

Los efectos antipsicóticos y antidepresivos de los antipsicóticos de segunda generación ¿Dos mecanismos farmacológicos diferentes?

Hans-Jürgen Möller

Resumen

Los antipsicóticos de segunda generación causan en los pacientes esquizofrénicos efectos antidepresivos más marcados que los que causan los neurolépticos tradicionales, y van más allá de los efectos antidepresivos basados en la reducción de síntomas positivos. El potencial antidepresivo de los antipsicóticos de segunda generación está relacionado, presumiblemente, con sus mecanismos farmacológicos, los cuales difieren de los de los neurolépticos tradicionales. En este sentido, entre otros, el antagonista 5-HT_{2A} tiene una especial relevancia en la mayoría de los nuevos antipsicóticos, pero también deben tenerse en cuenta las interacciones con el sistema dopaminérgico, como ocurre con la amisulprida y la aripiprazola, y la inhibición de la reabsorción de noradrenalina y/o serotonina, como ocurre con la ziprasidona y la zotepina. En resumen, los efectos antipsicóticos y antidepresivos de los antipsicóticos de segunda generación se basan, en su mayor parte, en mecanismos farmacológicos distintos. Esto puede resultar especialmente cierto en relación con los efectos antidepresivos directos, es decir, los efectos antidepresivos que no están mediados por la reducción de síntomas positivos.

Palabras clave: antipsicóticos de segunda generación · eficacia de los antidepresivos esquizofrenia · depresión

Introducción

Los síntomas depresivos durante las psicosis esquizofrénicas representan una parte importante del espectro de síntomas psicopatológicos, no sólo del tipo esquizofrénicos sino también dentro del grupo de las psicosis esquizofrénicas diagnosticadas según el CIE-10 o el DSM-IV (Bottlender et al. 2000; Häfner et al. 1999; Wassink et al. 1999).

Durante mucho tiempo se discutieron los posibles efectos secundarios depresiogénicos de los neurolépti-

cos tradicionales, si bien se realizaron estudios según los cuales los neurolépticos tradicionales pueden tener también efectos antidepresivos. Los estudios más recientes demuestran que los antipsicóticos de segunda generación tienen efectos antidepresivos significativamente más fuertes que los de los antipsicóticos tradicionales (Möller 2005). Además, se demostró que este efecto antidepresivo sólo se puede explicar de forma parcial al tratarse de una mejora secundaria de los síntomas positivos, y aparentemente es predominante debido a los efectos directos (primarios) de los síntomas depresivos. En este contexto, es de una gran importancia que recientemente se demostrara el efecto antidepresivo de los neurolépticos atípicos en el tratamiento de la depresión. En concreto, los resultados positivos de algunos estudios sobre la depresión bipolar son excelentes.

Según los datos de los que disponemos hasta ahora (Möller 2000a), los antipsicóticos de segunda generación representan una nueva opción para el tratamiento de los síntomas depresivos de la esquizofrenia. Esto constituye un hecho de gran importancia debido a que la eficacia del tratamiento con antidepresivos está limitada y, además, existe el riesgo de interacciones farmacocinéticas, especialmente cuando se usan inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (SSRI).

Las esperanzas sobre los efectos antidepresivos de los nuevos neurolépticos se basan en deliberaciones teóricas derivadas de los mecanismos farmacológicos de los nuevos neurolépticos, distintos a los de los neurolépticos clásicos. En concreto, los antipsicóticos con perfil multireceptor han sido los que han propiciado la formulación de estas hipótesis. Sin embargo, la eficacia antidepresiva también se puede explicar de forma teórica en la amisulprida, un antagonista selectivo D₂/D₃ con efectos pre- y postsinápticos equilibrados, y en la

aripiprazola con su antagonismo parcial predominante en los receptores dopaminérgicos.

Dada la importancia de este asunto, este estudio analizará el conocimiento farmacológico actual y se centrará, entre otras, en la cuestión de si los efectos antipsicóticos y antidepressivos de basan en mecanismos biológicos distintos.

Los neurolépticos clásicos: El antagonismo receptor D₂ como base farmacológica de los efectos sobre los síntomas positivos y su relación con los síntomas depresivos

Desde hace tiempo es sabido que el bloqueo postsináptico del receptor D₂ dopaminérgico es la base farmacológica de los efectos antipsicóticos de los neurolépticos, y sobretodo de los efectos en los síntomas positivos. Según los datos, en especial aquellos relativos a los neurolépticos tradicionales, existe una relación estrecha entre los bloqueos de D₂ y los efectos sobre los síntomas positivos (Farde et al. 1992; Seeman et al. 1977). No existe ningún neuroléptico que no bloquee los receptores dopaminérgicos D₂. El efecto de bloqueo de los receptores postsinápticos D₂ del sistema límbico está considerado como el correlativo biológico de la eficacia antipsicótica, mientras que el bloqueo de D₂ en el sistema nigroestriado se relaciona con los efectos secundarios del sistema motor extrapiramidal (EPS, o síndrome extrapiramidal).

Existen numerosos estudios clínicos sobre el hecho de que los neurolépticos tradicionales, en concreto los bloqueadores de receptores D₂ como el haloperidol, pueden producir síntomas depresivos (Awad 1993; Browne et al. 1998). Dichos estudios se publicaron durante la aparición de los neurolépticos clásicos bajo diferentes conceptos como “depresión farmacogénica”, “depresión acinética”, “disforia neuroléptica”, y “depresión postpsicótica” (Helmchen y Hippus 1967; McGlashan y Carpenter 1976; Rifkin et al. 1975; Van Putten y May 1978). En concreto, el concepto de “depresión cinética” se centra en la asociación entre los efectos parkinsonianos y la depresión (Rifkin et al. 1975). En conjunto, el efecto depresogénico de los neurolépticos tradicionales, sobretodo en los bloqueadores D₂ más o menos selectivos, como el haloperidol, que

bloquea todas las vías dopaminérgicas del cerebro de manera indiferente, resulta plausible desde un punto de vista teórico, ya que los medicamentos neurolépticos bloquean los receptores de dopamina, y sabemos que estos receptores actúan en las vías del cerebro que median la sensación de recompensa (Harrow et al. 1994; Wise 1982). Es algo que se ha demostrado claramente en la investigación con animales, por ejemplo con la racloprida y el haloperidol, que tienen mayor afinidad con los receptores D₂ una vez reducidos los efectos compensatorios, mientras los antagonistas D₃ y D₄ no causan ninguna influencia (Nakajima y Patterson 1997). El planteamiento es que si un neuroléptico interfiere con la experiencia de la recompensa o el placer, la experiencia resultante de relativa anhedonia podría convertirse en una fenocopia del estado depresivo (Siris y Bench 2003). De este modo, se podría demostrar clínicamente el efecto depresivo de los neurolépticos tradicionales. Sin embargo no fue posible atribuir todas las depresiones presentes tras la remisión de la psicosis aguda al tratamiento con neurolépticos de forma exclusiva (Möller et al. 1985; Möller y von Zerssen 1982, 1986). Por lo general, los síntomas depresivos durante la esquizofrenia, sus posibles causas y sus posibles diagnósticos son muy complejos. Sin embargo, la posibilidad de que la depresión esté causada por los neurolépticos tradicionales, al menos en un subgrupo de pacientes, debe verse como un problema clínico importante (Awad 1993; Browne et al. 1998; Siris y Bench 2003).

