




Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Relación entre la ocupación de los receptores  
dopaminérgicos D2 y el desarrollo de síntomas  
extrapiramidales durante tratamiento con antipsicóticos:  
estudio con <sup>123</sup>I-IBZM SPECT**

**Alcides Ferreira Rego Neto**

**Tesis Doctoral**

**Universitat Autònoma de Barcelona  
Departament de Psiquiatria i de Medicina Legal**

**Barcelona, 2015**

**Departament de Psiquiatria i de Medicina Legal**

**Programa de doctorado en Psiquiatria y Psicología Clínica**

Tesis doctoral

**Relación entre la ocupación de los receptores dopaminérgicos D2 y el desarrollo de síntomas extrapiramidales durante tratamiento con antipsicóticos: estudio con 123I-IBZM SPECT**

Memoria presentada por el licenciado en Medicina Alcides Ferreira Rego Neto para obtener el título de doctor por la Universitat Autònoma de Barcelona en el programa de doctorado en Psiquiatria y Psicología Clínica, bajo la dirección del doctor Víctor Perez Sola (Universitat Autònoma de Barcelona) y de la doctora Iluminada Corripio Collado (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau). Teniendo como Tutor el doctor Víctor Pérez Sola (Universitat Autònoma de Barcelona).

Firma,

Dr. Víctor Pérez Sola

Dra. Iluminada Corripio Collado

Alcides Ferreira Rego Neto

Doctorando

Barcelona, 2015

**Dr. Víctor Pérez Sola, Profesor asociado de la UAB**

**Dra. Iluminada Corripio Collado, Doctora en neurociencias por la UAB**

Declaran y confirman que han supervisado la tesis titulada:

**Relación entre la ocupación de los receptores dopaminérgicos D2 y el desarrollo de síntomas extrapiramidales durante tratamiento con antipsicóticos: estudio con 123I-IBZM SPECT**

Firma,

Dr. Víctor Pérez Sola

Dra. Iluminada Corripio Collado

Barcelona, 2015

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo estaba pensado para ser presentado hace ya algunos años. Diversos contratiempos me hicieron retrasar y por veces mismo pensar en desistir de ello debido a los intensos cambios que necesité hacer en mi vida. Entre ellos dejar Barcelona y volver a vivir en Brasil. Tengo la sensación que este cambio toma parte en mi retraso, pero no solamente por la distancia geográfica. La construcción de esta tesis es posiblemente el último vínculo formal que tengo con Barcelona y con los años en que viví en esta ciudad. Y no dudo que la procrastinación haya sido una herramienta de resistencia contra el alejamiento de tan buenas memorias. Y por estas buenas memorias debo dar las gracias.

Quiero agradecer a mis directores, Lumi Corripio y Victor Pérez.

A Victor le conocí primero. Yo había llegado hacía poco tiempo a Barcelona para cursar el doctorado. Tuvimos una clase de una asignatura en Sant Pau. Al final me acerqué para hablar con el profesor. La sonrisa y los modos de tratarme como si me conociera de toda la vida me hicieron pensar que mucho me gustaría trabajar con él. Y por suerte he podido disfrutar de sus conocimientos, de su optimismo y de su buen humor. Gracias Victor.

Luego, cuando llegó el momento de preparar la tesina, he tenido la suerte de comenzar a ser orientado por Lumi. Y con ella he trabajado en otros proyectos, siempre con el empuje de la intensidad de su personalidad. Hasta entonces me había dedicado a la psiquiatría clínica y al psicoanálisis y seguramente jamás habría aprendido tanto sobre investigación y sobre el tema de que trata esta tesis si no fuera por ella. Gracias Lumi.

Agradezco también especialmente a Fina Pérez, por la confianza, la amabilidad y la oportunidad de haber tenido contacto con los residentes y a Enric Álvarez por su atención y por estar siempre a la disposición para encontrar soluciones.

Quiero dar las gracias a todos los que trabajan en el servicio de psiquiatría del Hospital de Sant Pau, pero no puedo dejar de nombrar a Eva Grasa y Maria Portella por la ayuda y paciencia, y a los pacientes que tanto me enseñaron respecto a mi profesión y a mi mismo.

Mismo sin participación directa en la elaboración de este trabajo, no puedo dejar de agradecer a mis compañeros del CSMA Horta Guinardó por haberen estado presentes en mi vida.

Agradezco a mis padres y mis hermanos por su comprensión y cariño, y a mis amigos por el apoyo, especialmente a Alex y Gonzalo que parecen no tener límites para su amabilidad.

A Victor siempre le gusta decir: "lo primero es lo primero". De esta vez lo primero llega al final. Agradezco a Lisiane, por estar a mi lado y dar colores a mis momentos. Sin ella muchas cosas no harían sentido.

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AMPC: 3',5' adenosinmonofosfato cíclico  
AMPT:  $\alpha$ -metilparatirosina  
APA: American Psychiatry Association  
COMT: catecol-O-metiltransferasa  
CSD: capacidad de síntesis de la dopamina  
DAT: transportador de dopamina  
DOPAC: ácido dihidroxifenilacético  
DSM-IV-TR: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales – cuarta edición revisada  
DSM-V: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales – quinta edición  
DT: discinesia tardía  
FDA: food and drug administration  
GABA: ácido gamma-aminobutírico  
HVA: ácido homovanílico  
IBZM: iodobenzamida  
LAAD: L-aminoácido aromático descarboxilasa  
L-DOPA: l -3,4-dihidroxifenilalanina o levodopa  
MAO: monoaminaoxidasa  
PET: Tomografía por Emisión de Positrones  
PLP: fosfato de piridoxal  
RD1: receptor dopaminérgico D1  
RD2: receptor dopaminérgico D2  
RD2l: receptor dopaminérgico D2 long  
RD2s: receptor dopaminérgico D2 short  
RD3: receptor dopaminérgico D3  
RD4: receptor dopaminérgico D4  
RD5: receptor dopaminérgico D5  
RMN: Resonancia Magnética Nuclear  
SEP: síntomas extrapiramidales  
SNC: sistema nervioso central  
SPECT: Tomografía Computarizada por Emisiones Monofotónica  
TAC: Tomografía Axial Computarizada  
VTA: área tegmental ventral

## Índice de tablas

|   |     |
|---|-----|
| Tabla 1 - Criterios para el diagnóstico de Esquizofrenia según el DSM-V (APA, 2014).....  | 16  |
| Tabla 2 - Estudios comparativos de la densidad RD2 entre pacientes y controles. ....  | 61  |
| Tabla 3 - Estudios de la densidad del DAT.....  | 71  |
| Tabla 4 - Porcentaje de bloqueo RD2 por antipsicóticos y SEP. ....  | 74  |
| Tabla 5 - Criterios de atipicidad clínica.....  | 86  |
| Tabla 6 - Características demográficas de los grupos de tratamiento.....  | 96  |
| Tabla 7 - Comparación de los grupos con y sin SEP respect a edad, las puntuaciones totales y subescalas de la PANSS .....               | 97  |
| Tabla 8 - Comparación entre las tasas de ocupación RD2 y valores de la PANSS (total y subescalas) de los grupos de antipsicóticos ..... | 100 |
| Tabla 9 - Relación ocupación RD2 -SEP. ....   | 102 |
| Tabla 10 - Relación de la dosis del antipsicótico con los SEP .....   | 102 |
| Tabla 11 - Relación de la edad con los SEP. ....  | 102 |
| Tabla 12 - Correlación de la dosis del antipsicótico y la ocupación RD2. ....   | 103 |



## Índice de Figuras

|  |     |
|--|-----|
| Figura 1 - Tipos de curso de la Esquizofrenia .....  | 19  |
| Figura 2 - Estructura química de la Dopamina.....  | 22  |
| Figura 3 - Síntesis de la dopamina .....   | 24  |
| Figura 4 - Vía Mesolímbica.....  | 25  |
| Figura 5 - Vía mesocortical.....   | 26  |
| Figura 6 - Vía Nigroestriatal.....   | 27  |
| Figura 7 - Vía tuberoinfundibular .....  | 27  |
| Figura 8 - Estructura del receptor dopaminérgico.....  | 29  |
| Figura 9 - Estructura Química de la Clorpromazina .....  | 31  |
| Figura 10 - N° de pacientes en hospitales mentales de EE.UU. entre 1946-1967.....                              | 32  |
| Figura 11 - Estructura química general de las fenotiazinas .....   | 33  |
| Figura 12 - Estructura química de las butirofenomas .....  | 34  |
| Figura 13 - Estructura química de la clozapina.....  | 38  |
| Figura 14 - Estructura química de la risperidona.....  | 40  |
| Figura 15 - Estructura química de la olanzapina.....   | 41  |
| Figura 16 - Estructura química de la quetiapina.....   | 42  |
| Figura 17 - estructura química de la ziprasidona.....  | 44  |
| Figura 18 - Interacción serotonina-dopamina .....  | 47  |
| Figura 19 - Correlación entre la ocupación RD2 por racloprida y la reducción de las puntuaciones del BPRS..... | 75  |
| Figura 20 - Tasas de ocupación RD2 extraestriatales para haloperidol e atípicos .....                          | 79  |
| Figura 21 - Relación entre niveles séricos e ocupación RD2 por la clozapina .....                              | 83  |
| Figura 22 - Diferencias en el perfil receptorial de los AP atípicos.....                                       | 88  |
| Figura 23 - Disociación rápida como mecanismo de selectividad mesolímbica.....                                 | 89  |
| Figura 24 - Medias de ocupación RD2 en los grupos con y sin SEP .....  | 97  |
| Figura 25 - Ocupación de los RD2 según el género .....   | 98  |
| Figura 26 - Frecuencia de SEP según el género (n).....   | 98  |
| Figura 27 - Ocupación RD2 según el uso de cannabis.....  | 98  |
| Figura 28 - Frecuencia de SEP según el uso de cannabis (n).....  | 98  |
| Figura 29 - Medias de ocupación RD2 según el grupo antipsicótico .....   | 99  |
| Figura 30 - Frecuencia de SEP según los grupos de antipsicótico (%).....                                       | 101 |
| Figura 31 - Dosis del haloperidol y ocupación RD2.....   | 103 |

# Índice

|  |    |
|--|----|
| 1 INTRODUCCIÓN .....   | 11 |
| 2 MARCO TEÓRICO DEL ESTUDIO DE LA OCUPACIÓN RECEPTORIAL DOPAMINÉRGICA .....        | 14 |
| 2.1 LA ESQUIZOFRENIA: CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA .....                                | 14 |
| 2.2 EL DESCUBRIMIENTO DE LOS NEUROTRANSMISORES .....                               | 20 |
| 2.3 EL SISTEMA DOPAMINÉRGICO CEREBRAL .....  | 22 |
| 2.3.1 La Dopamina .....  | 22 |
| 2.3.1.1 La Síntesis de la Dopamina .....   | 23 |
| 2.3.1.2 La desactivación de la dopamina .....                                      | 23 |
| 2.3.2 LAS VIAS DOPAMINÉRGICAS CEREBRALES .....                                     | 25 |
| 2.3.2.1 Vía mesolímbica .....  | 25 |
| 2.3.2.2 Vía mesocortical .....   | 26 |
| 2.3.2.3 Vía nigroestriatal .....   | 26 |
| 2.3.2.4 Vía tuberoinfundibular .....   | 27 |
| 2.3.3 LOS RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS .....  | 28 |
| 2.4 EL SURGIMIENTO DE LOS ANTIPSICÓTICOS - LA CLORPROMAZINA Y EL HALOPERIDOL ..... | 30 |
| 2.5 LA HIPÓTESIS DOPAMINÉRGICA .....   | 35 |
| 2.5.1 LA PRIMERA VERSIÓN DE LA HIPÓTESIS DOPAMINÉRGICA .....                       | 35 |
| 2.5.2 LA HIPÓTESIS DOPAMINÉRGICA REVISADA .....                                    | 35 |
| 2.5.3 PRIMERAS EVIDENCIAS DE LA HIPÓTESIS DOPAMINÉRGICA .....                      | 36 |
| 2.6 LOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS .....  | 37 |
| 2.6.1 LA CLOZAPINA .....   | 37 |
| 2.6.2 LA RISPERIDONA .....   | 39 |
| 2.6.3 LA OLANZAPINA .....  | 41 |

