹
ECA; DC; Contr; Fase I	10, 25, 50, 75 mg/día BI 425809 + PCB	↑ niveles glicina; Buena tolerancia	40,41
Inhibidores de los receptores mGlu_{2/3}			
E. preclínico	40 mg/12h LY2140023; 14 días	Buena tolerancia	Lowe <i>et al.</i> ⁴³
EC; DC; Fase II	5, 20, 40, 80 mg/día LY2140023 + olanzapina	Mejora sintomatología	Kinon <i>et al.</i> ⁴⁴
E. preclínico	Infusión continua SAR218645	Mejora de la memoria; candidato tratamiento SC	Griebel <i>et al.</i> ⁴⁶
ECA: ensayo clínico aleatorizado; DC: doble ciego; BS: benzoato de sodio; PCB: placebo; RP: risperidona; SP: síntomas positivos; SN: síntomas negativos; SC: síntomas cognitivos			

2.2. Utilidad terapéutica de la modulación del sistema colinérgico en el tratamiento de la esquizofrenia

El sistema colinérgico es una de las vías excitadoras que participan en los sistemas simpático y parasimpático y que utiliza acetilcolina (ACh) como neurotransmisor. Se conocen dos tipos de receptores a los que se une la acetilcolina, los receptores nicotínicos y los muscarínicos. El receptor nicotínico

de acetilcolina es probablemente el receptor de neurotransmisión mejor caracterizado. Se trata de una proteína pentamérica compuesta por cinco posibles subunidades α_{1-10} , β_{1-4} , γ , δ , y ϵ (17 homólogos en total). Entre los diferentes tipos de receptores nicotínicos, el compuesto por cinco subunidades α_7 (nAChR α_7) ha sido objeto de estudio como posible tratamiento para la esquizofrenia. Este receptor se encuentra en múltiples regiones del cerebro involucradas en la memoria y la función cognitiva, incluyendo el hipocampo, la corteza y las regiones subcorticales. La correcta neurotransmisión de ACh es fundamental en estas áreas, por lo que anomalías en la señalización colinérgica pueden ser la causa de muchos de los síntomas asociados a la esquizofrenia. El nAChR α_7 es único con respecto a otros receptores nicotínicos por su menor probabilidad de apertura al calcio y su rápida desensibilización, además de la ventaja de que los agonistas pueden penetrar a través de la barrera hematoencefálica. Asimismo, la activación de los nAChRs α_7 aumenta la neurotransmisión colinérgica y la liberación de glutamato y dopamina, por lo que se cree que desempeña un papel en los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia. Parece ser que estos receptores poseen un papel clave en procesos inflamatorios involucrados en la esquizofrenia. Esto se debe a que se ha visto una disminución de la densidad de nAChRs α_7 cerebrales en pacientes con déficit en los potenciales auditivos evocados P50, un biomarcador característico de esquizofrenia que responde a la activación del nAChR α_7 .

Debido a estas propiedades, se ha estudiado el desarrollo de agonistas selectivos y moduladores alostéricos positivos (PAM) de los nAChRs α_7 para el tratamiento del deterioro cognitivo en la esquizofrenia. Así, los agonistas y los PAM nAChR α_7 han estado presentes en una amplia gama de ensayos cognitivos en roedores, entre los que se incluyen la prueba de reconocimiento social, el método de reconocimiento de objetos novedosos (RON) y el laberinto acuático de Morris.

Encenicline (EVP-6124) es un agonista parcial selectivo de nAChR α_7 que parece mejorar la interacción social y los procesos de consolidación de la memoria en roedores^{47,48}, siendo considerado un agente procognitivo. Se cree que funciona como co-agonista, ya que se ha observado que ceba el nAChR α_7

en bajas concentraciones, aumentando así su respuesta a la acetilcolina de origen natural. Este efecto puede mejorar la funcionalidad de los circuitos cerebrales implicados en la activación sensorial, la atención y la cognición. Un estudio de prueba de concepto mostró que encenicline tiene una buena tolerabilidad y seguridad a dosis de 0,3 y 1 mg/kg durante 21 días en pacientes con esquizofrenia en tratamiento crónico estable⁴⁷. A pesar del pequeño tamaño de la muestra, se encontraron resultados positivos en diferentes parámetros evaluados mediante electroencefalograma (EEG) y una tendencia hacia la mejora en la función cognitiva superior no verbal. Un ensayo clínico aleatorizado de fase II demostró que 0,27 mg de encenicline como terapia complementaria produce efectos modestos en el rendimiento cognitivo⁴⁹. Otro ensayo aleatorizado de Fase IIb, controlado con placebo, mostró que cuando encenicline se toma en combinación con antipsicóticos atípicos ejerce un impacto clínica y estadísticamente significativo en la cognición general de los pacientes, además de una reducción de los síntomas negativos⁵⁰. En 2016 finalizaron dos ensayos clínicos de fase III (NCT01714661, NCT01716975), aleatorizados, doble ciego, paralelos y con una duración de 26 semanas. Se evaluó el efecto procognitivo de encenicline frente a placebo, en pacientes en tratamiento crónico estable con antipsicóticos atípicos. Por otro lado, se realizó un estudio multicéntrico (NCT01714713⁵¹) de 26 semanas en los pacientes que completaron NCT01714661 y NCT01716975 para investigar la seguridad a una exposición prolongada a encenicline, aunque no hay resultados publicados. Hayward y cols realizaron recientemente un estudio en ratones *knock-out* de nAChR α_7 que demuestra que encenicline mejora la capacidad atencional cuando se analiza en una tarea específica que evalúa atención⁵².

El **GTS-21** o **DMXB-A** (3-(2, 4-dimetoxibenzil-lideno)-anabaseína) es un análogo de la anabaseína, una toxina extraída de un gusano marino que posee una estructura relacionada con la nicotina. Funciona como agonista parcial de nAChR α_7 y antagonista de nAChR $\alpha_4\beta_2$. Además, su principal metabolito, el 4-OH DMXB-A, puede funcionar como antagonista de nAChR α_7 . Un estudio clínico en sujetos sanos mostró efectos positivos para DMXB-A en la atención, la memoria de trabajo y la memoria episódica⁵³. Asimismo, una prueba de concepto

para DMXB-A en pacientes con esquizofrenia demostró una normalización de los déficits en potencial evocado auditivo P50 y una mejora cognitiva⁵⁴. Aunque sí hubo un estudio de Fase II que no mostró mejoras en la cognición, se observó que dosis altas (150 mg/día, 4 semanas) de DMXB-A mejoraron los síntomas negativos⁵⁵. La realización de resonancias magnéticas funcionales (RMf) y análisis farmacogenéticos en pacientes esquizofrénicos, reveló que DMXB-A a 75 y 150 mg/día induce varias alteraciones en las redes neuronales afectadas en la esquizofrenia a través de los nAChRs $\alpha 7$ ⁵⁶. Debido a la baja biodisponibilidad y la baja vida media de DMXB-A en humanos, se ha desarrollado un sistema DMXB-A-SR de liberación sostenida que se ha investigado en un EC aleatorizado controlado con placebo en pacientes con esquizofrenia⁵⁷. En este estudio se compararon formulaciones orales de liberación inmediata y prolongada de DMXB-A, pero los resultados no fueron los esperados, ya que los efectos cognitivos observados con DMXB-A no se observaron con DMXB-A-SR, a pesar de haberse mantenido con niveles en plasma casi iguales. Esto se debe a que la exposición prolongada a agonistas, aunque sean parciales, produce desensibilización de los nAChRs $\alpha 7$. Por lo tanto, parece ser que lo más lógico en este caso sería utilizar moléculas de vida media breve de manera intermitente o moduladores alostéricos para mejorar los efectos de la acetilcolina liberada físicamente.