Así lo sugieren los estudios citados anteriormente y otros estudios sobre las primeras fases del tratamiento con neurolépticos (por ejemplo: De Alarcon y Carney 1969; Floru et al. 1975; Galdi et al. 1981; Galdi 1983; Johnson 1981). Hay dos estudios de los años 90 proporcionan más indicaciones en este sentido. El primero es una larga prospectiva de pacientes tratados con neurolépticos que manifestaban un grado mayor de depresión que los que, al azar, sólo recibieron neurolépticos al principio del tratamiento o como intervención tras una crisis. Los pacientes de dichos estudios mostraron una disminución del grado de depresión tras suspender el tratamiento con neurolépticos (Bandelow et al. 1992). Otro estudio específicamente diseñado para comparar la anhedonia en pacientes esquizofrénicos en

tratamiento con neurolépticos y en pacientes esquizofrénicos en tratamiento con otro tipo de fármacos mostró de forma significativa una mayor anhedonia y un grado mayor de depresión en aquellos pacientes en tratamiento con neurolépticos (Harrow et al. 1994). Al menos un estudio descubrió una relación positiva entre los niveles de plasma del haloperidol y los síntomas depresivos en el contexto de una asociación positiva entre síntomas extrapiramidales y depresivos (Krakowski et al. 1997). Otro estudio descubrió una tendencia a la asociación entre el grado de depresión y la dosis neuroléptica (Perenyi et al. 1998).

Aunque no signifique que los neurolépticos tradicionales no tengan un efecto depresiogénico en un subgrupo determinado de pacientes esquizofrénicos, por lo general, los neurolépticos tradicionales tienen un cierto efecto antidepresivo en los esquizofrénicos graves, ya que mitigan los síntomas depresivos que acompañan a los síntomas positivos (Knights y Hirsch 1981; Möller et al. 1985; Möller y von Zerssen 1982, 1986). Desgraciadamente este efecto antidepresivo no se evaluó correctamente, no con control de placebo, hasta que los neurolépticos tradicionales tales como el haloperidol fueron utilizados como comparativos estándar en las pruebas clínicas de los nuevos neurolépticos. Es por ello que las primeras pruebas se obtuvieron de estudios naturalistas. Los estudios comparativos con control de placebo realizados en la última década pudieron confirmar este efecto antidepresivo, sin embargo, demostraron también que los antipsicóticos de segunda generación son superiores en este sentido (Möller 2000a, 2000b, 2005).

Existen muchas hipótesis farmacológicas para explicar la atipicalidad (atipicalidad en el sentido estricto de la palabra, es decir, sin EPS o EPS leve) de los antipsicóticos de nueva generación, así como su amplio espectro de eficacia, incluyendo los síntomas negativos, los problemas cognitivos y los síntomas depresivos (atipicalidad en el sentido amplio). Los mecanismos hipotéticos de la atipicalidad, tanto en el sentido estricto como en el amplio, están más o menos relacionados entre ellos. Aunque algunos mecanismos parecen estar estrechamente relacionados con los efectos antidepresivos, hay otros mecanismos generales de atipicalidad que pueden ser relevantes para dichos efectos, o al menos por

su falta de efectos depresiogénicos. Es por ello que también deben tenerse en cuenta los mecanismos farmacológicos de la atipicalidad en el sentido amplio.

En el siguiente apartado se tratan los mecanismos de la atipicalidad y de los efectos antidepresivos relacionados con el sistema dopaminérgico. Más adelante se tratarán otros mecanismos no relacionados con el sistema dopaminérgico, en concreto, los relacionados con el sistema serotoninérgico.

Los mecanismos de atipicalidad y actividad depresiva relacionados con el sistema dopaminérgico

Es sabido que la fijación de los receptores postsinápticos D_2 está directamente relacionada con la eficacia antipsicótica en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia. (Creese et al. 1976; Peroutka y Snyder 1980; Seeman et al. 1976). Actualmente podemos distinguir cinco subtipos distintos de receptores de dopamina. Los receptores D_1 y D_5 forman la familia de receptores D_1 , mientras que los receptores D_2 , D_3 y D_4 forman la familia de receptores D_2 . Se ha intentado explicar el perfil atípico de los nuevos neurolépticos mediante las características de fijación de los diferentes subtipos de receptores de dopamina. Entre otras cosas, una relación equilibrada entre el bloqueo de los receptores D_1 y D_2 se asocia con un mejor efecto antipsicótico, o con una mejor tolerancia del sistema motor extrapiramidal, basado en el descubrimiento de que la clozapina bloquea los receptores D_1 y D_2 aproximadamente en la misma medida (Nordström et al. 1993). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, en contraposición con los neurolépticos clásicos como el haloperidol o la perfenazina, que apenas bloquean los receptores D_1 , existen también neurolépticos tradicionales como por ejemplo la flupentixola, que fija en la misma medida los receptores D_1 y D_2 . Si se toma esta hipótesis como cierta, se puede pensar que el bloqueo de los receptores D_1 pueden contribuir al efecto. Sin embargo, los antagonistas selectivos de los receptores D_1 (SCH 23390) y los antagonistas selectivos de los receptores D_1 y D_5 (SCH 39166) no han mostrado ningún efecto antipsicótico en humanos, pero sí una cierta tendencia a causar trastornos del sistema motor extrapiramidal en animales y en humanos (Casey 1995; Karlsson et al. 1995; Tice et al. 1994).