|  |    |
|--|----|
| 2.6.4 LA QUETIAPINA.....   | 42 |
| 2.6.5 LA ZIPRASIDONA.....  | 43 |
| 2.6.6 OTROS ANTIPSCÓTICOS ATÍPICOS .....   | 44 |
| 2.7 LAS INTERACCIONES SEROTONINA-DOPAMINA EN LAS VÍAS DOPAMINÉRGICAS<br>CEREBRALES ..... | 46 |
| 2.8 EFECTOS ADVERSOS DEL BLOQUEO DOPAMINÉRGICO.....                                      | 48 |
| 2.8.1 Los efectos adversos extrapiramidales (SEP).....                                   | 48 |
| 2.8.1.1 Los SEP agudos.....  | 48 |
| 2.8.1.1.1 Parkinsonismo .....  | 49 |
| 2.8.1.1.2 Disonía aguda.....   | 50 |
| 2.8.1.1.3. Acatisia .....  | 50 |
| 2.8.1.2 Los SEP crónicos.....  | 51 |
| 2.8.2 Hiperprolactinemia.....  | 52 |
| 2.9 LA NEUROIMAGEN FUNCIONAL - EL SPECT .....  | 53 |
| 2.10 APORTACIONES DE LA NEUROIMAGEN FUNCIONAL A LA HIPÓTESIS DOPAMINÉRGICA               | 55 |
| 2.10.1 Estudios de Densidad Receptorial.....   | 55 |
| 2.10.1.1 Receptores D1 .....   | 55 |
| 2.10.1.2 Receptores D2.....  | 57 |
| 2.10.2 Estudios de la Presinapsis .....  | 63 |
| 2.10.2.1 Estudios de la Síntesis de la Dopamina .....                                    | 63 |
| 2.10.2.2 Estudios de la liberación de dopamina inducida por anfetaminas .....            | 66 |
| 2.10.2.3 Estudios de depleción de dopamina.....  | 68 |
| 2.10.3 Estudios del transportador de dopamina (DAT) .....                                | 69 |
| 2.11 NEUROIMAGEN DE LA OCUPACIÓN DE LOS RD2 POR ANTIPSCÓTICOS.....                       | 72 |
| 2.11.1 Primeros Estudios .....   | 72 |
| 2.11.2 Tasas de ocupación RD2 clínicamente eficaces.....                                 | 74 |

|  |     |
|--|-----|
| 2.11.3 Tasas de ocupación RD2 y efectos adversos .....           | 80  |
| 2.11.3.1 Efectos extrapiramidales .....                          | 80  |
| 2.11.3.2 Hiperprolactinemia .....                                | 81  |
| 2.11.4 TASAS DE OCUPACIÓN Y VARIABLES FARMACOCINÉTICAS .....     | 82  |
| 2.12 LA EVOLUCIÓN DEL CONCEPTO DE ATIPICIDAD ANTIPSICÓTICA ..... | 85  |
| 3 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....                                 | 90  |
| 4 HIPÓTESIS .....  | 91  |
| 5 OBJETIVOS .....  | 92  |
| 6 MATERIAL Y MÉTODO .....  | 93  |
| 6.1 MUESTRA .....  | 93  |
| 6.2 PROCEDIMIENTO DE ADQUISICIÓN DE LOS SPECTS .....             | 93  |
| 6.3 EVALUACIÓN CLINICA .....                                     | 94  |
| 6.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....                                   | 95  |
| 7 RESULTADOS .....   | 96  |
| 8 DISCUSIÓN.....   | 104 |
| 9 CONCLUSIONES.....  | 109 |
| 10 ESTUDIOS FUTUROS.....   | 110 |
| BIBLIOGRAFÍA.....  | 111 |

# 1 INTRODUCCIÓN

La hipótesis dopaminérgica fue la primera teoría desarrollada para explicar el mecanismo de acción de los antipsicóticos y consecuentemente la patofisiología de la Esquizofrenia. Desde que, en su pionero trabajo, Arvid Carlsson y Margit Lindqvist demostraron que los antipsicóticos parecían actuar a través del bloqueo de los receptores de las catecolaminas (Carlsson y Lindqvist, 1963), una gran cantidad de resultados apuntaron la presencia de alteraciones del sistema dopaminérgico como posible causa de los síntomas psicóticos; y al efecto de los antipsicóticos sobre los receptores de la dopamina, en especial sobre el receptor D2 (RD2), como mecanismo fundamental del efecto antipsicótico.

Sin embargo, con el surgimiento de la clozapina un fármaco, con comprobada acción antipsicótica pero aparentemente sin un bloqueo importante de los RD2, la hipótesis dopaminérgica fue insuficiente y se tomaron nuevos rumbos en el campo de la investigación de las psicosis.

Para explicar el mecanismo de acción de los antipsicóticos surgieron nuevas teorías que involucraron el sistema serotoninérgico, particularmente los receptores de serotonina tipo 5HT2A, y otros receptores dopaminérgicos como el D1 y el D4. Paralelamente fueron desarrolladas nuevas teorías fisiopatológicas de la Esquizofrenia. La más debatida aboga que la disfunción inicial responsable del surgimiento de los síntomas psicóticos estaría situada en el sistema glutamatérgico y que las alteraciones del sistema dopaminérgico serían una consecuencia de dicha disfunción glutamatérgica primaria (Jentsch y Roth, 1999; Lisman et al., 2008). Otras investigaciones sugieren además posibilidades para el sistema gabaérgico (Volk y Lewis, 2013).

Es innegable la necesidad de buscarse horizontes más amplios. No se puede pretender comprender un fenómeno complejo y multifactorial como la psicosis a partir de una única corriente de pensamiento y es legítimo suponer que ninguna hipótesis aislada logrará agotar el tema.

Sin embargo, precisamente por la complejidad del problema, no se pueden abandonar argumentos que no fueron desmentidos, y los aspectos relativos al sistema dopaminérgico están todavía lejos de ser totalmente conocidos.

Nuevas investigaciones sorprenden y testifican que la hipótesis dopaminérgica sigue

teniendo su espacio en la comprensión de la psicosis y que el papel del sistema dopaminérgico en el funcionamiento cerebral, todavía no está completamente prospectado. Una reciente investigación con células madre, de pacientes con Esquizofrenia que fueron cultivadas hasta que se especializaron en neuronas, encontró un aumento de la actividad de la tirosina hidroxilasa (enzima responsable del primer paso en la síntesis de la dopamina) cuando se compararon con células de voluntarios sanos (Hook et al., 2014). Otra investigación en animales demostró alteraciones comportamentales asociadas a una disfunción dopaminérgica provocada por la estimulación de los receptores de la neuroregulina, presentes en las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo (Kato et al., 2011). Además, diversos autores han implicado los receptores dopaminérgicos en el control del sueño, del aprendizaje y de la cognición (Proença et al., 2014; França et al., 2015).

Asimismo tras la comercialización de alrededor de dos docenas de nuevos antipsicóticos desde el surgimiento de la clozapina, se puede concluir que todos ellos presentaban algún grado de bloqueo de los RD2, y que todas las moléculas carentes de acción sobre estos receptores fallaron en demostrar efecto antipsicótico. Como mucho, algunas parecen tener alguna acción como adjuvantes en el tratamiento de los trastornos psicóticos, pero no se muestran capaces por sí solas de actuar en los síntomas psicóticos. Además, se observó que en muchos casos las dosis clínicamente eficaces de los antipsicóticos se correlacionaban con la afinidad del fármaco a los RD2 (Kapur et al., 2000a).

El bloqueo de los RD2 ha sido propuesto no solamente como diana para los efectos terapéuticos de los antipsicóticos, sino también como posible responsable del desarrollo de los efectos adversos extrapiramidales. Si los antipsicóticos atípicos igualmente parecían necesitar del bloqueo del RD2 para su efecto clínico, el bloqueo simultáneo del receptor de serotonina tipo 5HT<sub>2A</sub> explicaría la menor incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) observados en los pacientes tratados con estos fármacos (Horacek et al., 2006). Sin embargo diversos estudios han sugerido que, semejante a lo que parece pasar con los típicos, elevados grados de ocupación de los RD2 por los atípicos estarían relacionados con el surgimiento de los SEP (Farde et al., 1992; Knable et al., 1997; Agid et al., 2007) y que algunos fármacos considerados típicos como la propia clorpromazina igualmente presentarían elevada actividad de bloqueo 5HT<sub>2A</sub> (Trichard et al., 1998), lo que pone en jaque la separación de los antipsicótico entre típicos y atípicos basada solamente en el perfil receptorial relativo a la acción serotoninérgica. Estos estudios acabarían concluyendo que el efecto protector, frente a los SEP, producido por dicha acción serotoninérgica no sería suficiente a partir de un cierto

nivel de bloqueo de los receptores RD2.

Shitij Kapur y Philip Seeman propusieron entonces que la característica fundamental de la atipicidad antipsicótica sería la rápida disociación del RD2. Debido a la competición con las elevadas concentraciones de dopamina endógena, presentes en las regiones estriatales, la rápida disociación se traduciría en una menor ocupación de los RD2 en la vía nigroestriatal y consecuentemente en una menor incidencia de SEP (Kapur y Seeman, 2001). Sin embargo, aunque esta hipótesis sea una aproximación interesante a la atipicidad antipsicótica, la presencia de los SEP seguiría asociada únicamente a los niveles de ocupación de los RD2 en el estriado, cualquiera que sea el fármaco considerado.

Basado en esta idea el presente estudio se propone investigar la asociación entre la ocupación de los RD2 en las regiones estriatales, y los efectos adversos extrapiramidales en pacientes con trastornos psicóticos; independientemente del tratamiento antipsicótico utilizado, tratando como objeto principal de observación los niveles de ocupación RD2 estriatal producidos y teniendo como hipótesis principal de trabajo que dicha ocupación será la variable que determinará la presencia de los SEP.

## 2 MARCO TEÓRICO DEL ESTUDIO DE LA OCUPACIÓN RECEPTORIAL DOPAMINÉRGICA

### 2.1 LA ESQUIZOFRENIA: CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA

---

La Esquizofrenia es un trastorno psicótico grave, cuya historia se mezcla con la historia de la misma Psiquiatría. Aunque de ella se hable como si fuera una sola enfermedad, se observa en los enfermos una gran variabilidad en la presentación clínica, en la gravedad, en la respuesta terapéutica y en el curso de la enfermedad.

Sus manifestaciones básicas consisten en una mezcla de signos y síntomas que suelen afectar a múltiples funciones psíquicas, como la percepción (alucinaciones), ideación, comprobación de la realidad (delirios), procesos de pensamiento (asociaciones laxas), sentimientos (afecto aplanado, afecto inapropiado), conducta (catatonia, desorganización, agresividad), atención, concentración, motivación y juicio. De todos ellos no habría ninguno que se considere por sí solo patognomónico de la Esquizofrenia, ya que pueden darse en otras enfermedades y no siempre están presentes en cada uno de los pacientes diagnosticados de Esquizofrenia (American Psychiatric Association (APA), 2004). En la tabla 1 se describen los síntomas de Esquizofrenia según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, sistema de clasificación de la APA, en su quinta edición (DSM-V) (APA, 2014). Respecto a la anterior edición, en la cuarta edición revisada (DSM-IV-TR) (APA, 2000), se eliminó la posibilidad de que el paciente cumpliera con el criterio A presentando solamente ideas delirantes si ellas son extrañas o solamente alucinaciones si ellas consisten en una voz que comenta continuamente los pensamientos o el comportamiento del sujeto, o si el paciente presenta dos o más voces que conversan entre ellas. Se consideró que la definición de ideas delirantes extrañas era poco precisa, principalmente debido a cuestiones culturales, y que el tipo de alucinación exigida era poco específico. Hasta el DSM-IV-TR se consideraba la existencia de 5 subtipos de Esquizofrenia: paranoide, desorganizado catatónico, indiferenciado y residual. El tipo paranoide se caracterizaba por presentar preocupación por una o más ideas delirantes o alucinaciones auditivas frecuentes y no presentar lenguaje



desorganizado, ni comportamiento catatónico o desorganizado, ni afectividad aplanada o inapropiada. El tipo desorganizado se caracterizaba por el predominio de lenguaje desorganizado, comportamiento desorganizado y afectividad aplanada o inapropiada. El tipo catatónico se caracterizaba por presentar síntomas como inmovilidad motora manifestada por catalepsia (incluida la flexibilidad cética) o estupor, excesiva actividad motora desconectada de estímulos externos, negativismo intenso, mutismo, movimientos estereotipados, manierismos, ecolalia o ecopraxia. El tipo indiferenciado se caracterizaba por no cumplir los criterios para ningún de los 3 tipos anteriores y el residual por presentar los síntomas de la enfermedad en intensidad reducida. El DSM-V suprimió la posibilidad de clasificar la Esquizofrenia en subtipos. Se argumentó que los subtipos considerados hasta entonces (paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada y residual) no demostraban poseer una buena estabilidad diagnóstica y tampoco parecían responder de modo distinto a los diversos tratamientos (Echeburúa, Salaberría y Cruz-Sáez, 2014).

Los primeros síntomas suelen presentarse entre los últimos años de la adolescencia y los primeros años de la cuarta década de la vida. Entre los varones, el periodo en que más frecuentemente se observa el inicio de los síntomas son los primeros años de la tercera década de vida, mientras que entre las mujeres son los últimos años de la misma década (APA, 2014). Raramente la enfermedad suele empezar más allá de los 50 o en edades prepuberales (Centeno, 2006).

**Tabla 1 - Criterios para el diagnóstico de Esquizofrenia según el DSM-V (APA, 2014).**

**A. Síntomas característicos:** Dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un período de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito). Como mínimo uno de los síntomas debe ser (1), (2) o (3):

1. ideas delirantes
2. alucinaciones
3. lenguaje desorganizado (p. ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia)
4. comportamiento catatónico o gravemente desorganizado
5. síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia

**B. Disfunción social/laboral:** Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o, cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral).

**C. Duración:** Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el Criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los períodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista del Criterio A, presentes de forma atenuada (p. ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).

**D. Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo:** El trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a: 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa; o 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los períodos activo y residual.

**E. Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica:** El trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej., una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.

**F. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo:** Si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de Esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).