A pesar de que muchos de los agonistas de nAChR $\alpha 7$ protegen contra el deterioro de las funciones cognitivas, la rápida desensibilización que los caracteriza genera preocupación sobre la administración a largo plazo de esta clase de compuestos. De esta forma, y como en el caso de los receptores metabotrópicos, los PAM nAChR $\alpha 7$ han sido objeto de gran atención. Sobre la base de la caracterización electrofisiológica, se han sugerido dos tipos de PAM, tipo I y tipo II, que aumentan la potencia y la eficacia máximas de las respuestas inducidas por agonistas.

Los PAM nAChR $\alpha 7$ de tipo I mejoran la activación colinérgica y conservan las características espaciotemporales de la transmisión sináptica, aunque se diferencian de los de tipo II en que mantienen la cinética de rápida desensibilización del receptor. No obstante, se han estudiado dos compuestos

interesantes de este tipo, el NS-1738 y el AVL-3288. El compuesto **NS-1738** ha demostrado *in vivo* sus propiedades de modulación eficaz y altamente selectiva de α_7 nAChR, capaz de producir una mejora cognitiva⁵⁸. Un estudio preclínico en ratas investigó el compuesto NS-1738 solo y en combinación con risperidona por su utilidad como tratamiento complementario en la esquizofrenia⁵⁹. Se encontró que NS-1738 potencia el efecto de una dosis subeficaz de risperidona en la prueba de respuesta condicionada de evitación y en las corrientes inducidas por NMDA en la corteza prefrontal medial. El compuesto mejoró la memoria en la prueba de reconocimiento de objetos nuevos y potenció la liberación de dopamina inducida por risperidona en el núcleo accumbens, pero no en la corteza prefrontal. Además, produjo un efecto mantenido en los síntomas positivos, un efecto mejorado del deterioro cognitivo y pocos efectos adversos.

Recientemente Gee et al. evaluaron por primera vez los efectos del compuesto **AVL-3288** en términos de seguridad y evidencia preliminar en relación al efecto neurocognitivo en sujetos sanos⁶⁰. Esta molécula evoca una modulación fuerte y positiva de la transmisión inducida por agonistas de nAChR α_7 y tiene poca o ninguna interacción con otros canales iónicos activados por ligando. La administración oral de dosis únicas de manera ascendente se realizó en un ensayo de Fase I, doble ciego y controlado con placebo en no fumadores. El ensayo mostró que AVL-3288 (10 y 30 mg/día) posee un perfil de seguridad adecuado e induce mejoras en la neurocognición y en la inhibición del potencial evocado auditivo P50 a estímulos repetidos.

Los resultados de los estudios sobre el receptor nACh α_7 apuntan a que es una diana prometedora para el tratamiento de la esquizofrenia, aunque todavía se requiere investigar en mayor profundidad. En la Tabla 6 quedan recogidos los datos de mayor relevancia sobre los estudios revisados.

Tabla 5. Resumen de los estudios consultados más relevantes sobre la eficacia y seguridad de la utilización de la modulación del receptor nACh α_7 en el tratamiento de la esquizofrenia.

Tipo de estudio	Intervención	Resultados	Referencias
Agonistas del receptor nACh α_7			
E. preclínico	0,3 y 1 mg/kg/día EN	Mejora SC; pocos EA	van Goethem <i>et al.</i> ⁴⁸
ECA; DC; Contr	0,27 mg/día EN + AA	Modesta mejora en SC	Keefe <i>et al.</i> ⁴⁹
ECA; DC; Contr	0,3 y 1 mg/kg/día EN + AA	Mejora SN y SC	Preskorn <i>et al.</i> ⁵⁰
ECA; DC; Fase III	Dosis altas y bajas de EN	Resultados no publicados	NCT01714713, no publicado ⁵¹
E. preclínico	0.3mg/kg/día EN	Mejora de la atención	Hayward <i>et al.</i> ⁵²
ECA; DC; Contr	25, 75, 150 mg/8h DMXB-A + PCB	Mejora SC	Kitagawa <i>et al.</i> ⁵³
ECA; DC; Contr	2 dosis DMXB-A o PCB	Mejora SC	Olincy <i>et al.</i> ⁵⁴
ECA; DC; Contr	150 mg/día DMXB-A o PCB	Mejora SN	Freedman <i>et al.</i> ⁵⁵
ECA; DC; Contr; Fase II	75 y 150 mg/día DMXB-A o PCB	Cambios de actividad en las redes neuronales	Tregellas <i>et al.</i> ⁵⁶
ECA; DC; Contr;	DMXB-A vs. DMXB-A-SR	Desensibilización nAChR α_7	Kem <i>et al.</i> ⁵⁷
Moduladores alostéricos positivos del receptor nACh α_7			
E. preclínico	NS-1738 + RP	Mejora SC; pocos EA	Marcus <i>et al.</i> ⁵⁹
ECA; DC; Contr; Fase I	10, 30 mg/día AVL-3288 o PCB	Mejora SC; pocos EA	Gee <i>et al.</i> ⁶⁰

ECA: ensayo clínico aleatorizado; DC: doble ciego; Contr: controlado; AA: antipsicótico atípico; EN: encenicline; RP: risperidona; PCB: placebo; SP: síntomas positivos; SN: síntomas negativos; SC: síntomas cognitivos; EA: efectos adversos

2.3. Utilidad terapéutica del cannabidiol en el tratamiento de la esquizofrenia

El sistema endocannabinoide (SEC) es un sistema de comunicación intercelular muy implicado en la modulación funcional de diversos sistemas de neurotransmisión, que está compuesto de receptores cannabinoides, ligandos endógenos o endocannabinoides, y enzimas de síntesis y metabolización⁶¹. Los receptores cannabinoides son proteínas de membrana celular a los que se unen los endocannabinoides, moléculas de naturaleza lipídica producidas por distintas células del organismo. El SEC se implica en una amplia variedad de procesos fisiológicos a nivel del SNC, entre los que se pueden destacar la regulación de la respuesta emocional, procesos cognitivos o la percepción del dolor, entre muchos otros. Los dos principales receptores que componen el SEC son los receptores cannabinoides CB1 y CB2, proteínas transmembrana acopladas a proteínas G capaces de transmitir una señal extracelular al interior de la célula.