La clozapina es un bloqueador del receptor D₂ relativamente débil. En concentraciones terapéuticas tiende más a fijarse a los receptores D₄. De ahí la hipótesis que la fijación de este receptor de dopamina en concreto pueda estar asociado al perfil atípico de esta sustancia. Sin embargo, algunos neurolépticos tradicionales tienen también una gran afinidad con los receptores D₄, por ejemplo la flufenazina y la tioridazina (Roth et al. 1995). Además, no todos los neurolépticos atípicos tienen una alta afinidad con los receptores D₄. La cuestión sobre hasta qué punto es importante el bloqueo de los receptores D₄ para la eficacia antipsicótica solo se puede esclarecer utilizando receptores-ligandos D₄. No se pudo demostrar eficacia antipsicótica en el fananserín, un bloqueador selectivo D₄ y 5-HT₂ (Truffinet et al. 1999). El desarrollo de un bloqueador selectivo de receptor D₄ por parte de la compañía Merck Sharp & Dohme dejó de llevarse a cabo debido a que la sustancia presentaba una eficacia antipsicótica insuficiente. Un bloqueador selectivo del receptor D₄ de la compañía Pharmacia sigue bajo investigación pre-clínica (Möller 2000a). Basándose en los estudios realizados con animales, el bloqueo de receptores de dopamina D₄ no influye en el efecto de recompensa (Nakajima y Patterson 1997). La clozapina tiene una afinidad mayor que otros neurolépticos con los receptores D₃, si bien su afinidad con los receptores D₂ es menor. La posible relevancia de esta característica se verá cuando haya estudios sobre el antagonista selectivo del receptor D₃, UH232. (Lahti et al. 1998; Sotnikova et al. 2001; Taubes 1994). Vistas en conjunto, las implicaciones del bloqueo de los receptores D₃ siguen sin estar claras (Schwartz et al. 2000). Desde el punto de vista de los estudios con animales, los receptores de dopamina D₁ y D₂, pero no los D₃ y D₄, están altamente involucrados en la producción del estímulo cerebral que causa la sensación de recompensa (Nakajima y Patterson 1997; Nakajima y McKenzie 1986; Shippenberg et al. 1993; Guyon et al. 1993).

Ya se había avanzado una hipótesis en relación solamente con los receptores D₂/D₃ para las acciones atípicas de los antipsicóticos. Dicha hipótesis se basaba en que hay muchos fármacos que actúan de forma predominante sobre los receptores de dopamina D₂ y D₃,

como las benzamidas, la amisulprida, la remoxiprida y la sulprida (ver Curran y Perry 2001). Destacan las benzamidas ya que todos los fármacos de este tipo son relativamente selectivos de receptores de dopamina D₂ y D₃, y virtualmente no provocan acciones sobre los receptores 5-HT, incluyendo los 5-HT_{2A}. La amisulprida también ha sido testada en este sentido. Existen pruebas de que la amisulprida es un neuroléptico atípico (Leuch et al. 2002) y de que tiene efectos antidepresivos, especialmente en dosis bajas (Möller 2005; Muller et al. 2002; Pani y Gessa 2002; Peuskens et al. 2002). Sin embargo, no está claro si la atipicidad de la amisulprida está relacionada con la combinación de un bloqueo postsináptico D₂ y un bloqueo postsináptico D₃ (Möller 2003^a). Esta falta de certeza radica en el conocimiento limitado que tenemos del impacto de los receptores D₃ en general. Parece más probable que otros mecanismos sean factores más relevantes en la atipicidad de la amisulprida (ver más abajo).

La aripiprazola es distinta a todos los fármacos antipsicóticos conocidos debido a su agonista parcial en algunos receptores, incluyendo los receptores de dopamina D₂, D₃ y D₄, y los receptores de serotonina 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, y 5-HT_{2C} (Burris et al. 2002; Jordan et al. 2002; Oshiro et al. 1998). Desde el punto de vista de los agonistas parciales, la aripiprazola es de gran eficacia (40-80% de eficacia como agonista completo) en los receptores de dopamina D₃ y D₄, y los receptores de serotonina 5-HT_{1A} y 5-HT_{2C} (> 5% de agonista completo). Se ha demostrado la eficacia de la aripiprazola en la esquizofrenia gracias su perfil de seguridad favorable (su buena tolerabilidad, EPS bajo) (Ozdemir et al. 2002) y representa el primer agonista parcial que resulta eficaz para el tratamiento de la esquizofrenia. También ha sido posible demostrar una cierta eficacia antidepresiva (Kasper et al. 2003; Octavio et al. 2004). Aunque en un principio se pensó que la aripiprazola era simplemente un agonista parcial del receptor de dopamina D₂, estudios recientes (Shapiro et al. 2003) sugieren un perfil farmacológico más complejo que la convierten también en un antagonista funcional de los receptores 5-HT_{2A}. Por este motivo, algunos autores sospechan que los efectos de la aripiprazola son similares a los de los D₂/HT_{2A} atípicos, desde el punto de

vista del bloqueo parcial de D₂ y el bloqueo total de 5-HT_{2A} (Roth et al. 2003).

La selectividad límbica de los efectos antidopaminérgicos de los antipsicóticos de segunda generación

Se cree que el carácter atípico de algunos neurolepticos podría ser debido a su efecto preferencial sobre el sistema límbico, que es responsable de los procesos cognitivos y emocionales en contraposición de su efecto sobre el sistema extrapiramidal, que está estrechamente vinculado con el control de la actividad motora (Bischoff 1992; Meltzer 1993; Möller 2003a; Scatton y Zivkovic 1985). Junto con otros mecanismos farmacológicos atípicos, la selectividad límbica se teorizó y pudo ser demostrada para el antagonista selectivo de los receptores de amisulprida D₂/D₃. En otros neurolepticos atípicos con un perfil multireceptor, como la clozapina, por ejemplo, se demostró también una cierta selectividad límbica. En la sección siguiente mostraremos datos relacionados con este mecanismo de selectividad límbica. La amisulprida será tratada de forma predominante a modo de ejemplo.

Probablemente, la hiperactividad causada por las anfetaminas es una de las pruebas de comportamiento más importante que se utilizan para la investigación de los efectos antipsicóticos. La amisulprida, igual que otros antipsicóticos, actúa como antagonista de la hiperactividad motora causada por las anfetaminas en las ratas, en las que la dosis de 3mg/kg es la más efectiva. La amisulprida, en contraposición con otros antipsicóticos, incluso en dosis altas no bloquea los movimientos estereotipados causados por las anfetaminas. La clozapina también presenta este efecto selectivo, mientras que muchos otros fármacos no lo hacen (Sanger et al. 1999).