La incidencia y la prevalencia de la Esquizofrenia ha sido tema de intenso debate entre los investigadores. Algunos han defendido que la incidencia de la Esquizofrenia, expresada como el número de casos nuevos surgidos en un periodo de tiempo por cierto número de habitantes, parece oscilar entre el 7 al 14 por 100.000 habitantes/año, sin variaciones substanciales en el tiempo o entre las distintas culturas, razas, países o géneros (Sartorius et al., 1986; Hafner et al., 1997). Sin embargo, nuevos datos han planteado dudas sobre la idea de que la Esquizofrenia sea una enfermedad de distribución tan uniforme y muchos son ya los que creen que se han infravalorado factores ambientales.

McGrath et al.(2004) observaron un rango de incidencia entre 7,7 y 43 por 100.000 personas en una revisión de 158 estudios con datos provenientes de 32 países. Además, encontraron una incidencia más elevada en varones que en mujeres, dato igualmente observado por otro grupo de investigadores (Aleman, Kahn y Selten, 2003); que en su metanálisis incluso calcularon un riesgo relativo varones: mujeres de 1,42, lo que es prácticamente idéntico a la proporción de 1,40 encontrada en el estudio de McGrath. Una revisión de datos acumulados a lo largo de 60 años en Inglaterra apuntó una incidencia 15,2 por 100.000 personas (Kirkbride et al., 2012). Igualmente, el impacto de los estresores psicosociales ha sido estudiado y se ha observado un mayor riesgo para el desarrollo de Esquizofrenia entre las poblaciones urbanas, cuando se comparan con las poblaciones rurales (Vassos et al., 2012). Sin embargo, los pocos datos provenientes de las regiones rurales no permiten una conclusión definitiva respecto a la cuestión (MacGrath et al., 2004). El factor migración por sí mismo parece no tener influencia en el desarrollo de la enfermedad, pero han surgido datos que sugieren que las características de la inmigración (el motivo que llevó el inmigrante a dejar su país, si la inmigración fue legal o ilegal, la posición del inmigrante en su nuevo país) sí que podrían tener una mayor relevancia como factor de riesgo. Así, diversos estudios han coincidido en demostrar una incidencia más elevada entre poblaciones de inmigrantes que disfrutaran de una situación socioeconómica desfavorable o dificultades de adaptación cultural (Cantor-Graae y Selten, 2005; Coid et al., 2008; Corcoran et al., 2009).

A diferencia de lo que ocurre con la incidencia, la prevalencia de la Esquizofrenia, expresada como el número de casos por 1.000 habitantes en un determinado momento o periodo de tiempo, sorprendentemente no parece presentar diferencias entre los géneros o entre poblaciones rurales y urbanas (Saha et al., 2005), pero cambia sustancialmente en todo el mundo, con cifras invariablemente inferiores en las poblaciones de países en vías de desarrollo que en las de países desarrollados; diferencia que se atribuye, a la dificultad de

identificar a las personas con Esquizofrenia en los países en vías de desarrollo, y a las distintas tasas de mortalidad (MacGrath et al., 2008). La prevalencia a lo largo de la vida ha sido estimada, en los diversos estudios, en tasas de rango del 3 al 7/1000 (APA, 2013). Concretamente, en su revisión de 24 estudios, MacGrath et al. (2008) hallaron una prevalencia de 4/1000 habitantes a lo largo de la vida.

La vulnerabilidad genética de la Esquizofrenia ha sido largamente estudiada, demostrando que los familiares de pacientes con Esquizofrenia tienen una mayor probabilidad de presentar la enfermedad que la población general, con un mayor riesgo proporcional al grado de similitud genética. Así, entre familiares de tercer grado de pacientes con Esquizofrenia, como primos, que si asumimos un cálculo mendeliano de transmisión genética, comparten alrededor del 12,5% de sus genes; la prevalencia a lo largo de la vida de sufrir Esquizofrenia llegaría al 2%. Entre los familiares de segundo grado, como tíos y sobrinos, que comparten alrededor del 25% de sus genes, se calcula hasta un 6% de probabilidad de desarrollar la enfermedad. Entre la mayor parte de los familiares de primero grado, que comparten entorno al 50% de sus genes, el riesgo aumenta alrededor del 10%; sin embargo para los hijos de padre y madre con Esquizofrenia se llega hasta un 46% y entre gemelos univitelinos se acerca al 50% (Tsuang, Stone y Faraone, 2001). Las relaciones de diversos genes y polimorfismos con la Esquizofrenia han sido estudiadas. Un reciente estudio con más de 150.000 sujetos entre pacientes y controles identificó 108 loci cromosómicos asociados a la Esquizofrenia (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014). Otro estudio logró asociar 42 distintos grupos de polimorfismos de nucleótido único con el riesgo de desarrollar Esquizofrenia, pero además pudieron relacionar redes formadas con estos grupos con 8 distintos perfiles sintomáticos, lo que sugiere la posibilidad de que la Esquizofrenia no se trate de una única enfermedad pero de distintas enfermedades (Arnedo et al., 2015).

El curso de la Esquizofrenia es variable, con una gran heterogeneidad de patrones evolutivos. Puede presentarse como un episodio único con restitución completa, hasta el deterioro grave progresivo (figura 1). Sin embargo, en la mayor parte de los casos, es una enfermedad crónica, a menudo incapacitante y muchas veces letal. La recuperación completa es poco frecuente. Se estima que menos de 15% de los pacientes con esquizofrenia mantengan una recuperación sintomática y funcional por lo menos 2 años y que cada año solamente 1 o 2 pacientes en cada 100 logren estar recuperados (Jääskeläine et al., 2013). Afortunadamente se ha observado que una buena adhesión al tratamiento y los programas de intervención

temprana pueden tener fuerte impacto en el curso de la enfermedad, incluso evitando el deterioro cognitivo y funcional del paciente (Henry et al., 2010; Zipursky, Reilly y Murray, 2013).

**Figura 1 - Tipos de curso de la Esquizofrenia**

|          | Inicio  | Tipo de curso | Estado final       | Lausanne <sup>1</sup> | Burghölzli <sup>2</sup> | Vermont <sup>3</sup> | Chicago <sup>4</sup> | ISoS <sup>5</sup> |
|----------|---------|---------------|--------------------|-----------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|-------------------|
| <b>1</b> | Agudo   | Oscilante     | Recuperación/media | 25.4                  | 30-40<br>25-35          | 7                    | 10.8                 | 29.4              |
| <b>2</b> | Crónico | Simple        | Moderada/severa    | 24.1                  | 10-20                   | 4                    | 36.5                 | 14.4              |
| <b>3</b> | Agudo   | Oscilante     | Moderada/severa    | 11.9                  | 5                       | 4                    | 9.5                  | 4.9               |
| <b>4</b> | Crónico | Simple        | Recuperación/media | 10.1                  | 5-10                    | 12                   | 4.1                  | 10.4              |
| <b>5</b> | Crónico | Oscilante     | Recuperación/media | 9.6                   | -                       | 38                   | 6.8                  | 22.6              |
| <b>6</b> | Agudo   | Simple        | Moderada/severa    | 8.3                   | 5-15                    | 3                    | 13.5                 | 9.1               |
| <b>7</b> | Crónico | Oscilante     | Moderada/severa    | 5.3                   | -                       | 27                   | 12.2                 | 4                 |
| <b>8</b> | Agudo   | Simple        | Recuperación/media | 5.3                   | 5                       | 5                    | 6.8                  | 5.3               |

Curso de la Esquizofrenia. A la derecha, las columnas se refieren a los cinco estudios de seguimiento de primeros episodios de psicosis que describen el curso de la Esquizofrenia. Los números indican el porcentaje de pacientes del estudio que siguen el curso descrito en la izquierda. <sup>1</sup>Estudio Lausanne: Ciompi (1980); <sup>2</sup>Estudio Burghölzli: Bleuler (1968); <sup>3</sup>Estudio Vermont: Harding et al. (1987); <sup>4</sup>Estudio Chicago: Marengo et al. (1991); <sup>5</sup>Estudio ISoS: Harrison et al. (2001).

Fuente: adaptado de Lieberman et al., 1996.

Un reciente estudio observó que los pacientes con Esquizofrenia tienen el doble de probabilidad de desarrollar demencia cuando comparados a la población general, lo que no pudo ser explicado por ningún otro factor de riesgo para demencia (Ribe et al., 2015). Los datos apuntan que alrededor del 5% de los pacientes con Esquizofrenia mueren por suicidio (Palmer, Pankratz y Bostwick, 2005; Carlborg et al, 2010; Balhara y Verma, 2012) y que la prevalencia de ideas de suicidio es cinco veces más elevada entre los pacientes con síntomas psicóticos cuando comparados a la población general (DeVylder et al., 2015). Entre los

pacientes ingresados, se observó que alrededor del 30% presentan algún intento de suicidio a lo largo de la vida (Radomsky et al., 1999). Episodios depresivos previos, intentos anteriores de suicidio, abuso de drogas, agitación o inquietud motora, miedo a la desintegración mental, falta de adherencia al tratamiento, pérdidas recientes, número de ingresos y una larga duración del primero ingreso fueron asociados a un aumento del riesgo de suicidio entre los que padecen la enfermedad (Hor y Taylor, 2010; Popovic et al., 2014; Togay et al., 2015). Por otro lado, la presencia de alucinaciones había sido anteriormente asociada con reducción del riesgo (Hawton et al., 2005), pero nuevos estudios apuntan una elevación del riesgo de suicidio en pacientes con alucinaciones (Kjelbyet al., 2015; DeVlyder y Hilimire, 2015).

Delante de tan polimórfica y devastadora enfermedad, muchas teorías, a lo largo de la historia, han sido desarrolladas con el intuito de explicar la etiología de la Esquizofrenia. Hasta el momento aún no se conoce su exacta fisiopatogenia y las hipótesis actuales se basan en factores de riesgo ambiental, hallazgos genéticos y hallazgos neurobiológicos. Nos centraremos en lo que se conoce como la hipótesis dopaminérgica de la Esquizofrenia, su desarrollo, evidencias y consecuencias teórico-prácticas.

## 2.2 EL DESCUBRIMIENTO DE LOS NEUROTRANSMISORES

---

La identificación de los neurotransmisores es uno de los grandes hallazgos neurocientíficos del siglo XX. Hasta hace poco más de cien años, nadie podía imaginar el papel de tales sustancias en el funcionamiento del sistema nervioso y de su participación en el desarrollo de diversas enfermedades. En la segunda mitad del siglo XIX dos teorías respecto a la estructura y función del sistema nervioso chocaban entre sí. A la teoría reticular, que proponía que las neuronas estaban interconectadas estructuralmente, se oponía la teoría celular, que abogaba que las neuronas estaban separadas y que podían actuar de modo independiente. La teoría celular fue aceptada en el siglo XX, a partir de las investigaciones pioneras de Santiago Ramón y Cajal que demostró no haber continuidad entre las neuronas (López-Muñoz et al., 2006), pero generó un nuevo debate entre aquellos que defendían que la comunicación entre las neuronas se hacía por medio de señales eléctricas y los que sostenían

que dicha comunicación era de naturaleza química (Bares y Arrieta, 2005). La teoría de la comunicación eléctrica fue inicialmente la más extendida, pero no solventaba importantes cuestiones como el retraso que se produce en la velocidad de la conducción nerviosa en el paso entre las neuronas. Ya en 1877, el alemán Emil Du Bois-Reymond, descubridor del potencial de reposo, propuso que la excitación muscular por parte del sistema nervioso se producía de dos formas, por medio de estímulos eléctricos pero también químicos (Finkelstein, 2014). La proposición de la comunicación química ganó fuerza cuando en 1904, Thomas Renton Elliott demostró que los nervios simpáticos actuaban a través de la liberación de adrenalina. En 1920 el alemán Otto Loewi en un histórico experimento, con corazones de rana que le haría merecedor del premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1936, descubre una sustancia liberada por el nervio vago tras un estímulo eléctrico capaz de producir bradicardia. Loewi había descubierto la acetilcolina endógena, y uno de sus colaboradores, Sir Henry Hallett Dale, que compartió con Loewi el Nobel de 1936, observó otra sustancia con funciones en la neurotransmisión semejante a la adrenalina, que después sería identificada como la noradrenalina (Strata y Harvey, 1999).

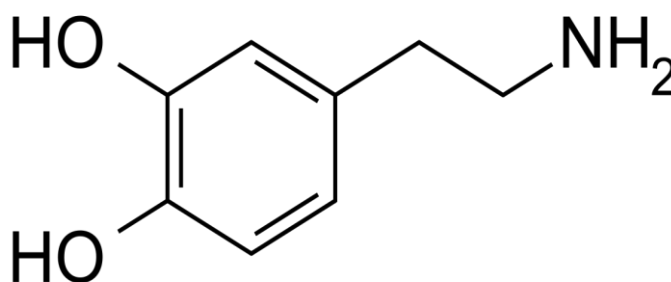
Sin embargo, como estos primeros resultados fueron obtenidos por investigaciones realizadas en el sistema nervioso periférico, hasta casi la mitad del siglo XX los científicos siguieron creyendo que la comunicación entre las neuronas cerebrales era un fenómeno eléctrico. En los años cincuenta los investigadores empiezan la búsqueda de noradrenalina y acetilcolina en el sistema nervioso central (SNC) y en consecuencia se produce la identificación de nuevos neurotransmisores. La serotonina había sido identificada por el Italiano Vittorio Erspamer en 1935 y los estadounidenses Maurice M. Rapport, Arda Green, and Irvine Page en 1948 (Frota, 2001), pero no sería hasta 1953 que el mismo Page, juntamente con Betty Twarog, demostraría su presencia en el cerebro (Baumeister y Francis, 2002). En 1950 el ácido gamma-aminobutírico (GABA) fue descubierto en el cerebro simultáneamente por Eugene Roberts y Jorge Awapara y en este mismo año Jeffrey Watkins, David Curtis y John Phillis identificaron el glutamato como el mayor neurotransmisor excitador en el cerebro. En 1957, Arvid Carlsson (premio Nobel de Medicina y Fisiología en 2000, compartido con Eric Kandel y Paul Greengard) y sus colaboradores Margit Lindqvist, Tor Magnusson y Bertil Waldeck llevaron a cabo las primeras observaciones que permitirían identificar la dopamina como un neurotransmisor cerebral y no solamente un precursor de otras catecolaminas (Bares y Arrieta, 2005).