Además de los efectos que median los endocannabinoides, la función del SEC también se ve afectada por la administración de fitocannabinoides, una clase de compuestos que aparecen en la naturaleza en la especie *Cannabis sativa L.* y que actúan uniéndose a los receptores cannabinoides o regulando la actividad de las enzimas de síntesis o metabolización. El cannabidiol (CBD) es el segundo fitocanabinoide más abundante en la planta del cannabis, después del tetrahidrocannabinol (THC) que además es el principal componente psicoactivo de la planta. El CBD muestra varios efectos terapéuticos que van desde antiinflamatorios, antieméticos y analgésicos hasta neuroprotectores, anticonvulsivos, antipsicóticos y ansiolíticos. Contrariamente al THC, no tiene propiedades psicoactivas y no actúa directamente sobre los receptores CB1 o CB2. El perfil farmacológico del CBD incluye la activación del receptor 5-HT_{1A}, el agonismo parcial de los receptores D₂ de dopamina⁶², y la unión y activación de receptores vanilloides de potencial transitorio 1 (TrpV1), además de muchos otros mecanismos, ya que se ha descrito la modulación de más de 65 dianas diferentes^{63,64}. El CBD también aumenta la disponibilidad del endocanabinoide anandamida (N-araquidonoiletanolamina, AEA) al interactuar con el transportador de membrana de AEA (que median su recaptación) e impedir la hidrólisis de AEA por la enzima amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH). En cuanto a las características farmacocinéticas, cabe destacar que el CBD es un compuesto altamente lipofílico y atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica (BHE)⁶⁵. Además, el CBD posee una vida media larga en humanos, pero no tiene una buena biodisponibilidad⁶⁶.

Algunos de los estudios que han evaluado el efecto clínico del CBD en la reducción de los síntomas psicóticos de la esquizofrenia^{67,68} han atribuido esta propiedad a su capacidad para inhibir directamente la recaptación de anandamida. Este ligando posee actividad proneurogénica y antiinflamatoria, regula la liberación presináptica de ácido γ -aminobutírico (GABA) y glutamato, y controla la neurotransmisión de dopamina. De esta forma, desempeña un papel importante en la regulación del estado de ánimo, la cognición y el comportamiento. Además, el agonismo parcial que ejerce el CBD en los

receptores D₂ (similar al que produce el antipsicótico aripiprazol) podría explicar, al menos en parte, sus efectos antipsicóticos.

Leweke et al.⁶⁷ llevaron a cabo un estudio clínico que exploraba por primera vez en pacientes la potencial utilidad terapéutica del CBD en el tratamiento de la esquizofrenia. Este trabajo pionero examinó cómo el CBD puede modular los niveles séricos de AEA y combinó estos resultados con un EC de fase II que compara la eficacia del CBD con un antipsicótico típico, la amisulprida (antagonista del receptor de dopamina D₂). Como resultado, se observó que tanto el CBD como la amisulprida funcionaron con igual eficacia en el alivio de los síntomas positivos y negativos, aunque el CBD produjo menos efectos secundarios y una mayor tolerancia al tratamiento. Con el CBD, los hallazgos de concentraciones elevadas de AEA en el LCR de pacientes prodrómicos mostraron una transición más tardía hacia la psicosis⁶⁹.

Por otro lado, numerosos estudios han revelado que el CBD puede modular de manera potente la neurotransmisión dopaminérgica en el sistema mesolímbico. En un estudio en humanos se utilizaron tareas de procesamiento cognitivo que se ven afectadas por las propiedades psicóticas del THC⁷⁰. Mientras que los déficits en el procesamiento cognitivo y los síntomas de tipo psicótico inducidos por THC se asociaron con una activación atenuada en varias regiones cerebrales, la administración de CBD revirtió estos efectos, tanto en el comportamiento como en términos de patrones de activación cerebral. Asimismo, algunos informes han demostrado los efectos funcionales de la administración sistémica o intracraneal de CBD sobre la actividad mesolímbica. Por ejemplo, se ha estudiado que la administración intrahipotalámica de CBD aumenta la liberación de adenosina y DA directamente en el núcleo accumbens (NAc) de rata⁷¹. Además, las infusiones directas de CBD en el NAc revierten las alteraciones inducidas por amfetamina en el paradigma de inhibición prepulso⁷², una prueba de medida operativa de la supresión sensoriomotora que se sabe que se encuentra gravemente alterada en la esquizofrenia.

Otros estudios han considerado los efectos pro-cognitivos del CBD en pacientes esquizofrénicos. Hallak y cols.⁷³ revelaron que la administración de una dosis única de CBD (300 o 600 mg/kg) no afecta a la atención selectiva de

pacientes esquizofrénicos tratados regularmente con antipsicóticos. Recientemente, Boggs et al.⁷⁴ también han publicado resultados de su investigación sobre los efectos cognitivos del CBD en pacientes con esquizofrenia en un ECA controlado con placebo adjunto a un antipsicótico, utilizando la Batería Cognitiva de Consenso MATRICS. Según sus datos, no hubo efectos significativos en ninguno de los grupos, cada uno de los cuales incluye 18 pacientes en el análisis final. No obstante, los pacientes incluidos en el ensayo padecían otras enfermedades crónicas, y muchos de ellos estaban polimedcados a largo plazo. Estas limitaciones ponen en duda los resultados del estudio, puesto que deberían estudiarse los efectos del CBD antes del progreso de la enfermedad, tal y como propusieron después los autores. Por el contrario, también se ha informado recientemente en otro estudio⁶⁸ de una tendencia al aumento, aunque no estadísticamente significativo, en el rendimiento cognitivo y el funcionamiento general en pacientes tratados con CBD oral durante 6 semanas como tratamiento adyuvante a antipsicóticos.

Aunque hay pocos ensayos con CBD, su perfil de eficacia y seguridad lo convierten en potencial objeto de futuras investigaciones. Los estudios revisados en el presente trabajo y sus datos principales se recogen en la Tabla 7.

Tabla 6. Resumen de los principales estudios revisados en relación a la eficacia y seguridad del cannabidiol en el tratamiento de la esquizofrenia.

Tipo de estudio	Población de estudio	Intervención	Resultados	Referencias
DC; Controlado	28 pacientes EQZ	300 mg CBD o 600 mg CBD en una dosis única	No mejora del SC. Posible efecto sedante con 600 mg.	Hallak et al., 2010 ⁷³
ECA; Fase II; DC; Paralelo; Controlado	42 pacientes EQZ o trastorno esquizofreniforme	CDB vs. amisulprida (600 - 800 mg/día, oral); 4 semanas	Mejora sintomatología con CBD y amisulpride. Menos EA con CBD.	Leweke et al., 2012 ⁶⁷
ECA; DC; Controlado; Paralelo	43 (grupo CBD) + 45 (grupo PCB) pacientes EQZ	1000 mg/día CBD o PCB (oral) en 2 dosis; 6 semanas	Mejora de SP y SC con CBD. Sin EA significativos.	McGuire et al., 2018 ⁶⁸
ECA; DC; Controlado; Paralelo	18 (grupo CBD) + 18 (grupo PCB) pacientes EQZ	600 mg/día CBD o PCB (oral); 6 semanas	No mejora puntuaciones SC ni reducción de síntomas psicóticos.	Boggs et al., 2018 ⁷⁴
ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; DC: doble ciego; EQZ: esquizofrenia; PCB: placebo; CBD: cannabidiol; EA: Efectos Adversos; SP: síntomas positivos; SN: síntomas negativos; SC: síntomas cognitivos				

2.4. Utilidad terapéutica de la modulación combinada de diferentes sistemas de neurotransmisión

Algunas de las nuevas estrategias en el diseño y descubrimiento de fármacos contra la esquizofrenia se centran en objetivos múltiples, es decir, en fármacos que sean capaces de modular varias dianas terapéuticas de manera simultánea. De esta forma se consiguen abordar los síntomas desde distintos mecanismos, pudiendo conseguir así una mayor eficacia y una posible reducción de los efectos adversos.