La explicación para el bloqueo selectivo de la hiperactividad causada por anfetaminas podría ser que el efecto de las anfetaminas implica la participación de las neuronas dopaminérgicas, las cuales se proyectan desde el tegmento ventral hacia el núcleo accumbens en el sistema límbico (vía mesolímbica), mientras que los movimientos estereotipados pueden implicar la participación de neuronas que se proyectan desde la sustancia nigra al estriato (vía nigroestriada). Se da por hecho que

la vía mesolímbica es especialmente importante para los efectos antipsicóticos de los neurolepticos, mientras que las neuronas nigroestriadas median el sistema motor extrapiramidal.

Estudios bioquímicos y electrofisiológicos también se muestran consistentes sobre la hipótesis que la amisulprida bloquea selectivamente los receptores de dopamina en las regiones límbicas del cerebro. Es por ello que tras la inyección de amisulprida en ratas, la síntesis y metabolización de la dopamina (que refleja un bloqueo de los receptores de dopamina) es más fuerte en el sistema límbico que en el estriato. Probablemente este efecto esté asociado al hecho que la dosis administrada de amisulprida ocupa más receptores de dopamina en el sistema límbico que en el estriato (Schoemaker et al. 1997). Se han observado resultados similares en la clozapina, mientras que otros neurolepticos como el haloperidol no mostraron selectividad límbica (Bischoff 1992; Scatton et al. 1977).

Con experimentos electrofisiológicos realizados en ratas se midieron los índices de neuronas dopaminérgicas disparadas al tegmento ventral (vía mesolímbica) y a la sustancia nigra. La inyección de amisulprida aumentó la actividad en ambas áreas, aunque la sustancia tuvo efectos mucho mayores en las neuronas límbicas. El tratamiento crónico con amisulprida también genera actividad limbicoselectiva; cosa que no se pudo observar en el haloperidol bajo las mismas condiciones de investigación (Di Giovanni et al. 1998).

Utilizando [3H]racloprida, un radioligando de alta afinidad de los receptores de dopamina D₂ y D₃, se demostró que tanto la amisulprida como su análoga sulpirida (pero no el haloperidol o la remoziprida), mostraban una afinidad preferencial hacia los receptores de dopamina D₂ y D₃ del sistema límbico. Se obtuvieron resultados similares con el antagonista de dopamina no benzamida [3H]spiperona como radioligando (Bischoff 1992; Schoemaker et al. 1997). Parece ser que las diferencias regionales del desplazamiento de la amisulprida no están relacionadas con una inhibición selectiva de la fijación de un subtipo concreto de receptor de dopamina, ya que in vitro, la amisulprida muestra una afinidad similar con el receptor de dopamina D₂ y con el recep-

tor de dopamina D₃. Es más, la baja densidad y la distribución restringida del mRNA del subtipo D₃ (Sokoloff et al. 1990) sugiere que la presencia de los receptores de dopamina D₃ no cuentan para las diferencias farmacológicas in vivo entre los sitios de unión límbico y estriado [3H]racloprida.

Estos y otros datos neuroquímicos demuestran que tras su administración sistemática, la amisulprida interacciona preferentemente con los receptores de dopamina D₂/D₃ del sistema límbico. Las diferencias regionales en los efectos farmacológicos pueden estar relacionadas con la distribución regional cerebral de la amisulprida administrada de manera sistemática, como se ha visto con la remoxiprida (Köhler et al. 1992). Sin embargo, la selectividad regional puede surgir de la implicación diferencial de los receptores de dopamina D₂ y D₃ en los sistemas estriado y límbico.

No queda claro si la selectividad límbica solamente está relacionada con la atipicidad en tanto que un menor riesgo de síndrome extrapiramidal, o si también puede tener algún impacto sobre las propiedades anti-depresivas de la amisulprida u otros neurolépticos. En cualquier caso, es importante evitar tanto los síntomas negativos como los depresivos supeditados a los síntomas extrapiramidales.

La selectividad del autoreceptor de dopamina presináptico como base potencial para los efectos atípicos/antidepresivos

Los antipsicóticos despliegan sus efectos terapéuticos a través del bloqueo de receptores de dopamina en neuronas postsinápticas del sistema límbico. Sin embargo, los subtipos de receptores de dopamina D₂ y D₃ se encuentran también en neuronas presinápticas, donde actúan como autoreceptores y modulan la actividad celular. Las sustancias que bloquean los receptores dopaminérgicos postsinápticos también bloquearían estos receptores presinápticos, dando como resultado la liberación neuronal del transmisor. Debido al bloqueo de los receptores postsinápticos no habría consecuencias funcionales. Esto parece darse en la mayoría de antipsicóticos, sobretudo en los tradicionales, pero en dosis bajas la amisulprida ocupa preferentemente

receptores presinápticos, lo que conlleva un aumento de la transmisión dopaminérgica (Sanger et al. 1999).

El bloqueo de receptores presinápticos se puede investigar directamente en las neuronas estimuladas eléctricamente y, en consecuencia, el índice de dopamina liberada se puede medir con el nivel de dopamina extracelular (Suaud-Chagny et al. 1991). Al utilizar este procedimiento se llegó a la conclusión que la amisulprida aumenta la cantidad de dopamina liberada cuando se administra en dosis de 1,3 i 10 mg/kg (Schoemaker et al. 1997). Estas dosis son significativamente menores que las dosis en las que se ocupan un número significativo de receptores de dopamina y se generan los efectos bioquímicos correspondientes (Schoemaker et al. 1997).

El efecto antagonista selectivo sobre los autoreceptores de dopamina podría causar un aumento de la neurotransmisión dopaminérgica y, por lo tanto, actividad funcional en ciertas regiones del cerebro. Esto se investigó en las ratas través de mediciones del consumo de glucosa en varias regiones del cerebro tras la administración de una dosis baja de amisulprida (Cudennec et al. 1997). La amisulprida, a una dosis de 5 mg/kg que ocupe solo el 10% del total de la población de receptores D₂ y D₃ del cerebro y bloquee de forma selectiva los receptores presinápticos (ver arriba), aumenta la actividad neuronal funcional en muchas de las regiones corticales y límbicas. Este patrón de actividad difiere significativamente del patrón visto tras la administración de una dosis baja de haloperidol.

Estos y otros datos sugieren que la amisulprida in vivo afecta a los parámetros presinápticos de la neurotransmisión dopaminérgica en dosis más bajas que las que bloquean los receptores de dopamina postsinápticos. Estos datos concuerdan completamente con la observación que la amisulprida bloquea preferentemente los efectos conductuales asociados a la estimulación de los receptores de dopamina presinápticos (Perrault et al. 1997; Schoemaker et al. 1997).

