

















































subtipos de mGluR, clasificados en tres grupos: grupo I, mGlu<sub>1,5</sub>; grupo II, mGlu<sub>2,3</sub>; y grupo III, mGlu<sub>4,6,7,8</sub>. 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 negativos<sup>42</sup>. Más tarde, se estudió **LY2140023 (pomaglumetad metionil)**, un profármaco de LY404039 muy potente y selectivo, en ensayos clínicos de seguridad y tolerabilidad en humanos<sup>43</sup>. 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 pomaglumetad metionil produce una mejoría significativa entre los pacientes con enfermedad temprana o tratados con bloqueantes D<sub>2</sub> en comparación con los que recibieron placebo<sup>44</sup>.

Otros estudios preclínicos con ratones *knock-out*, carentes de los receptores mGlu<sub>2</sub> y mGlu<sub>3</sub>, 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 mGlu3<sup>45</sup>. 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 conjunta<sup>46</sup>. 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
<b>Inhibidores de la DAAO</b>			
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> <sup>25</sup>
ECA; DC; Contr.	1 o 2 g/día BS o PCB	Mejora SN	Lin <i>et al.</i> <sup>26</sup>
<b>Inhibidores de GlyT1</b>			
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> <sup>35</sup>
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> <sup>36</sup>
ECA; DC; Contr; Fase III	10 mg/día bitopertin o PCB	Suspenseo	Roche MR <sup>37</sup>
ECA; DC	10 mg/día bitopertin	Sin cambios en los síntomas	Kantrowitz <i>et al.</i> <sup>38</sup>
ECA; DC	10, 20, 40, 60 mg/12h PF-03463275	Mejora memoria de trabajo Buena tolerancia	D'Souza <i>et al.</i> <sup>39</sup>
ECA; DC; Contr; Fase I	10, 25, 50, 75 mg/día BI 425809 + PCB	↑ niveles glicina; Buena tolerancia	40,41
<b>Inhibidores de los receptores mGlu<sub>2/3</sub></b>			
E. preclínico	40 mg/12h LY2140023; 14 días	Buena tolerancia	Lowe <i>et al.</i> <sup>43</sup>
EC; DC; Fase II	5, 20, 40, 80 mg/día LY2140023 + olanzapina	Mejora sintomatología	Kinon <i>et al.</i> <sup>44</sup>
E. preclínico	Infusión continua SAR218645	Mejora de la memoria; candidato tratamiento SC	Griebel <i>et al.</i> <sup>46</sup>
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  $\alpha_{1-10}$ ,  $\beta_{1-4}$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , y  $\epsilon$  (17 homólogos en total). Entre los diferentes tipos de receptores nicotínicos, el compuesto por cinco subunidades  $\alpha_7$  (nAChR  $\alpha_7$ ) 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  $\alpha_7$  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  $\alpha_7$  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  $\alpha_7$  cerebrales en pacientes con déficit en los potenciales auditivos evocados P50, un biomarcador característico de esquizofrenia que responde a la activación del nAChR  $\alpha_7$ .

Debido a estas propiedades, se ha estudiado el desarrollo de agonistas selectivos y moduladores alostéricos positivos (PAM) de los nAChRs  $\alpha_7$  para el tratamiento del deterioro cognitivo en la esquizofrenia. Así, los agonistas y los PAM nAChR  $\alpha_7$  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  $\alpha_7$  que parece mejorar la interacción social y los procesos de consolidación de la memoria en roedores<sup>47,48</sup>, siendo considerado un agente procognitivo. Se cree que funciona como co-agonista, ya que se ha observado que ceba el nAChR  $\alpha_7$

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 estable<sup>47</sup>. 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 cognitivo<sup>49</sup>. 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 negativos<sup>50</sup>. 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 (NCT01714713<sup>51</sup>) 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  $\alpha_7$  que demuestra que encenicline mejora la capacidad atencional cuando se analiza en una tarea específica que evalúa atención<sup>52</sup>.

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  $\alpha_7$  y antagonista de nAChR  $\alpha_4\beta_2$ . Además, su principal metabolito, el 4-OH DMXB-A, puede funcionar como antagonista de nAChR  $\alpha_7$ . Un estudio clínico en sujetos sanos mostró efectos positivos para DMXB-A en la atención, la memoria de trabajo y la memoria episódica<sup>53</sup>. 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 cognitiva<sup>54</sup>. 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 negativos<sup>55</sup>. 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  $\alpha 7$ <sup>56</sup>. 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 esquizofrenia<sup>57</sup>. 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  $\alpha_7$  nAChR, capaz de producir una mejora cognitiva<sup>58</sup>. Un estudio preclínico en ratas investigó el compuesto NS-1738 solo y en combinación con risperidona por su utilidad como tratamiento complementario en la esquizofrenia<sup>59</sup>. 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 sanos<sup>60</sup>. Esta molécula evoca una modulación fuerte y positiva de la transmisión inducida por agonistas de nAChR  $\alpha_7$  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  $\alpha_7$  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  $\alpha_7$  en el tratamiento de la esquizofrenia.