Uno de los compuestos que se han estudiado ha sido **BL-1020**, un éster de la perfenazina (antipsicótico típico) y del neurotransmisor GABA. Presenta antagonismo por los receptores D₂, H₁ y 5-HT_{2A}, y también actúa como agonista de los receptores GABA_A. Este hecho resulta interesante, puesto que el aumento de la función GABA puede conducir a una mejor tolerabilidad de los medicamentos antagonistas de la dopamina. De hecho, estudios en animales han sugerido que la adición del mecanismo mediado por GABA contribuye a los resultados procognitivos asociados con BL-1020⁷⁵. El mecanismo combinado de BL-1020 conduce a una mejora de los síntomas positivos mediante su antagonismo del receptor D₂, que disminuye directamente la secreción de dopamina en la vía mesolímbica. Esto podría inducir o empeorar los síntomas negativos al bloquear la secreción de dopamina en la corteza prefrontal. Sin embargo, la propiedad estimulante de GABA_A es más potente y puede mejorar los síntomas positivos, negativos y cognitivos. Por otro lado, el antagonismo de 5-HT_{2A} por parte de BL-1020 contribuye, teóricamente, a disminuir el riesgo de efectos adversos extrapiramidales y la aparición de hiperprolactinemia.

Un estudio de 6 semanas, aleatorizado y doble ciego, con 363 pacientes esquizofrénicos, evaluó la eficacia y seguridad de BL-1020 (10 o 20-30 mg/día) frente a placebo o risperidona (2-8 mg/día)⁷⁶. Los resultados mostraron que la dosis de 20-30 mg de BL-1020 fue significativamente mejor que el placebo e igual a la risperidona en la mejora de las puntuaciones PANSS. Sin embargo, la mejora con la dosis de 10 mg de BL-1020 no fue superior a la de placebo. Según los resultados medidos a través de la escala breve de la cognición en la esquizofrenia (BACSS, por sus siglas en inglés), la dosis de 20-30 mg de BL-

1020 mejoró significativamente la función cognitiva en comparación con placebo, risperidona o la dosis de 10 mg de BL-1020. En términos de seguridad, la prevalencia de efectos adversos extrapiramidales y acatisia fue similar en los grupos de tratamiento con 20-30 mg de BL-1020 y risperidona, pero significativamente mayor que en los grupos de 10 mg de BL-1020 y placebo. Además, el grupo de tratamiento con 20-30 mg de BL-1020 mostró aumentos significativos en el nivel de prolactina que los que tomaron placebo, aunque este efecto fue mucho mayor para la risperidona que para 20-30 mg de BL -1020.

También se llevó a cabo un estudio similar para investigar más a fondo los efectos procognitivos y antipsicóticos a corto plazo (6 semanas) y a largo plazo (6 meses), medidos a través de la Batería Cognitiva de Consenso MATRICS. Sin embargo, la compañía investigadora BioLineRx LTD interrumpió el estudio en marzo de 2013 porque un análisis interno mostró que el ensayo no cumpliría con el criterio de valoración de eficacia primaria preespecificado⁷⁷.

Lu AF35700 es un compuesto que actúa como antagonista de los receptores D₁ y D₂ (presentando una mayor afinidad por el primero), y también del 5-HT₆. Debido a su menor selectividad por el receptor D₂, se supone que Lu AF35700 tiene un mejor perfil de efectos secundarios (síntomas extrapiramidales, hiperprolactinemia) en comparación con los antipsicóticos actuales. Un ensayo de fase I no publicado obtuvo resultados positivos en el estudio de las propiedades de seguridad, tolerabilidad, farmacocinéticas y farmacodinámicas de Lu AF35700 en pacientes con esquizofrenia⁷⁸. Lundbeck está actualmente reclutando participantes para un ensayo clínico de fase III que estará compuesto por 817 pacientes⁷⁹. Su objetivo será determinar la eficacia de Lu AF35700 en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento en la etapa temprana y tardía de la enfermedad. Los pacientes recibirán risperidona (4-6 mg/día) o, en caso de fracaso reciente con risperidona, olanzapina (15-20 mg/día). Más adelante los pacientes se asignarán al azar para recibir Lu AF35700 (10 mg/día) o continuar su tratamiento con risperidona u olanzapina.

Lumateperone (ITI-007)⁸⁰ es un modulador selectivo y simultáneo de serotonina, dopamina y glutamato. Se trata de un fármaco muy prometedor con altas posibilidades de ser aprobado, puesto que la FDA ha aceptado revisar

posible aprobación como nuevo medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia. Este compuesto actúa como agonista parcial presináptico y antagonista postsináptico en los receptores D₂ con selectividad funcional a nivel mesolímbico y mesocortical. Este efecto provoca una reducción de la liberación presináptica de dopamina y un bloqueo de la dopamina postsináptica, que produce una reducción más eficiente de la señalización dopaminérgica. Lumateperone también produce un potente antagonismo del receptor 5-HT_{2A}, inhibe el transportador de serotonina (SERT) y aumenta la fosforilación de las subunidades de los receptores GluN2B (un subtipo de receptores NMDA). También se han observado afinidades relativamente bajas en los receptores histaminérgicos H₁, serotoninérgicos 5-HT_{2C} y muscarínicos, lo que predice un perfil de tolerancia global favorable. Así, al actuar a través de todos estos sistemas de señalización y con selectividad regional, lumateperone mejora los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia.

Lumateperone se administra una vez al día por la mañana y no es necesaria una titulación o aumento progresivo de dosis. Lieberman et al.⁸¹ estudiaron en un ensayo dosis de lumateperone y placebo de 60 y 120 mg/día y se compararon con risperidona a 4 mg/día. El nuevo compuesto mostró una mejoría estadísticamente significativa en comparación con placebo e igual a la risperidona en la puntuación total de PANSS a la dosis de 60 mg/día (pero no a la de 120 mg/día). Además, los análisis secundarios ilustraron mejoras en los síntomas negativos, depresivos y en el comportamiento prosocial con la dosis de 60 mg. El fármaco fue bien tolerado y se asoció con un perfil metabólico benigno, como muestran las bajas tasas de discontinuación y los niveles más bajos de prolactina, glucosa en ayunas, colesterol total y triglicéridos.

En un estudio de Fase III en 450 pacientes con esquizofrenia aguda, la administración de 60 mg/día (pero no 40 mg/día) de lumateperone demostró eficacia, con una superioridad estadísticamente significativa sobre el placebo, según lo medido por la puntuación total de PANSS⁸². Este estudio también mostró una buena tolerancia a lumateperone dado el perfil motor, metabólico y cardiovascular similar a placebo. Además, no hubo cambios clínicamente significativos en la acatisia, síntomas extrapiramidales, prolactina, peso corporal,

glucosa, insulina, lípidos o intervalo QTc. Con la dosis de 60 mg de lumateperone, los eventos adversos más frecuentes fueron somnolencia, sedación y fatiga. Otro estudio de Fase III comparó la eficacia de lumateperone a 20 mg y 60 mg con la de placebo en la esquizofrenia, utilizando risperidona a 4 mg como comparador⁸². De nuevo, la nueva molécula mejoró los síntomas de la esquizofrenia a 60 mg/día, pero no se mostró una superioridad estadística sobre el placebo porque también hubo una alta respuesta al mismo. En cuanto a los efectos adversos, ambas dosis de lumateperone produjeron menos aumento de los triglicéridos, colesterol y prolactina que la risperidona.