El aumento de la actividad de las neuronas dopaminérgicas tras la administración de una dosis baja de amisulprida no resulta en una intensificación de conducta generalizada como ocurre con los agonistas de dopamina directos e indirectos. Sin embargo, se ha observado que las dosis bajas de amisulprida provocan patrones de conducta que pueden describirse como prohedónicos. Guyon et al. (1993) aplicaron un procedimiento mediante el cual se enseñaba a las ratas a asociar un rincón de la caja de pruebas con la comida, de manera que desarrollaban una posición de preferencia condicionada. Dicha preferencia se intensificaba cuando se administraban dosis muy bajas de amisulprida antes de las sesiones de condicionamiento en las que los animales podían obtener comida. Sin embargo, en contraposición con las drogas estimulantes del sistema psicomotor, la amisulprida no intensificó la preferencia condicionada si se administraba sin que hubiera comida. De ahí que surja la hipótesis que la intensificación de la transmisión de dopamina, causada por el bloqueo selectivo de los receptores presinápticos, es suficiente para producir pequeños efectos prohedónicos o antihedónicos sin los efectos directos de una recompensa (ver estudio de Möller 2003^a; Sanger et al. 1999).

Siempre es difícil determinar la importancia clínica de los datos obtenidos en los estudios con animales. A pesar de ello, estos resultados pueden estar relacionados no solo con los síntomas negativos sino también con los síntomas depresivos, y podrían servir de puente entre los estudios con animales y los estudios clínicos, donde la eficacia antidepresiva de la amisulprida en el contexto de episodios esquizofrénicos ya se demostró (Muller et al. 2002; Peuskens et al. 2002). Existe también una amplia experiencia clínica según la cual la amisulprida y la sulpirida (Jenner y Marsden 1982), en dosis bajas puede causar efectos antidepresivos más allá del espectro de la esquizofrenia.

La disociación de la hipótesis de atipicalidad

Las dosis clínicas efectivas de los fármacos antipsicóticos ocupan entre el 60% y el 80% de los receptores de dopamina D₂ del cerebro de los pacientes, según la medición por tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía de emisión de fotón único (SPECT)

en el estriato humano (Dresel et al. 1999; Martinot et al. 1996; Meisenzahl et al. 2000; Schmitt et al. 2002; Tauscher et al. 2002). Sin embargo, la clozapina y la quetiapina han sido excepciones consistentes. Por ejemplo, en pacientes que tomen dosis de clozapina o quetiapina en dosis terapéuticas efectivas en cuanto a efectos antipsicóticos, estos fármacos ocupan solo hasta un 40% ó 50% de los receptores de dopamina D₂ en la región estriada, según las tomografías PET y SPECT. Esto podría significar que sólo la parte de su eficacia antipsicótica puede explicarse por medio del bloqueo de los receptores D₂, mientras que el resto se explicarían mediante la interacción del sistema 5-HT con otros sistemas de transmisión. Sin embargo, Seeman (2002) sugiere que la baja ocupación de receptores D₂ por parte de la clozapina y la quetiapina puede resultar del hecho que estos antipsicóticos se desasocia rápidamente de los receptores D₂ de dopamina. Este sería también el caso de la remoxiprida y la amisulprida. Por ejemplo, los receptores de dopamina D₂ clonados liberan [3H]clozapina, [3H]quetiapina, [3H]remoxiprida y [3H]amisulprida al menos cien veces más rápido de lo que liberan [3H]haloperidol o clorpromazina; la olanzapina y la sertindola muestran índices de liberación intermedios (Kapur y Seeman 2000; Seeman y Talerico 1999). Es importante destacar que la rápida liberación de quetiapina y clozapina es un evento molecular que sucede rápidamente sea cual sea la dosis clínica utilizada. En otras palabras, aun cuando se utilicen dosis elevadas de neurolépticos, la sustancia seguirá pasando a través del receptor D₂ rápidamente permitiendo un acceso extensivo y frecuente del receptor de dopamina endógeno. Esta rápida disociación o teoría fast-off de la acción antipsicótica se basa en el supuesto que los atípicos tienen una baja afinidad con el receptor de dopamina D₂ y se fijan levemente para liberarse rápidamente de dichos receptores (Kapur y Seeman 2001; Möller 2003a).

No queda claro si, junto con su importancia en cuanto a la atipicalidad, este mecanismo también está relacionado con los efectos antidepresivos. Dado el impacto de las vías dopaminérgicas en el sistema de recompensa (Harrow et al. 1994; Wise 1982), parece razonable pensar que el bloqueo intermitente de los

receptores postsinápticos D_2 garantiza al menos hasta cierto punto la funcionabilidad del sistema de recompensa. Esto podría significar que al menos los efectos antihedónicos, y por consiguiente también los síntomas negativos y depresivos supeditados a los síntomas extrapiramidales, pueden ser evitados por este mecanismo.

Los mecanismos de atipicidad/actividad antidepressiva relacionados con los receptores de serotonina

El bloqueo del receptor de serotonina 5-HT_{2A} como fondo para la atipicidad/actividad antidepressiva

Muchos antipsicóticos de segunda generación, como los prototipos de clozapina y risperidona, se fijan con gran afinidad a los receptores 5-HT_{2A} (Meltzer et al. 1989). Este es el caso de algunos neurolépticos típicos, como la clorpromazina. Sin embargo, lo que distingue el subgrupo de los nuevos/atípicos antipsicóticos con antagonismo 5-HT_{2A} de los antipsicóticos típicos, que también son potentes antagonistas de 5-HT_{2A}, es que todos los agentes atípicos, pero ningún antipsicótico típico, tienen una afinidad significativamente mayor por el receptor 5-HT_{2A} que por el receptor D_2 (Meltzer et al. 1989; Sakaue et al. 2000). Se eligieron para su investigación, entre otras, la risperidona, la quetiapina, la olanzapina y la ziprasidona, ya que concuerdan con el modelo, y se han identificado muchos compuestos que son coherentes con este modelo (para revisión, ver Meltzer 1999). En efecto, todos los compuestos que siguen este modelo tienen propiedades antipsicóticas atípicas, tanto en modelos animales (por ejemplo, con bloqueo diferencial según la dosificación en modelos dopaminérgicos de psicosis versus catalepsia), o en estudios clínicos, donde en dosis antipsicóticas no hay síntomas extrapiramidales o los hay leves (Meltzer et al. 2003). Se ha demostrado que todos estos antipsicóticos de segunda generación tienen también efectos sobre los síntomas negativos (Leucht et al. 1999; Möller 2003b) así como sobre los síntomas depresivos en la esquizofrenia (Kasper et al. 2003; Keck et al. 1998; Marder et al. 1997; Möller 2005; Muller et al. 2002).