## 2.3 EL SISTEMA DOPAMINÉRGICO CEREBRAL

### 2.3.1 La Dopamina

La dopamina ( $C_6H_3(OH)_2-CH_2-CH_2-NH_2$ , figura 2) es una catecolamina endógena precursora de la adrenalina y de la noradrenalina y uno de los principales neurotransmisores del sistema nervioso central. Representa más del 50% del contenido total de catecolaminas del cerebro donde existen entre 300.000 y 400.000 neuronas, que tienen la dopamina como principal neurotransmisor, y es responsable de diversas funciones. Toma parte en la regulación de la conducta motora, de la afectividad, de la cognición, así como es clave para el funcionamiento de los sistemas de recompensa y para la comunicación neuroendocrina (Sotomayor-Zarate et al., 2014). Recientemente se ha comprobado que la dopamina está involucrada en la regulación de la síntesis de la melatonina y por lo tanto en la regulación del ritmo circadiano (González et al., 2012).

Figura 2 - Estructura química de la Dopamina.



Fuente: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dopamine2.svg>



### 2.3.1.1 La Síntesis de la Dopamina

La Dopamina es sintetizada en el citoplasma de las neuronas a partir del aminoácido tirosina, precursor de todas las catecolaminas. La mayor parte de la tirosina se obtiene en la comida, pero una pequeña parte es sintetizada en el hígado a partir de la fenilalanina. La primera etapa en la síntesis de la dopamina es la oxidación de la tirosina en la posición 3 de su anillo bencénico, lo que resulta en la producción de L-DOPA (1 -3,4-diidroxifenilalanina o levodopa). La reacción, que es catalizada por la enzima tirosina hidroxilasa, utiliza hierro como cofactor y tetrahidrobiopterina como coenzima, y es la que limita la velocidad de producción de la dopamina y de las otras catecolaminas (Nagatsu, Levitt y Udenfriend, 1964). La segunda y última etapa es la conversión de la L-DOPA en dopamina a través de la retirada del grupo carboxilo del carbono  $\alpha$  de la cadena lateral de etilamina de la L-DOPA por la enzima L-aminoácido aromático descarboxilasa (LAAD), con el fosfato de piridoxal (PLP) como cofactor. Aunque sea por esta reacción por la que es conocida como DOPA-descarboxilasa, la LAAD es capaz de promover la descarboxilación de todos los aminoácidos aromáticos y está involucrada en la síntesis de otros transmisores distintos de las catecolaminas, como por ejemplo la serotonina (Standaert y Galanter, 2009).

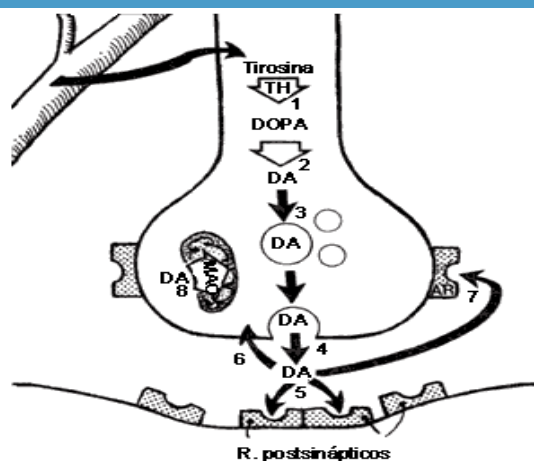
La dopamina sintetizada es almacenada en vesículas y, cuando la neurona es estimulada por un potencial de acción, ocurre la fusión de las vesículas con membrana plasmática (proceso que necesita la presencia de Calcio) y liberación de la dopamina en el espacio sináptico (figura 3).

### 2.3.1.2 La desactivación de la dopamina

La dopamina liberada puede ser recaptada de la sinapsis por diversos mecanismos, con la consecuente interrupción de la señal producida por el neurotransmisor. El principal de estos mecanismos es la recaptación de la dopamina liberada, de vuelta a la neurona presináptica, por una proteína codificada por un gen localizado en el cromosoma humano 5, conocida como transportador de dopamina (DAT). El proceso de recaptación de la dopamina supone consumo de energía, ya que se trata de transportar el neurotransmisor contra su gradiente de

concentración; problema que se soluciona con un cotransporte de iones de sodio (y también de cloro, para evitar la acumulación de cargas positivas) juntamente con la dopamina para el interior de la neurona, conforme el gradiente de concentración de los iones. De ese modo, la acción del DAT depende del buen funcionamiento de la bomba de sodio-potasio-ATPasa, responsable del mantenimiento de las diferencias de concentración de sodio (Standaert y Galanter, 2009).

Figura 3 - Síntesis de la dopamina.



Fuente: <http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Ciencias/neurobioquimica/libros/neurobioquimica/catecolaminas%28dopa,5HT,noradrena%29.htm>

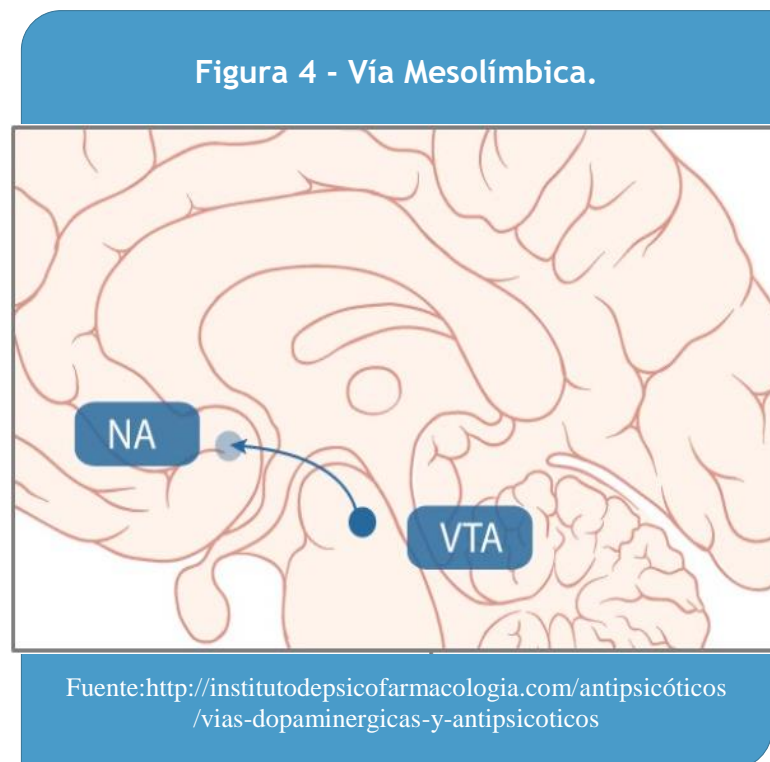
De vuelta al interior de la neurona presináptica, la dopamina puede de nuevo ser almacenada en vesículas para una vez más volver a ser liberada en un próximo potencial de acción o ser convertida en ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) por la acción de la enzima monoaminaoxidasa (MAO). El DOPAC es posteriormente liberado para el exterior de la neurona donde es convertido en ácido homovanílico (HVA), el principal metabolito de la dopamina, por la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT). La dopamina que escapa a la recaptación es igualmente convertida en HVA, ya que la MAO también se hace presente en el espacio extracelular (Bahena-Trujillo, Flores y Arias-Montaña, 2000; Grace et al., 2002).

### 2.3.2 LAS VIAS DOPAMINÉRGICAS CEREBRALES

Las neuronas dopaminérgicas se distribuyen en el SNC en cuatro vías principales, que parten de tres regiones cerebrales:

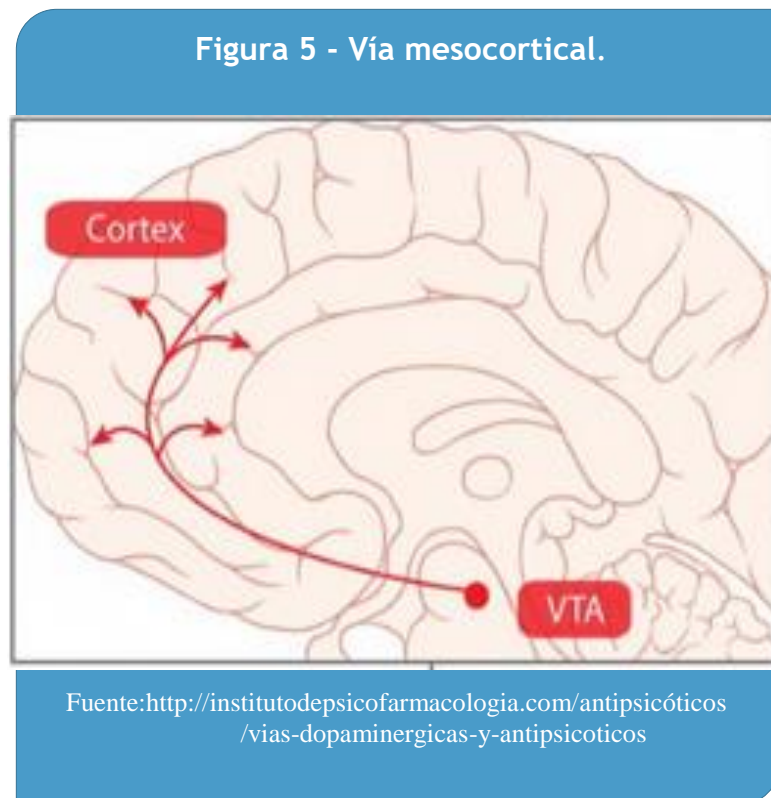
#### 2.3.2.1 Vía mesolímbica

La vía mesolímbica (región A10) se proyecta desde la área tegmental ventral (VTA) a las estructuras límbicas, innervando el septum, la amígdala, el tubérculo olfatorio y el núcleo accumbens (figura 4). Se encuentra implicada en los procesos de recompensa y en la aparición de los síntomas positivos de la Esquizofrenia.



### 2.3.2.2 Vía mesocortical

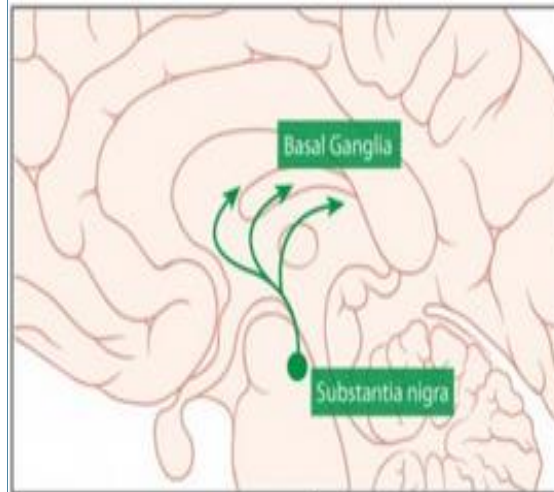
La vía mesocortical (región A10) se proyecta desde la VTA a las regiones corticales orbitofrontal, prefrontal medial y corteza cingulada (figura 5). Se encuentra implicada en los procesos cognitivos y en los síntomas negativos de la Esquizofrenia.



### 2.3.2.3 Vía nigroestriatal

La vía nigroestriatal (región A9) se proyecta desde la sustancia nigra al núcleo caudado y al putamen del estriado dorsal (figura 6). Es parte del sistema extrapiramidal y está implicada en los procesos de integración cognitiva y coordinación de los movimientos. Aproximadamente un 80% de toda la dopamina que se encuentra en el encéfalo está en el cuerpo estriado (Flórez y Pazos, 2003).

Figura 6 - Vía Nigroestriatal.

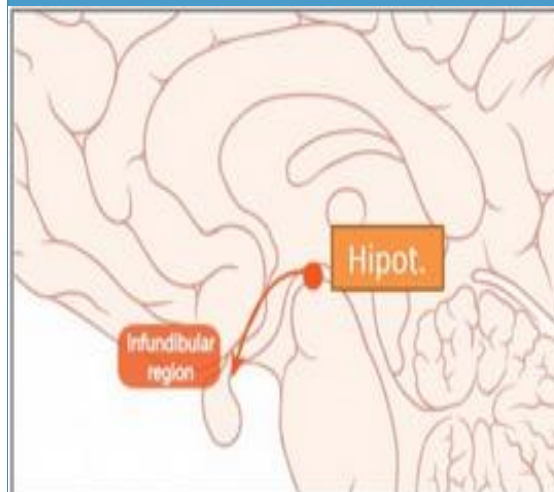


Fuente:<http://institutedepsicofarmacologia.com/anti-psicoticos/vias-dopaminergicas-y-antipsicoticos>

#### 2.3.2.4 Vía tuberoinfundibular

La vía tuberoinfundibular (A12) se proyecta del hipotálamo a la glándula hipófisis anterior (figura 7). Participa en el control de la secreción de la prolactina y de la hormona del crecimiento.