El estudio de la modulación combinada de diferentes dianas ha sido y continúa siendo una estrategia exitosa para el tratamiento de la esquizofrenia. Los principales estudios revisados sobre esta estrategia y sus datos más relevantes se encuentran recogidos en la Tabla 8.

Tabla 7. Resumen de los estudios consultados más relevantes sobre la eficacia y seguridad de la utilización de la modulación multimecanística para el tratamiento de la esquizofrenia.

Tipo de estudio	Población de estudio	Intervención	Resultados	Referencias
Estudio preclínico	Modelos de rata con EQZ aguda	BL-1020 oral y perfenazina	Resultados procognitivos mediados por GABA	Geffen et al., 2009 ⁷⁵
ECA; DC; Fase II; Paralelo	363 pacientes EQZ crónica	10, 20-30 mg/día BL-1020 o PCB vs. 2-8 mg/día RP; 6 semanas	Mejora puntuaciones PANNS y SC	Geffen et al., 2012 ⁷⁶
ECA; DC; Fase I; Paralelo	96 pacientes EQZ	5 mg/día LuAF35700; 3 semanas	Buena seguridad y tolerabilidad.	NCT02202226, estudio no publicado ⁷⁸
ECA; DC; Fase III; Paralelo	817 pacientes EQZ	10 mg/día LuAF35700 o RP/olanzapina	-	NCT03230864, estudio en reclutamiento
ECA; DC; Fase II; Paralelo	334 pacientes EQZ aguda exacerbada	60 o 120 mg/día ITI-007 o PCB vs. 4 mg/día de RP	Mejoría significativa en PANSS (60 mg). Bien tolerado y pocos EA.	Lieberman et al., 2016 ⁸¹
ECA; DC; Fase III; Paralelo	450 pacientes EQZ aguda exacerbada	40 o 60 mg/día ITI-007 vs. PCB	Mejoría significativa en PANSS (60 mg). Bien tolerado, EA leves.	ITI-007-301 (NCT02282761, estudio no publicado) ⁸³
ECA; DC; Fase III; Paralelo	696 pacientes EQZ aguda exacerbada	20 o 60 mg/día ITI-007 o PCB vs. 4 mg/día RP; 6 semanas	ITI-007 60 mg y PCB con resultados similares en PANSS. ITI-007 menos probab. de EA que RP.	ITI-007-302 (NCT02469155, estudio no publicado) ⁸⁴
ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; DC: doble ciego; EQZ: esquizofrenia; PCB: Placebo; RP: risperidona; EA: Efectos Adversos				

DISCUSIÓN

La esquizofrenia posee una etiología y fisiopatología muy complejas que dificultan en gran medida su tratamiento. Si bien el desequilibrio del sistema dopaminérgico constituye una vía final común de muchas de sus alteraciones, y se ha evidenciado la clara implicación de la neurotransmisión serotoninérgica, la investigación actual sobre la modulación farmacológica de los sistemas glutamatérgico, colinérgico y endocannabinoide ha permitido desarrollar candidatos prometedores. Debido a la limitada eficacia de los tratamientos que se emplean actualmente y la elevada incidencia de aparición de efectos adversos, resulta necesario el desarrollo de fármacos con mecanismos de acción novedosos que permitan mejorar el abordaje terapéutico de la esquizofrenia.

Según la hipótesis glutamatérgica, muchas alteraciones funcionales en este sistema de neurotransmisión están implicadas en la fisiopatología de la enfermedad, habiéndose relacionado especialmente con síntomas de tipo negativo y cognitivo. Las estrategias que se han diseñado y se están investigando se fundamentan en un aumento de la funcionalidad glutamatérgica con aproximaciones que van dirigidas o bien al receptor NMDA o a la modulación alostérica de receptores metabotrópicos. Los resultados de los que se dispone todavía tienen un carácter bastante preliminar, dado que existen limitaciones en el diseño clínico y en la eficacia de los compuestos que se han desarrollado hasta ahora. Los inhibidores de la DAAO parecen tener eficacia sobre los síntomas negativos y cognitivos, aunque todavía se necesitan más estudios en modelos preclínicos para dilucidar la contribución de otros posibles mecanismos a la efectividad, así como ensayos clínicos que describan un perfil más detallado sobre el tipo de pacientes a los que pueden beneficiar más. Los inhibidores de GlyT1 muestran mejoras de los síntomas negativos en combinación con antipsicóticos atípicos, aunque los compuestos que se están ensayando actualmente se están dirigiendo hacia la mejora del rendimiento cognitivo, ya que los diseños desarrollados hasta ahora no son del todo aceptables. Los resultados obtenidos sobre los PAM mGlu_{2/3} diseñados hasta ahora han remarcado la necesidad de establecer biomarcadores novedosos y de tener en cuenta el

tratamiento previo con antipsicóticos, dado que se ha demostrado que algunos pueden producir cambios en la neuroplasticidad. De esta manera se podría mejorar la categorización de la enfermedad y conseguir una mayor especificidad en cuanto a la necesidad de cada paciente.

La literatura ha mostrado el importante papel que tiene el receptor nicotínico colinérgico nACh α_7 en modelos animales de cognición, aprendizaje, memoria y procesamiento sensorial, y que ha motivado explorar la posible utilidad terapéutica de su modulación farmacológica en el tratamiento de la esquizofrenia. Por ello, los fármacos que se han desarrollado hasta ahora en este sentido están dirigidos a tratar los síntomas cognitivos. Además, se ha observado que la eficacia es mayor si se administran como coadyuvante de otros antipsicóticos, lo que resulta interesante para conseguir un efecto sinérgico que aumente la eficacia y mejore la seguridad. Sin embargo, la mayoría de los ensayos clínicos con compuestos dirigidos a este receptor han finalizado sin ofrecer datos concluyentes o han sido suspendidos. Una de las principales limitaciones de los agonistas de los receptores nACh α_7 es la desensibilización que se produce ante una exposición prolongada. Por esta razón, se investigaron los PAM nAChR α_7 , que se unen a un sitio alostérico del receptor, por lo que no causan desensibilización y su eficacia depende de la disponibilidad de acetilcolina. Por tanto, las investigaciones futuras deberían centrarse en el desarrollo de PAM nAChR α_7 , así como en mejorar sus perfiles de selectividad y seguridad.

La modulación del sistema endocannabinoide puede ser otra estrategia interesante para el tratamiento de la esquizofrenia. El empleo de compuestos cannabinoideos como el CBD ha suscitado un gran interés dado su versátil perfil farmacológico. Hoy en día se ha descrito que actúa sobre más de 65 dianas a nivel del SNC, su perfil de seguridad es muy favorable y ha demostrado su utilidad como agente ansiolítico, antidepresivo, antipsicótico, proneurogénico y procognitivo. Además, cabe destacar que el CBD ya se encuentra comercializado de forma aislada en EE.UU. (Epidiolex®), lo que facilita aún más la futura investigación sobre su potencial como fármaco antipsicótico. El CBD es un compuesto altamente lipofílico y atraviesa fácilmente la BHE, aunque

presenta el inconveniente de que su biodisponibilidad por vía oral es bastante baja, por lo que, de cara a investigaciones futuras, sería importante el desarrollo de formulaciones que permitan solventar esta desventaja. Los estudios que se han realizado hasta ahora tanto a nivel preclínico como clínico, avalan la potencial eficacia del CBD como antipsicótico. Sin embargo, todavía se cuenta con un escaso número de ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo y con un tamaño de muestra suficiente para avalar su aplicación como fármaco antipsicótico.