El receptor antagonista 5-HT_{2A} puede conferir atipicidad en antipsicóticos con antagonismo del recep-

tor D_2 relativamente más débil (o agonismo del receptor D_2 parcial) debido a la habilidad de los receptores 5-HT_{2A} de modular la actividad de las neuronas dopaminérgicas de forma diferencial en las distintas regiones del cerebro.

Se ha obtenido una cantidad considerable de información sobre cómo los antagonistas de receptores 5-HT_{2A} modulan la actividad dopaminérgica de forma diferencial en los sistemas nigroestriado, mesolímbico y mesocortical gracias a estudios electrofisiológicos y de microdiálisis (ver Meltzer et al. 2003). La administración a roedores de antagonistas selectivos del receptor D_2 tales como el haloperidol o la sulpirida produce un gran aumento de las concentraciones de dopamina extracelulares en el neostriato y en el núcleo acumbens, mientras que el aumento extracelular de dopamina en la corteza prefrontal es modesto (Kuroki et al. 1999; Liegeois et al. 2002; Moghaddam y Bunney 1990; Pehek y Yamamoto 1994; Pycocock et al. 1980). En contraposición a esto, el efecto predominante de los antipsicóticos de segunda generación (Salmi y Ahlenius 1996) hará aumentar los niveles de dopamina en la corteza prefrontal del ratón (mPFC) con incrementos menores en las otras dos regiones (Kuroki et al. 1999; Moghaddam y Bunney 1990; Pehek y Yamamoto 1994).

Esto pone de manifiesto la importancia del acople del antagonista potente del receptor 5-HT_{2A} con el bloqueo débil del receptor D_2 , y sugiere que es posible generar un perfil del tipo de la clozapina, al menos en cuanto al efecto cortical de la liberación de dopamina con dosis de haloperidol, las cuales tendrían un leve impacto en la función nigroestriada debido al aumento del antagonista del receptor 5-HT_{2A}. El antagonista 5-HT_{2A} M100907 suprime la liberación de dopamina causada por el haloperidol en el núcleo acumbens tanto en dosis altas como en dosis bajas de haloperidol (Carlsson y Lindquist 1963; Lee et al. 1994; Liegeois et al. 2002). Estas observaciones sugieren que el bloqueo concomitante de los receptores 5-HT_{2A} y D_2 pueden estimular la vía de dopamina mesocortical relativa a las vías nigroestriada y mesolímbica. Esta idea la ha confirmado una serie de antagonistas de receptores 5-

HT_{2A}/D₂ combinados, incluyendo los antipsicóticos atípicos risperidona, olanzapina, ziprasidona, zotepina y quetiapina, que causan un marcado aumento de las concentraciones extracelulares de dopamina en las áreas de proyección mesocorticales (Kuroki et al. 1999; Rollema et al. 2000; Volonte et al. 1997; Westerink et al. 2001). Una dosis baja de haloperidol en sí misma no reproduce los efectos corticales de la clozapina en la liberación de dopamina (Marcus et al. 2002). Esta actividad dopaminérgica mesocortical puede ser de importancia en el amplio espectro de la eficacia clínica de estos fármacos, sobretodo en lo referente al impacto en los síntomas negativos, la cognición y la depresión. La activación potenciada del sistema dopaminérgico mesocortical, en comparación con el sistema nigroestriado, puede explicar porqué los nuevos antipsicóticos muestran efectos antipsicóticos en dosis que no producen síntomas extrapiramidales.

La idea de que la transmisión serotoninérgica está involucrada en el control de los síntomas de la afectividad hace tiempo que está extendida, y es el objetivo neuroquímico de la mayoría de los fármacos utilizados como antidepresivos (Bosker et al. 2004; Nutt 2002). En particular, algunos antagonistas del receptor 5-HT_{2A} se utilizan en el tratamiento de los trastornos depresivos mayores, a saber, la trazodona y la nefazodona (DeVane 1998), mientras que la ritanserina resulta útil en el tratamiento para la distimia (Lapierre 1994). También se ha sugerido que el aumento del tratamiento con risperidona (Ostroff y Nelson 1999) o olanzapina/quetiapina (Calabrese et al. 2004; Shelton et al. 2001) puede mejorar el resultado en pacientes resistentes al tratamiento de la depresión con inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (SSRIs), aunque el número de pacientes de los estudios que se realizaron en este sentido era pequeño. A pesar de ello, estos estudios han generado un gran interés por la idea que estos antipsicóticos atípicos puedan tener un efecto clínico universalmente útil sobre los síntomas afectivos (Thase 2002). En el contexto de mejorar los síntomas depresivos sufridos por los pacientes esquizofrénicos tratados con fármacos antipsicóticos, desde hace tiempo se sabe que la clozapina tiene mejores efectos sobre el ánimo que los medicamentos antipsicóticos típicos (Anónimo

1998; Ranjan y Meltzer 1996). En muchos de los estudios clínicos recientes sobre la combinación de antagonistas de receptores 5-HT_{2A}/D₂ en la esquizofrenia, se ha podido observar una mejora en los índices clínicos de depresión (ver arriba y Möller 2005). Este efecto puede estar relacionado, en parte, con el antagonismo del receptor 5-HT_{2A} y sus efectos sobre la liberación de neurotransmisores, es decir, la dopamina, la norepinefrina y 5-HT (Meltzer et al. 2003). En este contexto, cabe destacar que los dos compuestos del grupo, la olanzapina y la quetiapina, han demostrado ser antidepresivos eficaces en estudios con placebo diseñados para el tratamiento de la depresión bipolar (Calabrese et al. 2004; Tohen et al. 2003). Es por ello que la eficacia antidepresiva de estos dos fármacos está demostrada no solo en el contexto de los síntomas depresivos en la esquizofrenia sino también en la depresión bipolar, lo que hace que sus propiedades antidepresivas inspiren mayor confianza.

Agonismo del receptor de serotonina 5-HT_{1A}

El receptor de subtipo 5-HT_{1A} puede considerarse como antagonista funcional del receptor 5-HT_{2A}, tanto a nivel presináptico como a nivel postsináptico. La activación de los autoreceptores 5-HT_{1A} inhibidores en el cuerpo de las células en el núcleo de Raphe atenúa el disparo de neuronas (Blier y de Montigny 1987; Sprouse et al. 1999; Sprouse y Aghajanian 1986). Sin embargo, la activación de los receptores 5-HT_{2A} generalmente conlleva la activación de neuronas serotoninérgicas por parte de múltiples organismos, incluyendo un mecanismo directo o indirecto para inhibir interneuronas GABAérgicas inhibitorias, y un efecto directo para excitar neuronas glutamatérgicas y otros tipos de neuronas (Celada et al. 2001; Matsuyama et al. 1997; para revisión ver Meltzer et al. 2003).