Figura 7 - Vía tuberoinfundibular.



Fuente:<http://institutedepsicofarmacologia.com/anti-psicoticos/vias-dopaminergicas-y-antipsicoticos>

Una quinta vía dopaminérgica ha sido identificada y se proyectaría desde diversos sitios, como los núcleos hipotalámicos, el núcleo parabraquial lateral, la sustancia gris periacueductal y la región ventral del mesencéfalo hacia el tálamo. Las funciones de la vía talámica, están todavía bajo investigación pero es posible que esté involucrada en el control del ciclo sueño-vigilia (Stalh, 2013).

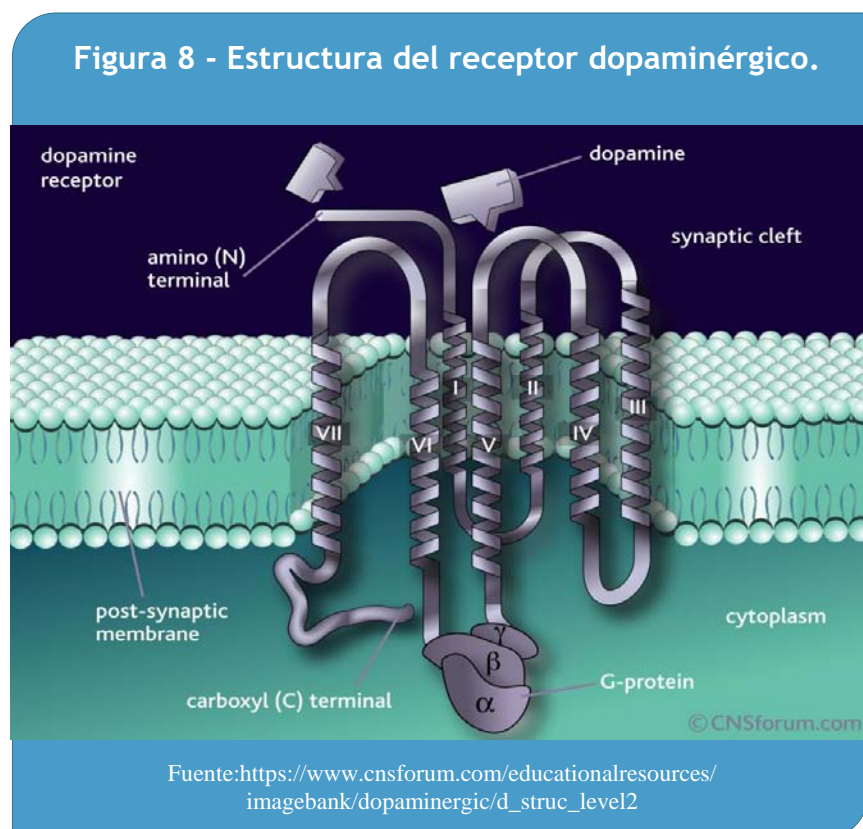
### 2.3.3 LOS RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS

Los receptores de dopamina pertenecen a una superfamilia de receptores que actúan acoplados a las proteínas G y que presentan siete regiones transmembrana (receptores heptahelicoidales, figura 8). En base a sus características farmacológicas, bioquímicas y estructurales se han descrito 5 subtipos de receptores para la dopamina, los subtipos D1, D2, D3, D4 y D5, que han sido agrupados en 2 familias farmacológicas denominadas D1-like (subtipos D1 y D5) y D2-like (subtipos D2, D3 y D4). Los receptores de la familia D1-like estimulan la actividad de la enzima adenilatociclasa y la producción de 3',5' adenosinmonofosfato cíclico (AMPC) y su localización es exclusivamente postsináptica. Por otro lado, los receptores de la familia D2-like inhiben la actividad de la adenilatociclasa y la formación de AMPC y los subtipos D2 y D3 presentan localización pre y postsináptica (Neve, Seamans y Trantham-Davidson, 2004). Considerando solamente las regiones transmembrana, los los dos subtipos de la familia D1-like comparten el 80% de sus secuencias de aminoácidos. En la familia D2-like, los subtipos D2 y D3 comparten el 75% y los subtipos D2 y D4 el 53% de sus secuencias de aminoácidos (Missale et al., 1998).

El receptor dopaminérgico D1 (RD1) es el receptor dopaminérgico más abundante en el SNC, pero muestra una afinidad relativamente baja por la dopamina (Missale et al., 1998). Su densidad es más alta en el estriado, núcleo accumbens, sustancia negra, bulbo olfatorio, amígdala y corteza frontal y más baja en el hipocampo, cerebelo, tálamo y hipotálamo. Se pueden observar dos estados distintos del RD1, uno de alta y otro de baja afinidad para los agonistas, incluida la propia dopamina. Por otro lado no se observan diferencias de estado para los antagonistas (Strange et al., 2001).

El receptor dopaminérgico D5 (RD5) se presenta en una densidad muy pequeña en una diversidad de regiones cerebrales como la corteza prefrontal, la corteza cingulada, la corteza premotora, la sustancia negra, el hipocampo, el hipotálamo y el giro dentado, por lo que se atribuyen muchos de sus efectos a la acción sobre los RD1. El RD5 presenta alrededor de diez veces más afinidad por la dopamina que el RD1 (Sunahara et al., 1991)

El receptor dopaminérgico D2 (RD2) ha sido detectado en alta densidad en el neostriado, en el tubérculo olfatorio y en el núcleo accumbens, pero además en densidad significativa en la sustancia negra, hipotálamo, hipocampo, amígdala, septum, diversas áreas de la corteza, islas de Calleja y en el VTA. Igualmente se le observa en alta densidad en la hipófisis donde está involucrado en la inhibición de la liberación de prolactina. El RD2 presenta dos isoformas, D2short (RD2s) y D2long (RD2l), producidas por el procesamiento alternativo del RNAm, específicamente un corte distinto en el Exon VI, originados de un gen único y con distribución, densidad y afinidad por los diversos subtipos de proteína G distintos en el cerebro (Strange et al., 2001). Las dos isoformas difieren entre ellas por una inserción de 29 aminoácidos. El RD2s tiene localización predominantemente presináptica y parece ser más abundantemente traducido desde el RNAm, mientras que el RD2l fue detectado predominantemente en localización postsináptica (Beaulieu y Gainetdinov, 2011).





El receptor dopaminérgico D3 (RD3) es el receptor de dopamina de distribución más limitada en el sistema nervioso. El RD2 y el RD3 comparten un 52 % de su secuencia completa de aminoácidos. Estudios sugieren que el receptor RD3 tiene poco efecto de inhibición sobre la actividad de la adenilato ciclasa, excepto respecto a la adenilatociclase tipo 5 y que presenta alrededor de veinte veces más afinidad por la dopamina que el RD2. Ha sido localizado principalmente en las áreas límbicas, pero también en el núcleo accumbens, en el tubérculo olfatorio y en las islas de Calleja (Missale et al., 1998; Neve, Seamans y Trantham-Davidson, 2004).

El receptor dopaminérgico D4 (RD4) es el receptor que presenta más baja densidad en el cerebro entre los receptores dopaminérgicos, pero tiene como característica interesante su alta afinidad por el antipsicótico clozapina, lo que generó un gran interés por sus posibles implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas. A pesar de presentar una alta afinidad por la dopamina, puede ser estimulado por noradrenalina y adrenalina. Ha sido detectado en la corteza frontal, en la amígdala, en el hipocampo, en el hipotálamo, en el globo pálido y en la sustancia negra pars reticulada (Strange et al., 2001, Pivonello et al., 2007).

Los receptores dopaminérgicos pueden además presentarse en forma de heterómeros con propiedades y funciones específicas, formados por la asociación entre distintos subtipos de receptores de dopamina o de estos con receptores de otros neurotransmisores, como receptores para adenosina y receptores para ghrelina (George et al., 2014). El heterómero formado por receptores D1 y D2 ha sido involucrado en la patofisiología de diversos trastornos mentales, entre ellos la Esquizofrenia, pero las evidencias respecto a esta hipótesis todavía son escasas (Beaulieu, Espinoza y Gainetdinov, 2015)

## 2.4 EL SURGIMIENTO DE LOS ANTIPSICÓTICOS - LA CLORPROMAZINA Y EL HALOPERIDOL

---

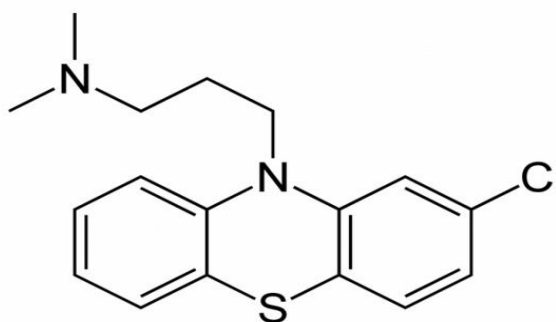
La aparición de los antipsicóticos es un ejemplo fascinante de serendipia en el campo de la medicina, ya que una sustancia utilizada inicialmente en anestesia dio origen a una de las más grandes revoluciones en el tratamiento de los trastornos mentales. En la década de los cuarenta, del siglo XX, se había observado que la prometazina era capaz de prolongar el



sueño inducido por barbitúricos en roedores. Basándose en este hallazgo, Henri-Marie Laborit, un cirujano de la armada francesa que vivía en Túnez y que buscaba medios para reducir los riesgos del shock quirúrgico, fue uno de los primeros en emplear, en el año 1949, derivados de la fenotiazina como agente potenciador en anestesia clínica, permitiéndole operar con muy poca anestesia (Stip et al., 2002). En 1950, Paul Charpentier y un equipo de investigadores de la división farmacéutica de la empresa francesa Rhône Poulenc, intentando desarrollar nuevos antihistamínicos, sintetizan la clorpromazina (2-cloro-10(dimetilaminopropil)-fenotiazina, figura 9), adicionando un átomo de cloro a uno de los anillos de otra fenotiazina, la promazina, y la envían al equipo de la fisióloga Simone Courvoisier para investigar sus propiedades. Henri Laborit que recibió muestras del nuevo fármaco, observó que la clorpromazina podría tener usos en Psiquiatría y trató de interesar a los psiquiatras en su empleo para sedar a los pacientes agitados.

El primer psiquiatra que reconoció la especificidad de acción en las psicosis de la clorpromazina fue Pierre Deniker, asistente del profesor Jean Delay y jefe del servicio de hombres del Hospital Sainte-Anne en París (Healy, 1998). Sin embargo, en 1952, Joseph Hamon, Jean Paraire y Jean Velluz, médicos del servicio de neuropsiquiatría del prestigioso hospital militar Val de Grâce, en París, habían tratado por primera vez un paciente psiquiátrico con clorpromazina. Jacques Lh., un varón de 24 años que presentaba síntomas maniacos, recibió 50 mg del nuevo fármaco por vía intravenosa a las 10 de la mañana del día 19 de enero de 1952, momento que se puede considerar como el nacimiento de la moderna psicofarmacoterapia (Ban, 2007).

Figura 9 - Estructura Química de la Clorpromazina .

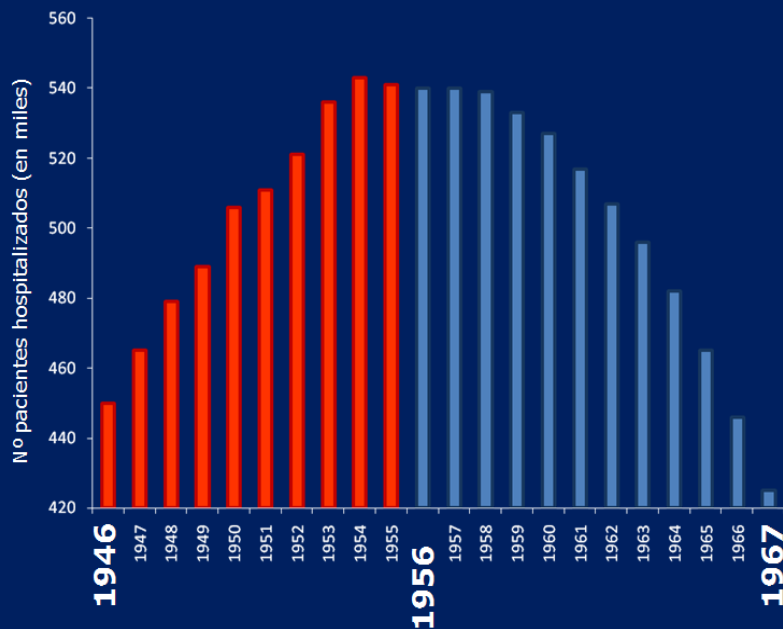


Fuente: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Clorpromazina>

Tras la liberación de los enfermos de sus cadenas por Philippe Pinel a finales del siglo XVIII y tras las ideas de Freud a finales del XIX y principios del siglo XX; con la clorpromazina tiene inicio lo que la historia ha venido denominando, como “la tercera revolución de la psiquiatría”. Por primera vez se disponía de un medicamento no solamente sedante sino que también ejercía un notable efecto sobre la sintomatología psicótica como los delirios y las alucinaciones. El impacto de ese hecho en la evolución de los enfermos psiquiátricos no tardaría en hacerse notar (figura 10).