La interacción entre múltiples sistemas de neurotransmisión en la esquizofrenia puede motivar el empleo de fármacos con varios mecanismos de acción para conseguir un abordaje terapéutico más completo y exitoso. De hecho, los antipsicóticos atípicos comercializados ya se basan en esta aproximación, modulando diferentes dianas a nivel dopaminérgico, serotoninérgico y adrenérgico. Actualmente se están ensayando compuestos que también modulan múltiples dianas, incluyendo otras menos exploradas a nivel GABAérgico y glutamatérgico. Los estudios publicados hasta ahora muestran una mayor eficacia y seguridad que la de los antipsicóticos atípicos disponibles actualmente, por lo que, si el desarrollo de estos agentes resulta exitoso, se ampliarán las opciones farmacológicas para los clínicos. De hecho, los resultados están siendo tan prometedores que ya hay un compuesto en desarrollo tardío y cercano a recibir la aprobación por la FDA, y otro que podría convertirse en la primera nueva farmacoterapia, después de la clozapina, para el tratamiento de pacientes refractarios. Las perspectivas futuras para la modulación multimecanística son muy favorables, ya que el hecho de modular específicamente distintos tipos de dianas puede proporcionar efectos sinérgicos complementarios que aumentan la eficacia y un mayor perfil de seguridad.

Finalmente, cabe decir que resulta muy importante obtener un conocimiento más completo sobre la fisiopatología de la esquizofrenia con el objetivo de descubrir nuevas dianas que puedan servir para avanzar hacia mejores abordajes farmacológicos. Además, esta circunstancia posibilitaría el establecimiento de biomarcadores que ayuden a realizar un diagnóstico más específico y, por tanto, adecuar mejor el tipo de estrategia terapéutica que puede

ser más exitosa para cada paciente. En conclusión, se han hecho grandes avances en la investigación de nuevas estrategias terapéuticas para el abordaje farmacológico de la esquizofrenia. Sin embargo, aún son necesarios estudios adicionales sobre las aproximaciones que se han revisado en el presente trabajo, para poder valorar una futura utilidad terapéutica que permita mejorar la eficacia y seguridad, y finalmente conseguir una mejora de la calidad de vida de los pacientes que sufren este trastorno neuropsiquiátrico.



CONCLUSIONES

- El tratamiento actual de la esquizofrenia posee importantes limitaciones en cuanto a su eficacia y seguridad que motivan la investigación sobre el desarrollo de nuevas estrategias farmacológicas.
- Debido a la alta implicación del sistema glutamatérgico en la fisiopatología de la esquizofrenia, la modulación funcional de los receptores NMDA y mGlu se ha postulado como un objetivo terapéutico interesante para el manejo de los síntomas negativos y cognitivos.
- La modulación farmacológica de los receptores nACh α_7 mediante el empleo de agonistas y, especialmente, de moduladores alostéricos en combinación con otros antipsicóticos, ha demostrado ser útil en el tratamiento del deterioro cognitivo que acompaña al trastorno esquizofrénico.
- Los resultados obtenidos hasta el momento sugieren que el CBD podría ser un fármaco de gran interés para el tratamiento de la esquizofrenia. Además, su demostrada seguridad junto con su completo perfil farmacológico sirve de estímulo para seguir investigando sobre su potencial utilidad como antipsicótico.
- El desarrollo de compuestos antipsicóticos que actúen de manera simultánea en diversos sistemas de neurotransmisión constituye una estrategia interesante que puede suponer un aumento de la eficacia y una disminución de los efectos adversos.
- La investigación sobre las bases fisiopatológicas de la esquizofrenia es fundamental para poder descubrir nuevas dianas terapéuticas y desarrollar estrategias farmacológicas que mejoren el tratamiento de la esquizofrenia.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS, *Guía de bolsillo de la clasificación CIE-10: Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento*, E.M. Panamericana, Editor. 2000: Madrid, España.
2. OMS. *Esquizofrenia*. [15 julio 2018]; Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>.
3. Segarra R, A.B., Arrillaga A, Betancor D, Napal O, Guitiérrez M, et al, *Abordaje integral de las fases iniciales de las psicosis*. 2014, Madrid, España: Editorial Médica Panamericana.
4. Vaucher, J., et al., *Cannabis use and risk of schizophrenia: a Mendelian randomization study*. Mol Psychiatry, 2018. **23**(5): p. 1287-1292.
5. Rabin, R.A. and T.P. George, *Cannabis and psychosis: understanding the smoke signals*. Lancet Psychiatry, 2016. **3**(10): p. 909-910.
6. Schifani, C., et al., *Using molecular imaging to understand early schizophrenia-related psychosis neurochemistry: a review of human studies*. Int Rev Psychiatry, 2017. **29**(6): p. 555-566.
7. Mena, A., et al., *Reduced Prepulse Inhibition as a Biomarker of Schizophrenia*. Front Behav Neurosci, 2016. **10**: p. 202.
8. Koike, S., et al., *Application of functional near infrared spectroscopy as supplementary examination for diagnosis of clinical stages of psychosis spectrum*. Psychiatry Clin Neurosci, 2017. **71**(12): p. 794-806.
9. APA, *DSM-V: Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales*. 5 ed. 2014, Madrid, España: Editorial Médica Panamericana.
10. Jesús Flórez, J.A.A., África Mediavilla, *Farmacología Humana*. 6 ed. 2013, Madrid, España: Elsevier Masson.
11. Spohn, H.E., et al., *Phenothiazine effects on psychological and psychophysiological dysfunction in chronic schizophrenics*. Arch Gen Psychiatry, 1977. **34**(6): p. 633-44.
12. Schwartz, T.L., S. Sachdeva, and S.M. Stahl, *Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia*. Front Pharmacol, 2012. **3**: p. 195.
13. Davis, K.L., et al., *Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization*. Am J Psychiatry, 1991. **148**(11): p. 1474-86.
14. Millan, M.J., *N-Methyl-D-aspartate receptors as a target for improved antipsychotic agents: novel insights and clinical perspectives*. Psychopharmacology (Berl), 2005. **179**(1): p. 30-53.
15. Freedman, R., *Schizophrenia*. N Engl J Med, 2003. **349**(18): p. 1738-49.
16. Juarez-Reyes, M.G., et al., *Effects of stringent criteria on eligibility for clozapine among public mental health clients*. Psychiatr Serv, 1995. **46**(8): p. 801-6.
17. Patel, K.R., et al., *Schizophrenia: overview and treatment options*. P T, 2014. **39**(9): p. 638-45.
18. Tsai, G.E. and P.Y. Lin, *Strategies to enhance N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotransmission in schizophrenia, a critical review and meta-analysis*. Curr Pharm Des, 2010. **16**(5): p. 522-37.
19. Kantrowitz, J.T., et al., *High dose D-serine in the treatment of schizophrenia*. Schizophr Res, 2010. **121**(1-3): p. 125-30.
20. Burnet, P.W., et al., *D-amino acid oxidase activity and expression are increased in schizophrenia*. Mol Psychiatry, 2008. **13**(7): p. 658-60.
21. Hashimoto, K., et al., *Co-administration of a D-amino acid oxidase inhibitor potentiates the efficacy of D-serine in attenuating prepulse inhibition deficits after administration of dizocilpine*. Biol Psychiatry, 2009. **65**(12): p. 1103-6.
22. Ferraris, D.V. and T. Tsukamoto, *Recent advances in the discovery of D-amino acid oxidase inhibitors and their therapeutic utility in schizophrenia*. Curr Pharm Des, 2011. **17**(2): p. 103-11.
23. Sacchi, S., et al., *D-amino acid oxidase inhibitors as a novel class of drugs for schizophrenia therapy*. Curr Pharm Des, 2013. **19**(14): p. 2499-511.
24. Guercio, G.D. and R. Panizzutti, *Potential and Challenges for the Clinical Use of d-Serine As a Cognitive Enhancer*. Front Psychiatry, 2018. **9**: p. 14.