La oposición entre dos subtipos de receptor 5-HT sugiere que los agonistas de los receptores 5-HT_{1A} pueden modular la neurotransmisión dopaminérgica en el cerebro de manera similar a los antagonistas de los receptores 5-HT_{2A}. Los agonistas del receptor 5-HT_{1A} pueden estimular la liberación de dopamina en la corteza prefrontal así como potenciar el efecto de los bloqueadores del receptor D₂ durante la liberación de

dopamina (Ichikawa y Meltzer 1999). Esta potenciación está antagonizada por el antagonista selectivo del receptor 5-HT_{1A} WAY100635. La administración local del WAY100635 en la corteza prefrontal del cerebro de la rata bloquea el efecto subcutáneo MKC-242 (un potente agonista selectivo 5-HT_{1A}) para incrementar la liberación cortical de dopamina en la corteza (Sakaue et al. 2000). Estos autores también descubrieron que la fluoxetina y la bupiriona aumentaban la liberación de dopamina en la corteza prefrontal. La bupiriona, un agonista 5-HT_{1A} parcial, pero no la fluoxetina, también aumenta la liberación de dopamina en el núcleo acumbens. El MKC-242 también aumenta la liberación de dopamina en el hipocampo. Estos resultados sugieren que la activación del receptor 5-HT_{1A} está implicada en la regulación de la liberación de dopamina en estas dos regiones del cerebro, implicadas, a su vez, en la función cognitiva (Meltzer et al. 2003) y posiblemente también en la regulación del estado de ánimo.

En conjunto, los resultados de varios estudios farmacológicos sugieren que los antipsicóticos atípicos ejercen su efecto sobre la neurotransmisión dopaminérgica, al menos en parte, a través de la activación de receptores 5-HT_{1A} (Millan 2000), presumiblemente debido a un potente antagonista 5-HT_{2A} concomitante y a un débil antagonista del receptor D₂ (Ichikawa et al. 2001). La actividad agonística 5-HT_{1A}, por ejemplo de la ziprasidona, puede ser relevante no solo para mejorar la función cognitiva sino también el estado de ánimo depresivo. En este contexto, cabe mencionar que además del antagonista 5-HT_{2A}, el antidepresivo nefazodona tiene propiedades agonísticas 5-HT_{1A} y que el agonista 5-HT_{1A} gepirona tiene propiedades antidepresivas (Jenkins et al. 1990; McGrath et al. 1994; Rausch et al. 1990; Wilcox et al. 1996).

La inhibición de la reabsorción de noradrenalina/serotonina y las influencias indirectas en el bloqueo de transmisores monoaminérgicos mediante receptores

Hay más mecanismos farmacológicos que pueden ser relevantes para la atipicidad y/o la actividad antidepresiva. Algunos de ellos son todavía especulativos. Otros son de importancia evidente debido a todo lo que

sabemos sobre la mayor parte de los mecanismos antidepresivos. La noradrenalina, junto con la inhibición de la reabsorción de la serotonina, parece ser la mejor manera de desarrollar un antidepresivo. La inhibición de la reabsorción de dopamina resulta también en efectos antidepresivos. Aparte de este mecanismo, hay otros que son capaces de aumentar directa o indirectamente las concentraciones de serotonina, noradrenalina o dopamina en la fisura sináptica, como la inhibición de la MAO, el bloqueo presináptico del adrenoreceptor α_2 o el bloqueo postsináptico 5-HT_{2A}, que pueden constituir el marco farmacológico de la eficacia antidepresiva (Bosker et al. 2004; Möller y Volz 1996; Nutt et al. 1997). Los mecanismos relacionados con el aumento de dopamina mediante el bloqueo presináptico del receptor D₂ o mediante el bloqueo postsináptico del receptor 5-HT_{2A} (Rayevsky et al. 1995) se mencionaron en las secciones anteriores. Tomando como base los estudios sobre microdiálisis en ratas se puede deducir que existe un acople directo entre la liberación de dopamina y noradrenalina en la corteza prefrontal medial (Westerink et al. 1998; Li et al. 1998).

Los efectos de los diferentes medicamentos antipsicóticos en la liberación de dopamina, noradrenalina y serotonina en el cerebro han sido estudiados ampliamente mediante la microdiálisis en ratas vivas. En consecuencia con su efecto en el disparo neuronal de dopamina, en el estudio realizado por Hertel et al. (1996), se descubrió que la clozapina aumentaba selectivamente la liberación de dopamina en la corteza prefrontal pero no en el estriato. La Olanzapina y la isperidona también aumentaban la liberación de dopamina en la corteza prefrontal mientras que no era así con el haloperidol. Además, los neurolepticos típicos aumentan la liberación de dopamina en el estriato pero no tienen ningún efecto en la corteza prefrontal (Hertel et al. 1996). En los estudios realizados por Zhang et al. (2000) y Li et al. (1998) se descubrió que la clozapina y la olanzapina aumentaban la liberación de noradrenalina en la corteza prefrontal. Contrariamente, la risperidona sola tenía un efecto mucho más modesto en la liberación de noradrenalina y dopamina en la corteza prefrontal.

Basándose en sus estudios de microdiálisis en animales, Westerink et al. (2001) concluyeron que tanto

los antipsicóticos típicos como los atípicos aumentan a dopamina extracelular en la corteza prefrontal media mediante distintos grados de interacción sinérgica al bloquear los receptores 5HT₂ y los receptores de dopamina D₂. Los autores explican el aumento de la noradrenalina extracelular en la corteza prefrontal medial observada tras la administración de antipsicóticos atípicos como consecuencia de la inhibición de receptores 5-HT₂ y no de receptores de dopamina D₂.