La clorpromazina forma parte del grupo de las fenotiazinas, sustancias de estructura molecular tricíclica, constituidas por el heterociclo de fenotiazina, formado por dos anillos benceno unidos por un anillo central que contiene un heteroátomo de azufre y un heteroátomo de nitrógeno en posiciones no adyacentes, y una amina terciaria conectada al átomo de nitrógeno del anillo central por una cadena de átomos de carbono, en general en número de tres.

**Figura 10 - N° de pacientes en hospitales mentales de EE.UU. entre 1946-1967.**

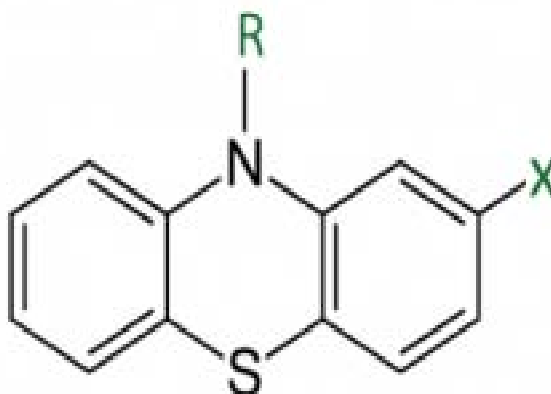


1956: año de inicio de la comercialización de la clorpromazina

Fuente: <http://www.flyfishingdevon.co.uk/salmon/year1/schizophrenia.htm>

Las más de 40 fenotiazinas actualmente conocidas están divididas en tres subclases, de acuerdo con las sustituciones en la amina terciaria, y existen antipsicóticos en todas las subclases: fenotiazinas alifáticas, fenotiazinas piperidínicas y fenotiazinas piperazínicas. Las fenotiazinas piperazínicas, como la perfenazina y la flufenazina, presentan una mayor potencia por miligramo para el bloqueo de los receptores de dopamina, consecuentemente una mayor potencia por miligramo para su actividad antipsicótica y para producir efectos extrapiramidales. Las fenotiazinas alifáticas, también conocidas como dimetílicas por presentar dos grupos metílicos en el nitrógeno de la amina terciaria, como la clorpromazina y la levomepromazina, presentan un mayor riesgo de producir hipotensión y, al lado de las piperidínicas, como la tioridazina, sedación (Caldas, 2008).

Figura 11 - Estructura química general de las fenotiazinas.



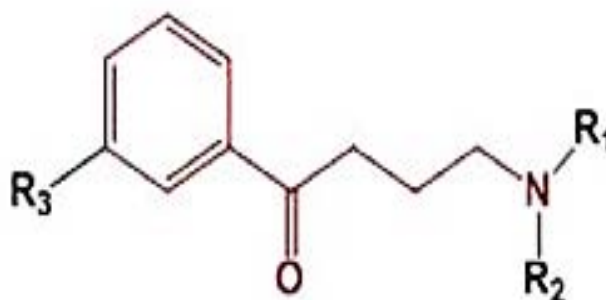
[http://www.lookfordiagnosis.com/mesh\\_info.php?term=Fenotiazinas&lan](http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Fenotiazinas&lan)

g=3

Otra serendipia lleva al desarrollo del que sería el más utilizado de los antipsicóticos de primera generación. En 1953, Paul Janssen y dos colaboradores empiezan lo que inicialmente serían solamente investigaciones para, a partir de la estructura de la meperidina, obtener nuevos analgésicos. Pero uno de los nuevos compuestos, a pesar de no tener una relación estructural con las fenotiazinas, presentó, en las investigaciones con animales, además del efecto analgésico, actividad tranquilizante semejante a la clorpromazina (Bares y

Arrieta, 2005). Eso condujo a la síntesis de toda una serie de sustancias, entre ellas el haloperidol (4-[4-(clorofenil)-4-hidroxipiperidino-] 4-fluoro-butirofenona), un derivado de la 4-fluorobutirofenona, por Bert Hermmans, en febrero de 1958, que pronto se mostró útil en el *delirium tremens* y en el tratamiento de la agitación motora de cualquiera que fuera la etiología (Lehmann y Ban, 1997). El haloperidol forma parte del grupo de las butirofenonas, que químicamente se caracterizan por presentar un grupo fenilo, que se liga a un grupo carbonilo, que a su vez se liga a una amina terciaria a través de una cadena alifática con 3 átomos de carbono (Frota, 2001; figura 12).

Figura 12 - Estructura química de las butirofenonas.



Fuente:<http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/revisiones-farmaceuticas/antipsicoticos-atipicos-en-el-anciano>

El haloperidol presentó una potencia antipsicótica por miligramo mucho superior a la clorpromazina, con una equivalencia estimada de 1:50. A diferencia de la clorpromazina, no provocaba hipotensión postural, lo que parecía una buena opción para ancianos, además de causar menos sedación y poca ganancia de peso. Pero por otro lado pronto se observó su intensa capacidad para inducir efectos adversos motores como pseudoparkinson, acatisia y distonias, además de un riesgo más elevado para el desarrollo del temible Síndrome Neuroléptico Maligno (Rosebush y Mazurek, 1999).

## 2.5 LA HIPÓTESIS DOPAMINÉRGICA

---

### 2.5.1 LA PRIMERA VERSIÓN DE LA HIPÓTESIS DOPAMINÉRGICA

Tras el descubrimiento de los antipsicóticos, la siguiente pregunta era sobre el cómo desentrañar el mecanismo de acción por el que estos fármacos ejercían su acción. Carlsson y Lindqvist, que en 1957 habían identificado la dopamina como neurotransmisor central y publican en 1963 un primer trabajo donde proponían el bloqueo de los receptores de monoaminas como el mecanismo, implicado en la acción antipsicótica (Carlsson et al., 1963). Estas observaciones fueron confirmadas por los trabajos de Creese et al. (1976) y Seeman et al. (1976) que describieron las alteraciones provocadas por los neurolépticos en la neurotransmisión dopaminérgica, confirmando que estos fármacos actuaban por medio del bloqueo de los receptores de dopamina. Estos primeros resultados proporcionarían la elaboración de la primera versión de la Hipótesis Dopaminérgica de la Esquizofrenia, que proponía que los síntomas, como alucinaciones y delirios, se producirían debido a un exceso de dopamina en el cerebro de los enfermos. En este momento se estaba lanzando la idea que guiaría en el futuro la investigación neurobiológica de la Esquizofrenia.

### 2.5.2 LA HIPÓTESIS DOPAMINÉRGICA REVISADA

En 1983, basados en estudios con animales que señalaban que lesiones, que afectaban la actividad dopaminérgica en la corteza prefrontal, parecían provocar un aumento en la actividad dopaminérgica subcortical se sugiere que éste mismo mecanismo podría reproducirse en los pacientes con Esquizofrenia (Andreasen, 1998). Surgen entonces resultados que proponen una regulación basada en una correlación inversa entre los sistemas dopaminérgicos cortical y subcortical, es decir, que un estado de estimulación del sistema

dopaminérgico cortical resultaría en una inhibición de la actividad dopaminérgica subcortical, y viceversa, una hipoactividad cortical tendría como consecuencia una liberación del sistema subcortical (Kolachana, Saunders y Weinberger, 1995; Taber, Das y Fibiger, 1995).

En la actualidad, la hipótesis dopaminérgica revisada propone que en la Esquizofrenia existiría un desequilibrio dopaminérgico, resultado de un proceso mórbido activo que, se iniciaría en las etapas tempranas de la vida, y que tras años de evolución, afectaría a la regulación normal del sistema subcortical por el sistema mesocortical, lo que implicaría un déficit dopaminérgico cortical primario y un exceso dopaminérgico subcortical secundario (Laruelle, 2000; Goto y O'Donnell, 2002). Por otro lado, ha sido observado que el aumento del número y la hiperactividad de los RD2 estriatales parecen afectar los niveles de dopamina y la activación de los RD1 (Kellendonk et al., 2006) además de la actividad gabaérgica (Li et al., 2011) en las zonas mesocorticales. La hiperactividad subcortical produciría un fenómeno de sensibilización dopaminérgica que, en el contexto de estresores ambientales o tóxicos, resultaría en un aumento de la liberación de dopamina con una hiperestimulación de los RD2 y la aparición consiguiente de los síntomas positivos. La hipoactividad en las proyecciones dopaminérgicas mesocorticales, a la corteza prefrontal provocaría una hipoestimulación de los receptores dopaminérgicos D1 (RD1) y los síntomas negativos (Grace et al., 1998; Abi-Dargham et al., 2003; Kellendonk et al., 2006). La Esquizofrenia sería, por lo tanto, un trastorno del desarrollo cerebral, que podría tener su inicio en edades muy tempranas, tal vez incluso en las fases del desarrollo embrionario, y la afectación del sistema dopaminérgico y la psicosis corresponderían a una etapa de la evolución de la enfermedad (Insel, 2010).

### 2.5.3 PRIMERAS EVIDENCIAS DE LA HIPÓTESIS DOPAMINÉRGICA

Tras los primeros hallazgos, diversas líneas de investigación buscarán evidencias para confirmar la existencia de una hiperdopaminergia como base de los síntomas positivos, aunque con frecuencia los resultados han resultado contradictorios. Se observó que los agonistas dopaminérgicos, como la L-dopa o las anfetaminas, que aumentan la transmisión dopaminérgica, empeoraban los síntomas psicóticos en pacientes con Esquizofrenia o los inducían en sujetos sanos (Meltzer y Stahl, 1976). Algunos estudios demostraron un aumento de las concentraciones de HVA, el principal producto del metabolismo de la dopamina, en la

orina y en el líquido cefalorraquídeo de los enfermos tratados con antipsicóticos, lo que se interpretó como un reflejo de un aumento del metabolismo dopaminérgico en estos pacientes. Pero otros estudios no han sido capaces de reproducir estos hallazgos y hasta incluso comunicaron una disminución de las concentraciones de HVA en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con Esquizofrenia; sugiriendo una disminución del metabolismo de la dopamina que se correlacionó con una atrofia cerebral y con los síntomas negativos (Bowers, 1974; Kendler, Heninger y Roth, 1981; Meltzer, 1987; Pickar, Breier y Kelsoe, 1988). Una hipótesis alternativa sugerida, aunque sin datos concluyentes, fue que las concentraciones del HVA pudieran estar relacionadas con la gravedad de la psicosis y no con el diagnóstico *per se* de la Esquizofrenia (Maas et al., 1997; Pickar et al., 1990).

Sin embargo, no será hasta la aplicación de las técnicas de neuroimagen funcional, que permitirán realizar estudios *post mortem* e *in vivo* del sistema dopaminérgico; que surgirán resultados que permitirán lanzar nuevas hipótesis acerca de los aspectos fisiopatológicos de la Esquizofrenia y del mecanismo de acción de los antipsicóticos.

## 2.6 LOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

---

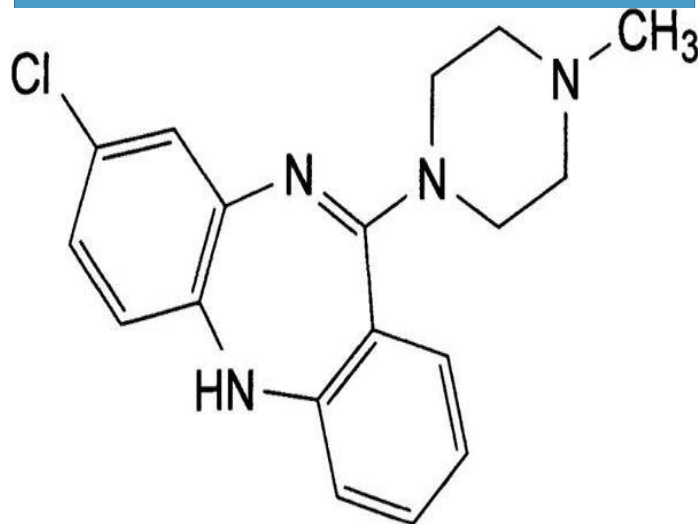
Trataremos en este apartado principalmente los 5 antipsicóticos considerados como atípicos que fueron incluidos en el presente estudio: clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona.

### 2.6.1 LA CLOZAPINA

Con la llegada de la clozapina (8-Cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo [b,e][1,4]diazepina, figura 13), fármaco sintetizado en Suiza en 1958, con clara eficacia antipsicótica, pero con una baja incidencia de efectos adversos extrapiramidales (Ereshefsky, Watanabe y Tran-Johnson, 1989), la hipótesis dopaminérgica ya no era suficiente y fue necesario integrar otros modelos para explicar el perfil de eficacia del nuevo fármaco. Hasta entonces se creía que un fármaco debía necesariamente presentar la propiedad de inducir

síntomas extrapiramidales (SEP) para que, de hecho, fuera un neuroléptico efectivo (Bechelli, 2000). La clozapina presentaba, por lo tanto, un perfil hasta entonces desconocido y único, por lo que pasó a ser considerada como un antipsicótico atípico. Desafortunadamente, en 1975, ocho pacientes en Finlandia fallecieron debido a una severa agranulocitosis desarrollada durante el tratamiento, lo que retrasó la aprobación de la clozapina por la FDA (Food and Drug Administration), la agencia estadounidense de control de fármacos, hasta 1990, con la exigencia adicional de un riguroso control del recuento de leucocitos al inicio del tratamiento y una vigilancia posterior de por vida (Frota, 2001). Se estima que alrededor del 1% (0,8% en el primer año) de los pacientes tratados con la clozapina desarrollan una alteración del recuento de leucocitos, que puede evolucionar hacia una agranulocitosis fatal si no se la detecta en sus primeros momentos y se suspende la medicación (Alvir et al, 1993). Hasta el día de hoy no se ha podido establecer el mecanismo por lo cual la clozapina causa esas alteraciones.