25. Lane, H.Y., et al., *Add-on treatment of benzoate for schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of D-amino acid oxidase inhibitor*. JAMA Psychiatry, 2013. **70**(12): p. 1267-75.
26. Lin, C.H., et al., *Sodium Benzoate, a D-Amino Acid Oxidase Inhibitor, Added to Clozapine for the Treatment of Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial*. Biol Psychiatry, 2018. **84**(6): p. 422-432.
27. NCT02261519. *Study to Evaluate Safety & Efficacy of NaBen® as Add-on Treatment for Schizophrenia in Adults*. [17 agosto 2018]; Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02261519?term=NCT02261519&rank=1>.
28. NCT01908192. *Adaptive Phase II Study to Evaluate the Safety & Efficacy of NaBen®*. [17 agosto 2018]; Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01908192?term=NCT01908192&rank=1>.
29. Jana, A., et al., *Up-regulation of neurotrophic factors by cinnamon and its metabolite sodium benzoate: therapeutic implications for neurodegenerative disorders*. J Neuroimmune Pharmacol, 2013. **8**(3): p. 739-55.
30. Hashimoto, K., et al., *Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2013. **263**(5): p. 367-77.
31. Hashimoto, K., *Glycine transporter-1: a new potential therapeutic target for schizophrenia*. Curr Pharm Des, 2011. **17**(2): p. 112-20.
32. Javitt, D.C., *Glycine transport inhibitors in the treatment of schizophrenia*. Handb Exp Pharmacol, 2012(213): p. 367-99.
33. Tsai, G., et al., *Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia*. Biol Psychiatry, 2004. **55**(5): p. 452-6.
34. Lane, H.Y., et al., *Sarcosine or D-serine add-on treatment for acute exacerbation of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Arch Gen Psychiatry, 2005. **62**(11): p. 1196-204.
35. Umbricht, D., et al., *Effect of bitopertin, a glycine reuptake inhibitor, on negative symptoms of schizophrenia: a randomized, double-blind, proof-of-concept study*. JAMA Psychiatry, 2014. **71**(6): p. 637-46.
36. Bugarski-Kirola, D., et al., *A phase II/III trial of bitopertin monotherapy compared with placebo in patients with an acute exacerbation of schizophrenia - results from the CandleLyte study*. Eur Neuropsychopharmacol, 2014. **24**(7): p. 1024-36.
37. Roche Media Release (January 21, 2014): *Roche provides update on the first two of six phase III studies of bitopertin in schizophrenia*. [21 diciembre 2018]; Disponible en: http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2014-01-21.htm.
38. Kantrowitz, J.T., et al., *Neurophysiological Effects of Bitopertin in Schizophrenia*. J Clin Psychopharmacol, 2017. **37**(4): p. 447-451.
39. D'Souza, D.C., et al., *Dose-Related Target Occupancy and Effects on Circuitry, Behavior, and Neuroplasticity of the Glycine Transporter-1 Inhibitor PF-03463275 in Healthy and Schizophrenia Subjects*. Biol Psychiatry, 2018. **84**(6): p. 413-421.
40. Moschetti, V., et al., *Multiple Rising Doses of Oral BI 425809, a GlyT1 Inhibitor, in Young and Elderly Healthy Volunteers: A Randomised, Double-Blind, Phase I Study Investigating Safety and Pharmacokinetics*. Clin Drug Investig, 2018. **38**(8): p. 737-750.
41. Rosenbrock, H., et al., *Evaluation of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BI 425809, a Novel GlyT1 Inhibitor: Translational Studies*. Clin Transl Sci, 2018. **11**(6): p. 616-623.
42. Rorick-Kehn, L.M., et al., *In vivo pharmacological characterization of the structurally novel, potent, selective mGlu2/3 receptor agonist LY404039 in animal models of psychiatric disorders*. Psychopharmacology (Berl), 2007. **193**(1): p. 121-36.
43. Lowe, S., et al., *Effects of a novel mGlu(2)/(3) receptor agonist prodrug, LY2140023 monohydrate, on central monoamine turnover as determined in human and rat cerebrospinal fluid*. Psychopharmacology (Berl), 2012. **219**(4): p. 959-70.
44. Kinon, B.J., et al., *A multicenter, inpatient, phase 2, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study of LY2140023 monohydrate in patients with DSM-IV schizophrenia*. J Clin Psychopharmacol, 2011. **31**(3): p. 349-55.
45. Fell, M.J., et al., *Evidence for the role of metabotropic glutamate (mGlu)2 not mGlu3 receptors in the preclinical antipsychotic pharmacology of the mGlu2/3 receptor agonist*