En un estudio sobre microdiálisis en las ratas, Ichikawa et al. (1998) descubrieron que la risperidona y la clozapina aumentaban significativamente los niveles extracelulares de 5-HT en la corteza prefrontal medial y el núcleo acumbbens, respectivamente. La olanzapina, el haloperidol y el antagonista selectivo del receptor 5-HT_{1A} M100907 no tienen ningún efecto significativo en los niveles de 5-HT extracelular en ninguna región. Es por eso que la habilidad de aumentar los niveles de 5-HT extracelular en la corteza prefrontal medial y el núcleo acumbbens por parte de los antipsicóticos atípicos no está directamente relacionada con su afinidad por los receptores 5-HT_{2A}, ya que la olanzapina y el M100908 no tienen ningún efecto significativo en los niveles de 5-HT extracelular (Ichikawa et al. 1998). Otros grupos mostraron también un aumento de los niveles de 5-HT_{2A} (Antoniou et al. 2000; Hertel et al. 1996) en estudios sobre el recambio (turnover) de 5-HT en el hipotálamo.

Diferentes mecanismos aparte de aquellos en los que participan los receptores 5-HT_{2A}, por ejemplo el bloqueo de adrenoreceptores α_2 (olanzapina y clozapina), pueden contribuir en la habilidad para aumentar los niveles de 5-HT extracelular en el cerebro (Meltzer et al. 2003).

Es interesante ver que dos de los antipsicóticos de segunda generación – la zotepina y la ziprasidona – tienen efectos relativamente fuertes sobre la reabsorción de noradrenalina (zotepina) o sobre la reabsorción de serotonina y noradrenalina (ziprasidona) (Caley y Cooper 2002; Schmidt et al. 2001; Stahl y Shayegan 2003; Tatsumi et al. 1999). La inhibición de la reabsorción forma parte de la gama de antidepresivos tricíclicos como la imipramina (Müller et al. 1995; Prakash y

Lamb 1998; Schmidt et al. 2001). En este contexto es notorio el hecho de que el neuroléptico tradicional clorpromazina tenga propiedades de bloqueo moderadas tanto en los transmisores de serotonina como en los de noradrenalina, y que el clorprotixeno tenga efectos de bloqueo solamente en los transmisores de noradrenalina (Tatsumi et al. 1999). No queda claro hasta qué punto los efectos farmacológicos de los medicamentos multi-receptores como la zotepina y la ziprasidona penetran. Teóricamente, estos efectos pueden no llegar a desarrollar toda su fuerza debido a la inhibición, por ejemplo, de los efectos antagonistas provocados por el bloqueo de receptores. De ahí que sean necesarios más estudios con animales y más estudios clínicos.

Los estudios clínicos no han mostrado ninguna indicación que la zotepina o la ziprasidona sean superiores que otros antidepresivos de segunda generación en términos de eficacia antidepresiva dentro del contexto de la esquizofrenia. Sin embargo, hay que admitir que se trata de una cuestión sobre la que todavía no se ha investigado lo suficiente.

Desgraciadamente, existen solo unos pocos estudios sobre la eficacia de neurolépticos en modelos de depresión en animales (Gorka y Janus 1985; Vaccheri et al. 1984) y en concreto no hay ningún artículo publicado en este sentido sobre la ziprasidona o la zotepina. La levomepromazina, la tioridazina y el cis-clorprotixeno, si se administran crónicamente, no muestran ninguna “actividad antidepresiva” en la conducta de las ratas (reducción de la motilidad) en el test de la natación forzada (Gorka y Janus 1985). En otro estudio en el que se usó el test de la natación forzada, entre otros, ni el haloperidol ni el enantiomero (-) de sulpirida mostraron ninguna “actividad antidepresiva”, mientras que el enantiomero (+) de sulpirida sí lo hizo (Vaccheri et al. 1984).

Recientemente, se ha estudiado el efecto sobre la liberación de neurotransmisores del inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina (SSRI) combinado con diferentes agentes antipsicóticos (Zhang et al. 2000). En este estudio, a las ratas se les administraron varios antipsicóticos solos, fluoxetina sola, o la combinación de ambos. El haloperidol no mostró ningún efecto adic-

tivo sobre la liberación de transmisores al combinarlo con la fluoxetina. La risperidona combinada con la fluoxetina tuvo un efecto sinérgico solamente sobre la liberación de dopamina, pero no afectó a los niveles de noradrenalina. Contrariamente, la clozapina combinada con la fluoxetina solo mostró efectos sinérgicos sobre la liberación de noradrenalina. La olanzapina combinada con la fluoxetina aumentó la liberación tanto de noradrenalina como de dopamina mucho más que cualquiera de los dos fármacos por separado. Además, la combinación de olanzapina y sertralina no provocó la misma cantidad de liberación de noradrenalina que la olanzapina combinada con la fluoxetina (Zhang et al. 2000). La hipótesis que varios antipsicóticos y los inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (SSRIs) no tienen efectos intercambiables resulta creíble y proporciona una base para tratamientos combinados concretos con mayores y menores efectos sobre la liberación de monoamina en la corteza prefrontal (Thase 2002).

Conclusión

El potencial antidepresivo de los antipsicóticos de segunda generación está relacionado, presumiblemente, a sus mecanismos farmacológicos, los cuales difieren de los de los neurolépticos tradicionales. En este sentido, el antagonista 5-HT_{2A}, entre otros, tiene una especial relevancia en la mayoría de los nuevos antipsicóticos. Pero también deben tenerse en cuenta las interacciones con el sistema dopaminérgico, como ocurre con la amisulprida y la aripiprazola, y la inhibición de la reabsorción de noradrenalina y/o serotonina, como ocurre con la ziprasidona y la zotepina. Aparte de su efecto antidepresivo, estos fármacos también se han considerado responsables de los efectos terapéuticos en los síntomas negativos y los trastornos cognitivos en el contexto de la psicosis esquizofrénica.

El bloqueo D₂ de los neurolépticos clásicos, que es en su mayoría responsable de los efectos terapéuticos en los síntomas positivos y que es no solo el mecanismo dominante en los neurolépticos tradicionales sino que juega un papel central en los efectos antipsicóticos de los antipsicóticos de segunda generación, puede ser de importancia para la reducción indirecta de los sínto-

mas depresivos supeditados a la reducción de síntomas positivos. Por otro lado, el bloqueo D₂ y la falta simultánea de modulación antagonista mediante otros sistemas de transmisión, cosa precisamente característica de los neurolépticos tradicionales como el haloperidol, está relacionada con el riesgo de aparición de síntomas depresivos.

En resumen, los efectos antipsicóticos y antidepresivos de los antipsicóticos de segunda generación se basan en su mayor parte en mecanismos farmacológicos distintos. Esto puede resultar especialmente cierto en relación con efectos antidepresivos directos, es decir, efectos antidepresivos que no están mediados por la reducción de síntomas positivos.

La bibliografía está a disposición del lector en la dirección de correo electrónico: lydiazuloaga@telefonica.net