Tipo de estudio	Intervención	Resultados	Referencias
<b>Agonistas del receptor nACh <math>\alpha_7</math></b>			
E. preclínico	0,3 y 1 mg/kg/día EN	Mejora SC; pocos EA	van Goethem <i>et al.</i> <sup>48</sup>
ECA; DC; Contr	0,27 mg/día EN + AA	Modesta mejora en SC	Keefe <i>et al.</i> <sup>49</sup>
ECA; DC; Contr	0,3 y 1 mg/kg/día EN + AA	Mejora SN y SC	Preskorn <i>et al.</i> <sup>50</sup>
ECA; DC; Fase III	Dosis altas y bajas de EN	Resultados no publicados	NCT01714713, no publicado <sup>51</sup>
E. preclínico	0.3mg/kg/día EN	Mejora de la atención	Hayward <i>et al.</i> <sup>52</sup>
ECA; DC; Contr	25, 75, 150 mg/8h DMXB-A + PCB	Mejora SC	Kitagawa <i>et al.</i> <sup>53</sup>
ECA; DC; Contr	2 dosis DMXB-A o PCB	Mejora SC	Olincy <i>et al.</i> <sup>54</sup>
ECA; DC; Contr	150 mg/día DMXB-A o PCB	Mejora SN	Freedman <i>et al.</i> <sup>55</sup>
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> <sup>56</sup>
ECA; DC; Contr;	DMXB-A vs. DMXB-A-SR	Desensibilización nAChR $\alpha_7$	Kem <i>et al.</i> <sup>57</sup>
<b>Moduladores alostéricos positivos del receptor nACh <math>\alpha_7</math></b>			
E. preclínico	NS-1738 + RP	Mejora SC; pocos EA	Marcus <i>et al.</i> <sup>59</sup>
ECA; DC; Contr; Fase I	10, 30 mg/día AVL-3288 o PCB	Mejora SC; pocos EA	Gee <i>et al.</i> <sup>60</sup>

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 metabolización<sup>61</sup>. 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<sub>1A</sub>, el agonismo parcial de los receptores D<sub>2</sub> de dopamina<sup>62</sup>, 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<sup>63,64</sup>. 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)<sup>65</sup>. Además, el CBD posee una vida media larga en humanos, pero no tiene una buena biodisponibilidad<sup>66</sup>.

Algunos de los estudios que han evaluado el efecto clínico del CBD en la reducción de los síntomas psicóticos de la esquizofrenia<sup>67,68</sup> 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 D<sub>2</sub> (similar al que produce el antipsicótico aripiprazol) podría explicar, al menos en parte, sus efectos antipsicóticos.

Leweke et al.<sup>67</sup> 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 D<sub>2</sub>). 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 psicosis<sup>69</sup>.

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 THC<sup>70</sup>. 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 rata<sup>71</sup>. Además, las infusiones directas de CBD en el NAc revierten las alteraciones inducidas por amfetamina en el paradigma de inhibición prepulso<sup>72</sup>, 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.<sup>73</sup> 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.<sup>74</sup> 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 estudio<sup>68</sup> 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 <sup>73</sup>
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 <sup>67</sup>
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 <sup>68</sup>
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 <sup>74</sup>
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 D<sub>2</sub>, H<sub>1</sub> y 5-HT<sub>2A</sub>, y también actúa como agonista de los receptores GABA<sub>A</sub>. 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-1020<sup>75</sup>. El mecanismo combinado de BL-1020 conduce a una mejora de los síntomas positivos mediante su antagonismo del receptor D<sub>2</sub>, 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<sub>A</sub> es más potente y puede mejorar los síntomas positivos, negativos y cognitivos. Por otro lado, el antagonismo de 5-HT<sub>2A</sub> 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)<sup>76</sup>. 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 preespecificado<sup>77</sup>.

**Lu AF35700** es un compuesto que actúa como antagonista de los receptores D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> (presentando una mayor afinidad por el primero), y también del 5-HT<sub>6</sub>. Debido a su menor selectividad por el receptor D<sub>2</sub>, 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 esquizofrenia<sup>78</sup>. Lundbeck está actualmente reclutando participantes para un ensayo clínico de fase III que estará compuesto por 817 pacientes<sup>79</sup>. 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)<sup>80</sup> 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 D<sub>2</sub> 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<sub>2A</sub>, 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 H<sub>1</sub>, serotoninérgicos 5-HT<sub>2C</sub> 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.<sup>81</sup> 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 PANSS<sup>82</sup>. 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 comparador<sup>82</sup>. 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	<b>Geffen et al., 2009</b> <sup>75</sup>
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	<b>Geffen et al., 2012</b> <sup>76</sup>
ECA; DC; Fase I; Paralelo	96 pacientes EQZ	5 mg/día LuAF35700; 3 semanas	Buena seguridad y tolerabilidad.	<b>NCT02202226, estudio no publicado</b> <sup>78</sup>
ECA; DC; Fase III; Paralelo	817 pacientes EQZ	10 mg/día LuAF35700 o RP/olanzapina	-	<b>NCT03230864, estudio en reclutamiento</b>
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.	<b>Lieberman et al., 2016</b> <sup>81</sup>
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.	<b>ITI-007-301 (NCT02282761, estudio no publicado)</b> <sup>83</sup>
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.	<b>ITI-007-302 (NCT02469155, estudio no publicado)</b> <sup>84</sup>
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<sub>2/3</sub> 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  $\alpha_7$  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  $\alpha_7$  es la desensibilización que se produce ante una exposición prolongada. Por esta razón, se investigaron los PAM nAChR  $\alpha_7$ , 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  $\alpha_7$ , 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  $\alpha_7$  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](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>.