- (-)-(1R,4S,5S,6S)-4-amino-2-sulfonylbicyclo[3.1.0]hexane-4,6-dicarboxylic acid (LY404039). *J Pharmacol Exp Ther*, 2008. **326**(1): p. 209-17.
46. Griebel, G., et al., *The mGluR2 positive allosteric modulator, SAR218645, improves memory and attention deficits in translational models of cognitive symptoms associated with schizophrenia*. *Sci Rep*, 2016. **6**: p. 35320.
 47. Prickaerts, J., et al., *EVP-6124, a novel and selective alpha7 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, improves memory performance by potentiating the acetylcholine response of alpha7 nicotinic acetylcholine receptors*. *Neuropharmacology*, 2012. **62**(2): p. 1099-110.
 48. van Goethem, N.P., et al., *Continuous infusion of the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor agonist EVP-6124 produces no signs of tolerance at memory-enhancing doses in rats: a pharmacokinetic and behavioral study*. *Behav Pharmacol*, 2015. **26**(4): p. 403-6.
 49. Keefe, R.S., et al., *Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Encenicline, an alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist, as a Treatment for Cognitive Impairment in Schizophrenia*. *Neuropsychopharmacology*, 2015. **40**(13): p. 3053-60.
 50. Preskorn, S.H., et al., *Normalizing effects of EVP-6124, an alpha-7 nicotinic partial agonist, on event-related potentials and cognition: a proof of concept, randomized trial in patients with schizophrenia*. *J Psychiatr Pract*, 2014. **20**(1): p. 12-24.
 51. *NCT01714713. A 26-Week Extension Study of EVP-6124 (Alpha-7 nAChR) as an Adjunctive Pro-Cognitive Treatment in Schizophrenia Subjects on Chronic Stable Atypical Antipsychotic Therapy*. [4 octubre 2018]; Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01714713?term=NCT01714713&rank=1>.
 52. Hayward, A., L. Adamson, and J.C. Neill, *Partial agonism at the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor improves attention, impulsive action and vigilance in low attentive rats*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2017. **27**(4): p. 325-335.
 53. Kitagawa, H., et al., *Safety, pharmacokinetics, and effects on cognitive function of multiple doses of GTS-21 in healthy, male volunteers*. *Neuropsychopharmacology*, 2003. **28**(3): p. 542-51.
 54. Olincy, A., et al., *Proof-of-concept trial of an alpha7 nicotinic agonist in schizophrenia*. *Arch Gen Psychiatry*, 2006. **63**(6): p. 630-8.
 55. Freedman, R., et al., *Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia*. *Am J Psychiatry*, 2008. **165**(8): p. 1040-7.
 56. Tregellas, J.R., et al., *Effects of an alpha 7-nicotinic agonist on default network activity in schizophrenia*. *Biol Psychiatry*, 2011. **69**(1): p. 7-11.
 57. Kem, W.R., et al., *Pharmacokinetic Limitations on Effects of an Alpha7-Nicotinic Receptor Agonist in Schizophrenia: Randomized Trial with an Extended-Release Formulation*. *Neuropsychopharmacology*, 2018. **43**(3): p. 583-589.
 58. Timmermann, D.B., et al., *An allosteric modulator of the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor possessing cognition-enhancing properties in vivo*. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007. **323**(1): p. 294-307.
 59. Marcus, M.M., et al., *Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor agonists and PAMs as adjunctive treatment in schizophrenia. An experimental study*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2016. **26**(9): p. 1401-1411.
 60. Gee, K.W., et al., *First in human trial of a type I positive allosteric modulator of alpha7-nicotinic acetylcholine receptors: Pharmacokinetics, safety, and evidence for neurocognitive effect of AVL-3288*. *J Psychopharmacol*, 2017. **31**(4): p. 434-441.
 61. Marsicano, G. and B. Lutz, *Neuromodulatory functions of the endocannabinoid system*. *J Endocrinol Invest*, 2006. **29**(3 Suppl): p. 27-46.
 62. Seeman, P., *Cannabidiol is a partial agonist at dopamine D2High receptors, predicting its antipsychotic clinical dose*. *Transl Psychiatry*, 2016. **6**(10): p. e920.
 63. Campos, A.C., et al., *Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders*. *Pharmacol Res*, 2016. **112**: p. 119-127.
 64. Ibeas Bih, C., et al., *Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders*. *Neurotherapeutics*, 2015. **12**(4): p. 699-730.
 65. Deiana, S., et al., *Plasma and brain pharmacokinetic profile of cannabidiol (CBD), cannabidivarin (CBDV), Delta(9)-tetrahydrocannabivarin (THCV) and cannabigerol (CBG) in rats and mice following oral and intraperitoneal administration and CBD action*

- on obsessive-compulsive behaviour. *Psychopharmacology (Berl)*, 2012. **219**(3): p. 859-73.
66. Manini, A.F., et al., *Safety and pharmacokinetics of oral cannabidiol when administered concomitantly with intravenous fentanyl in humans*. *J Addict Med*, 2015. **9**(3): p. 204-10.
 67. Leweke, F.M., et al., *Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia*. *Transl Psychiatry*, 2012. **2**: p. e94.
 68. McGuire, P., et al., *Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial*. *Am J Psychiatry*, 2018. **175**(3): p. 225-231.
 69. Koethe, D., et al., *Anandamide elevation in cerebrospinal fluid in initial prodromal states of psychosis*. *Br J Psychiatry*, 2009. **194**(4): p. 371-2.
 70. Bhattacharyya, S., et al., *Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology*. *Neuropsychopharmacology*, 2010. **35**(3): p. 764-74.
 71. Mijangos-Moreno, S., et al., *Intrahypothalamic injection of cannabidiol increases the extracellular levels of adenosine in nucleus accumbens in rats*. *Neurosci Res*, 2014. **84**: p. 60-3.
 72. Renard, J., et al., *Cannabidiol Counteracts Amphetamine-Induced Neuronal and Behavioral Sensitization of the Mesolimbic Dopamine Pathway through a Novel mTOR/p70S6 Kinase Signaling Pathway*. *J Neurosci*, 2016. **36**(18): p. 5160-9.
 73. Hallak, J.E., et al., *Performance of schizophrenic patients in the Stroop Color Word Test and electrodermal responsiveness after acute administration of cannabidiol (CBD)*. *Braz J Psychiatry*, 2010. **32**(1): p. 56-61.
 74. Boggs, D.L., et al., *The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2018. **235**(7): p. 1923-1932.
 75. Geffen, Y., et al., *BL-1020: a novel antipsychotic drug with GABAergic activity and low catalepsy, is efficacious in a rat model of schizophrenia*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2009. **19**(1): p. 1-13.
 76. Geffen, Y., et al., *BL-1020, a new gamma-aminobutyric acid-enhanced antipsychotic: results of 6-week, randomized, double-blind, controlled, efficacy and safety study*. *J Clin Psychiatry*, 2012. **73**(9): p. e1168-74.
 77. *BioLineRx Announces Results from Interim Analysis of Phase II/III CLARITY Trial of BL-1020 for Schizophrenia*. Press release 23 March 2013. [14 noviembre 2018]; Disponible en: <http://www.biolinerx.com/default.Asp?Pageid=16&itemid=180>.
 78. NCT02202226. *Safety and Tolerability Study of Lu AF35700 After Repeated Dosing in Patients With Schizophrenia*. [7 enero 2019]; Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02202226?term=NCT02202226.&rank=1>.
 79. NCT03230864. *Efficacy of Lu AF35700 in Patients With Early-in-disease or Late-in-disease Treatment-resistant Schizophrenia (Anew)*. [7 enero 2019]; Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03230864?term=Lu+AF35700&draw=2&rank=8>
 80. Li, P., et al., *Discovery of a tetracyclic quinoxaline derivative as a potent and orally active multifunctional drug candidate for the treatment of neuropsychiatric and neurological disorders*. *J Med Chem*, 2014. **57**(6): p. 2670-82.
 81. Lieberman, J.A., et al., *ITI-007 for the Treatment of Schizophrenia: A 4-Week Randomized, Double-Blind, Controlled Trial*. *Biol Psychiatry*, 2016. **79**(12): p. 952-61.
 82. Davis, R.E. and C.U. Correll, *ITI-007 in the treatment of schizophrenia: from novel pharmacology to clinical outcomes*. *Expert Rev Neurother*, 2016. **16**(6): p. 601-14.
 83. NCT02282761. *A Trial to Assess the Antipsychotic Efficacy of ITI-007*. [3 enero 2019]; Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02282761?term=NCT02282761&rank=1>.
 84. NCT02469155. *A Trial to Assess the Antipsychotic Efficacy of ITI-007 Over 6 Weeks of Treatment*. [3 enero 2019]; Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02469155?term=NCT02469155&rank=1>.