Figura 13 - Estructura química de la clozapina.



Fuente:[http://www.lookfordiagnosis.com/mesh\\_info.php?term=Clozapina&lang=3](http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Clozapina&lang=3)



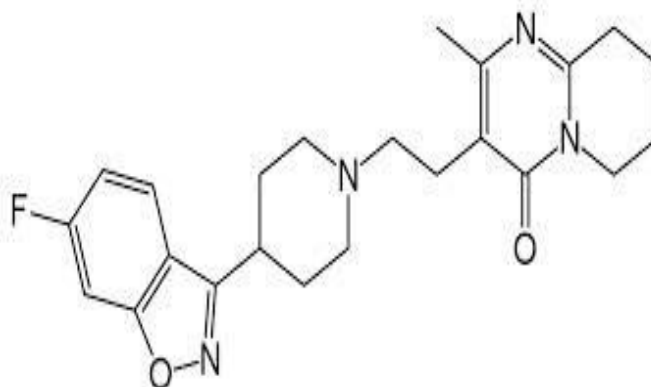
Sin embargo, a partir de un estudio publicado por Kane en 1988, se observó que la clozapina parecía tener efecto terapéutico incluso en pacientes resistentes a otros antipsicóticos (Kane et al., 1988).

La clozapina presenta un perfil receptorial complejo al interactuar con diversos subtipos de receptores dopaminérgicos (D1, D2, D3, D4, D5), serotoninérgicos (5HT1A, 5HT2A, 5HT2C, 5HT3, 5HT6, 5HT7), adrenérgicos ( $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2), colinérgicos muscarínicos (M1, M3) y histamínicos (H1) (Meltzer, 2002; Stahl, 2013). A diferencia de los antipsicóticos típicos conocidos hasta entonces, es relativamente menos efectiva como antagonista del RD2, pero demuestra mayor afinidad por los receptores RD4 y por el receptor de serotonina 5HT2A. Además presenta grado de afinidad por el RD1 semejante al que presenta por el RD2, pero con posible acción aginista sobre aquel receptor (Tauscher et al., 1994). Desde esta perspectiva, el desarrollo de fármacos con diferente afinidad por ambos subtipos de receptores no se haría esperar, en la búsqueda de un antipsicótico igualmente eficaz que la clozapina pero con un mejor perfil de tolerabilidad; sin el riesgo de agranulocitosis, con menor somnolencia, sedación, ganancia de peso, hipersalivación y sin la disminución del umbral convulsivante, que la clozapina parece presentar especialmente con dosis por encima de 600mg (Willians y Park, 2015).

### 2.6.2 LA RISPERIDONA

La risperidona (4H-pirida [1,2-a] pirimidina-4-ona, 3-[4-(6-fluoro-1-piperidinil) etil]-6, 7, 8,9-tetrahidro2metil, figura 14) fue el primero fármaco de la nueva clase de antipsicóticos desarrollados con la intención de emular a la clozapina, recibiendo la aprobación por el FDA en 1993, año en que la risperidona fue presentada al mundo por el mismo John Kane, el responsable del regreso de la clozapina, en el Congreso mundial de Psiquiatría en Rio de Janeiro (Frota, 2001).

Figura 14 - Estructura química de la risperidona.



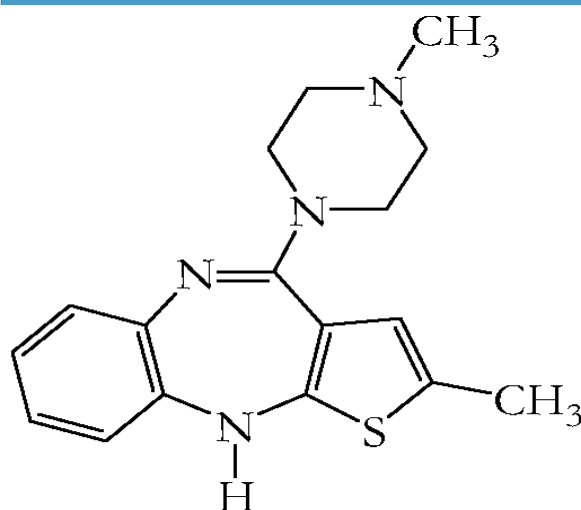
Fuente: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Risperidona>

La risperidona tiene sin embargo un perfil receptorial distinto al de la clozapina. Presenta afinidad importante por los receptores de dopamina de tipo D2, D3, D4 y D5 (pero muy poca afinidad por el D1), por los receptores de serotonina 5HT2A, 5HT2C y 5HT7 y por los receptores adrenérgicos de tipo  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ , además de una considerable, aunque menor que la clozapina, afinidad por los receptores de histamina de tipo H1 (Miyamoto et al., 2002; Richtand et al., 2007). En dosis más altas, principalmente por encima de 6mg, la risperidona parece perder su atipicidad y provocar tantos SEP como los típicos (Kapur et al., 1995), lo que se atribuye a su alta afinidad, hasta veinte veces más que la clozapina, por el receptor D2, (Leysen et al., 1994; Seeman, 2002). Además, debido a la polaridad de su molécula, la risperidona tiene muy difícil el paso por la barrera hematoencefálica, lo que conjuntamente con la alta afinidad por los RD2 le hace uno de los antipsicóticos que más afecta la vía tuberoinfundibular y que, por lo tanto, provoca más aumento de los niveles de prolactina (Maguire, 2002, Leucht et al., 2013; Peuskens et al., 2014).

### 2.6.3 LA OLANZAPINA

Con estructura química semejante a la clozapina, la olanzapina (2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-1OH-tieno[2,3-b][1,5] benzodiazepina, figura 15) es comercializada desde 1996. Presenta una afinidad mayor por los receptores dopaminérgicos de tipo D1, D2, D3 y D5 que la clozapina y una afinidad semejante por el D4. Tiene acción importante sobre los receptores 5HT2A, 5HT2B, 5HT2C y 5HT6 de serotonina, el receptor  $\alpha$ 1 de adrenalina, el receptor H1 de histamina y el receptor M1 de acetilcolina, y una acción menos potente sobre los receptores 5HT1D, 5HT7,  $\alpha$ 2 y M3. La olanzapina presenta muy poca afinidad por los receptores de serotonina 5HT1A (Miyamoto et al., 2002; Richtand et al., 2007; Stahl, 2013).

Figura 15 - Estructura química de la olanzapina.



Fuente: <http://www.google.com/patents/EP2185566A2?cl=en>

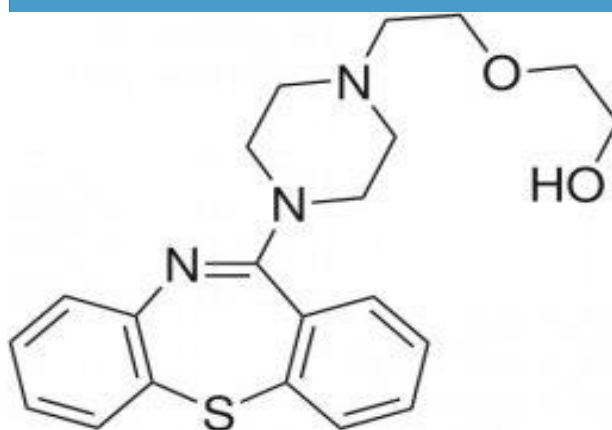
La olanzapina es un fármaco que parece provocar pocos SEP, incluso en dosis más altas, y tampoco está relacionado con importantes elevaciones de los niveles de prolactina, de forma mantenida (Tandon, 2002). Sin embargo provoca sedación que puede ser significativa en el inicio del tratamiento o en dosis más altas y una importante ganancia de peso,

principalmente en los primeros meses del tratamiento (Musil et al., 2015). Está considerado como uno de los antipsicóticos con mayor riesgo de desarrollar un síndrome metabólico (Stroup et al., 2007; Vancampfort et al., 2015), lo que hace de la olanzapina un fármaco poco seguro para pacientes con elevado riesgo cardiometabólico.

#### 2.6.4 LA QUETIAPINA.

Sintetizada en 1984 y aprobada por el FDA en 1998, la quetiapina (2-[2-(4-dibenzo [b,f] [1,4]thiazepin-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy]-ethanol fumarate (2:1)(sal)) es un derivado benzotiazepina con estructura química relacionada con la clozapina (figura 16). Como la clozapina, la quetiapina parece provocar poco o ningún SEP incluso en altas dosis, pero sin el riesgo de agranucitosis. Tampoco parece afectar de modo importante los niveles de prolactina (Frota, 2001).

Figura 16 - Estructura química de la quetiapina.



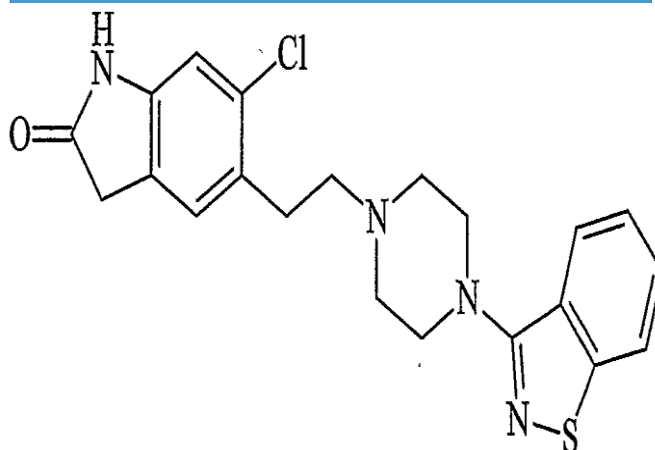
Fuente: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Quetiapina>

Presenta muy poca afinidad por todos los subtipos de receptores de dopamina. Entre los receptores de serotonina, la quetiapina presenta mayor afinidad por los 5HT1A y 5HT2C y luego por los 5HT2A y 5HT7. De hecho, los receptores por los cuales la quetiapina presenta mayor afinidad son los H1 de histamina y  $\alpha 1$  de adrenalina, lo que se asociaría con una mayor ganancia ponderal y sedación importantes (Miyamoto et al., 2002; Richtand et al., 2007). Sin embargo, su poca acción sobre los receptores de acetilcolina hace que la quetiapina sea usada con frecuencia en pacientes geriátricos. En 2006 recibió aprobación de la FDA para su uso en el tratamiento de la depresión bipolar. Además de las propiedades ya descritas, el principal metabolito de la quetiapina, la norquetiapina, presenta una importante afinidad 5HT1A y se asocia a un bloqueo de la recaptación de la noradrenalina, lo que puede explicar el efecto del fármaco en los síntomas del humor (Vieta y Valentí, 2013).

#### 2.6.5 LA ZIPRASIDONA

Aprobada por la FDA para comercialización en el año 2001, la ziprasidona (5-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil)etil)-6-cloro-1,3-dihidro-2-(1H)-indol-2-ona, figura 17) está químicamente relacionada con los derivados bencisoxazólicos como la risperidona (Frota, 2001), con los que comparte la fuerte afinidad por los receptores D2 y D3 de dopamina y  $\alpha 1$  de adrenalina. La ziprasidona tiene relativamente poca afinidad por los receptores D1, D4 y D5, sin embargo presenta afinidad por los receptores de serotonina 5HT1B, 5HT1D, 5HT2C, 5HT7 y principalmente por el 5HT2A, todavía más intensa que por cualquiera de los receptores de dopamina (Miyamoto et al., 2002; Richtand et al., 2007). La muy pequeña afinidad por los receptores de acetilcolina, histamina H1 y por el receptor  $\alpha 2$  de adrenalina, hace de la ziprasidona un fármaco que no suele provocar ganancia de peso o sedación (Musil et al., 2015). Además la ziprasidona es el único antipsicótico que presenta acción de bloqueo de las bombas de recaptación de serotonina y de noradrenalina, lo que haría preveer un posible efecto antidepresivo (Stahl, 2013).

Figura 17 - estructura química de la ziprasidona.



<https://en.wikipedia.org/wiki/Ziprasidone>

Sin embargo, el empleo de la ziprasidona en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos fue perjudicado por los datos que demostraron una prolongación de leve a moderada del intervalo QT, correlacionada con la concentración plasmática del fármaco (Camm et al., 2012). No obstante, muchos autores consideran que esos datos fueron sobrevalorados ya que, no sólo otros antipsicóticos como la risperidona, la clozapina y la tioridazina, se han relacionado con alteraciones del QT, sino que además no parece que las alteraciones producidas por la ziprasidona puedan llevar a consecuencias letales en el contexto de la arritmia Torsade de Pointes (Glassman y Bigger, 2001; Mattei, Rapagnani y Stahl, 2011). Por todo ello la ziprasidona sigue siendo considerada por muchos clínicos como un fármaco de segunda línea en el tratamiento de las psicosis (Stip et al, 2011).

#### 2.6.6 OTROS ANTIPSCÓTICOS ATÍPICOS

Amisulprida, aripiprazol, paliperidona, asenapina y lurasidona no fueron incluidos en el presente estudio o porque todavía no se había iniciado su comercialización en España o

porque no fueron identificados pacientes en dosis estables y en monoterapia con uno de estos fármacos.

La amisulprida es un derivado de la benzamida que parece presentar una afinidad selectiva por los RD2 y RD3 (Natesan et al., 2008). Ha sido observado que la amisulprida parece presentar acción preferente a nivel mesolímbico e inducir un bloqueo receptorial menos intenso en áreas estriatales. En bajas dosis, parece bloquear preferentemente los autorreceptores RD2 presinápticos de dopamina y en dosis más elevadas pasaría a tener un efecto predominante de bloqueo de los receptores postsinápticos (Schoemaker et al., 1997; Bressan et al., 2003). A pesar de algunos estudios sugieren que pueda compartir con clozapina, olanzapina y risperidona una eficacia clínica superior a los otros antipsicóticos (Davis, Chen y Glick, 2003; Leucht et al., 2009), produce importantes elevaciones en los niveles de prolactina, incluso a bajas dosis, lo que posiblemente ha limitado su empleo (Lee et al., 2012; Peuskens et al., 2014).

El aripiprazol fue el primero de una nueva clase de antipsicóticos. A diferencia de los demás, el aripiprazol parece presentar alta afinidad por los RD2, pero con efecto de agonismo parcial de estos receptores. Su mecanismo de acción parece ser complejo, con efectos de agonismo parcial de los RD4 y de los receptores de serotonina 5HT1A y antagonismo de los 5HT2A. Además demuestra posibles efectos sobre los receptores 5HT2B, 5HT2C y 5HT7 (Jordan et al., 2002; Shapiro et al., 2003). Posiblemente debido a su efecto de agonismo parcial, el aripiprazol parece presentar pocos efectos SEP incluso en niveles elevados de ocupación RD2 (Mamo et al., 2007). Sin embargo datos recientes apuntan que su eficacia y efectividad es comparable a algunos típicos y puede que inferior a algunos atípicos (Leucht et al., 2013).

La paliperidona (9-OH-risperidona) es un metabolito activo de la risperidona, de la que se diferencia químicamente solamente por la adición de un grupo hidroxilo. Su perfil de acción receptorial se asemeja al de la risperidona, sin embargo se ha sugerido posibles diferencias en el efecto producido en los distintos receptores que podrían resultar en diferencias en el efecto clínico (Clarke et al., 2013), pero los estudios comparativos entre los dos fármacos son escasos y no han demostrado existir diferencias sea en la eficacia o en perfil de efectos adversos (Berwaerts et al., 2010; Fu et al., 2014).

La asenapina fue simultáneamente aprobada por la FDA en 2009 para el tratamiento de la Esquizofrenia y del Trastorno bipolar. Presenta un complejo perfil receptorial, con

afinidad por los receptores dopaminérgicos RD1, RD2, RD3 y RD4, serotoninérgicos 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5, 5-HT6 y 5-HT7, adrenérgicos  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2A,  $\alpha$ 2B y  $\alpha$ 2C, e histaminérgicos H1 y H2 (Shahid et al., 2009). Los datos sugieren que puede tener una eficacia comparable a otros atípicos, pero la vía de administración sublingual la hace poco factible para el tratamiento de pacientes gravemente agudos (Gonzalez, Thompson y Moore, 2011; Gramaglia et al., 2014).

La lurasidona fue aprobada por el FDA para el tratamiento de pacientes con Esquizofrenia en octubre de 2010. Parece presentar un efecto de antagonismo de los receptores RD2, 5-HT2A, 5-HT7,  $\alpha$ 2C y de agonismo parcial de los 5-HT1A (Ishibashi et al., 2010). Los datos respecto a su eficacia clínica todavía son escasos.

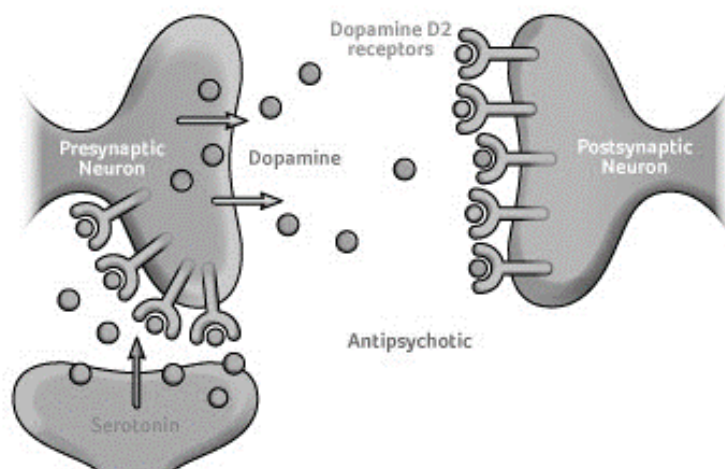
## 2.7 LAS INTERACCIONES SEROTONINA-DOPAMINA EN LAS VÍAS DOPAMINÉRGICAS CEREBRALES

---

La serotonina tiene influencia sobre la dopamina en las cuatro vías dopaminérgicas cerebrales relacionadas con los efectos de los antipsicóticos. En la vía nigroestriatal, la serotonina inhibe la liberación de la dopamina a través de receptores 5HT2A localizados tanto en los cuerpos celulares como en los axones de las neuronas dopaminérgicas. De este modo, el bloqueo 5HT2A facilitaría la liberación de dopamina en el núcleo estriado, que competiría con el propio antipsicótico y podría así contrarrestar los efectos adversos secundarios del bloqueo RD2 en esta zona, con una menor incidencia de SEP (figura 18).



Figura 18 - Interacción serotonina-dopamina.



Fuente: <http://www.reach4resource.co.uk/side-effects?page=1#>

Como en diversas porciones de la corteza cerebral los receptores 5HT<sub>2A</sub> son más numerosos que los RD<sub>2</sub>, por ello el antagonismo 5HT<sub>2A</sub> de los antipsicóticos produciría una elevación de la actividad dopaminérgica en la vía mesocortical, que podría actuar sobre los síntomas negativos, o por lo menos evitar los efectos adversos cognitivos secundarios al bloqueo RD<sub>2</sub> en esta vía (Kuroki, Nagao y Nakahara, 2008). En la vía tuberoinfundibular, la dopamina inhibe la liberación de la prolactina a través de los RD<sub>2</sub>, mientras que la serotonina provoca la liberación de prolactina a través de los receptores 5HT<sub>2A</sub>. En la condición de bloqueo simultáneo de los dos receptores por los atípicos, el bloqueo 5HT<sub>2A</sub> supuestamente moderaría la hiperprolactinemia producida por el antagonismo RD<sub>2</sub>. Afortunadamente, en la vía mesolímbica, los efectos de la serotonina sobre la dopamina son más leves, de modo que el bloqueo de los receptores 5HT<sub>2A</sub> no sería suficiente para revertir o reducir demasiado el bloqueo de los RD<sub>2</sub>, lo que preservaría la eficacia de los atípicos sobre los síntomas positivos (Meltzer et al., 2003; Kuroki, Nagao y Nakahara, 2008).

De hecho, los atípicos parecen presentar menores efectos adversos que los típicos (Crossley et al., 2010) y si bien no se ha demostrado que sean realmente efectivos frente a los síntomas negativos primarios, sí que se ha observado que producen una menor incidencia de síntomas negativos secundarios que los típicos (Leucht et al., 2013, Fusar-Poli et al., 2015). Sin embargo se pueden observar muchas diferencias entre los distintos antipsicóticos atípicos respecto a la inducción de SEP (Rummel-Kluge et al., 2012). A excepción de la clozapina en

pacientes con Esquizofrenia resistentes, todavía no queda claro si alguno de los otros antipsicóticos atípicos presenta una eficacia superior a los típicos frente a los síntomas psicóticos productivos (Geddes et al., 2003; Davis, Chen y Glick, 2003; Girgis et al., 2011; Leucht et al 2013.). Además, los antagonistas específicos de los 5HT<sub>2A</sub> no han demostrado tener por sí solos eficacia antipsicótica.

## 2.8 EFECTOS ADVERSOS DEL BLOQUEO DOPAMINÉRGICO

---

### 2.8.1 Los efectos adversos extrapiramidales (SEP)

Los SEP son efectos neurológicos motores observados muy frecuentemente en pacientes que utilizan los antipsicóticos de primera generación (típicos). Entre los pacientes que utilizan los antipsicóticos de segunda generación (atípicos), la frecuencia es variable, pero los datos disponibles apuntan que para todos los atípicos los SEP ocurren de modo menos frecuente cuando se comparan con los antipsicóticos típicos (Barnes y Spence, 2000). De los efectos adversos provocados por los típicos, son los más comunes y a la vez los más problemáticos, pues, además de la incapacidad física debida a las alteraciones del movimiento, suponen un obstáculo para la rehabilitación, reducen la calidad de vida y muchas veces llevan al fracaso terapéutico por inducir incumplimiento del tratamiento (Casey, 1991). Los SEP pueden ser clasificados en agudos y crónicos.

#### 2.8.1.1 Los SEP agudos

Los SEP agudos se producen en los primeros días y semanas del tratamiento antipsicótico o tras un aumento de la dosis del fármaco, son dosis-dependientes y son reversibles si se reduce la dosis o si se suspende la medicación. Los tres tipos de SEP agudos son el parkinsonismo, la distonía aguda y la acatisia (Goetz y Klawans, 1981).

### 2.8.1.1.1 Parkinsonismo

El parkinsonismo se caracteriza por los mismos síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática (rigidez, temblor, sialorrea, acinesia y bradicinesia) y ha sido observado en hasta un 50% de los pacientes tratados con antipsicóticos típicos, por lo que sería el tipo de SEP más común entre los enfermos tratados con dicha categoría de antipsicóticos (Goetz y Klawans, 1981). Suele empezar tras la primera semana del tratamiento antipsicótico o después de pasada una semana de un aumento de dosis, y puede mimetizar los síntomas negativos de la Esquizofrenia. El temblor es posiblemente el síntoma que se manifiesta de modo más evidente, pero como suele ocurrir solamente en los casos de parkinsonismo moderados a graves, no es tan útil para el diagnóstico de un síndrome inicial. Es un temblor regular, rítmico, que afecta principalmente las extremidades y que cuando afecta a la boca, ha sido llamado de “Síndrome del conejo”, por la similitud con los movimientos masticatorios de dicho animal. El Síndrome del conejo puede ser confundido con la discinesia tardía debido a la localización. En los primeros años de empleo de los antipsicóticos, algunos investigadores llegaron a pensar que los pacientes psicóticos se volvían menos agitados justamente debido a la bradicinesia que presentaban en respuesta al tratamiento antipsicótico y, por lo tanto, dicha bradicinesia sería un efecto deseable; concepto posteriormente revisado con la aparición de la clozapina, fármaco con un reconocido efecto antipsicótico pero prácticamente no asociado a los SEP. Además, los fármacos antiparkinsonianos no parecían empeorar la agitación al tratar los SEP (Rifkin, 1987; Barnes y Spence, 2000). El parkinsonismo parece tener una incidencia dos veces mayor en mujeres que en hombres con un pico, entre los 10 y los 19 años, que disminuye hasta llegar a valores mínimos entre los 40 y 49 años y vuelve a aumentar a partir de esta edad, pero jamás llega a los valores descritos en niños y adolescentes (Lewis, 1998; Kulisevsky y Otermin, 2003). Otros factores de riesgo asociados al desarrollo de parkinsonismo son alteraciones cognitivas, dosis y potencia del fármaco, haber presentado SEP anteriormente y duración del tratamiento (López-Sendón, Mena MA y de Yébenes, 2012). Se han relatado casos de parkinsonismo persistente, que empeora progresivamente, incluso tras suspenderse el antipsicótico, lo que ha sido interpretado como la eclosión de una condición previa de vulnerabilidad, posiblemente un parkinsonismo verdadero subclínico (Melamed et al., 1991). Sin embargo, la mayoría suele ser dosis-dependiente y desaparece con

la reducción de la dosis de la medicación o la interrupción del tratamiento (Holloman y Marden, 1997)

#### 2.8.1.1.2 Distonía aguda

La distonía aguda se caracteriza por la contracción espástica de un solo músculo o de un grupo de músculos y suele afectar al cuello, los ojos, la laringe y el torso (Rupniak, Jenner y Marsden, 1986). Los espasmos son de inicio súbito y pueden empezar inmediatamente tras el inicio del tratamiento antipsicótico o tardar horas o días para presentarse. Se producen con frecuencia después de las primeras dosis de medicación, un 90% en los tres primeros días y un 50% en los primeros dos días (Van Harten, Hoek y Kahn, 1999). Provocan gran molestia para los pacientes y su localización en la laringe puede ser particularmente peligrosa y necesitar atención ventilatoria, a pesar de que raramente es mortal. Los datos respecto a la incidencia de la distonía aguda son pocos y su incidencia real es desconocida, pero se sugiere que un 10% de los pacientes tratados con antipsicóticos típicos de alta potencia como el haloperidol desarrollen este tipo de SEP, y que sea menos frecuente entre los pacientes tratados con antipsicóticos típicos de baja potencia o atípicos (Raja et al., 1998). Otros factores de riesgo son la edad, siendo los niños, adolescentes y adultos jóvenes los más vulnerables; el sexo masculino, el haber presentado distonía anteriormente, las altas dosis de antipsicótico, la vía intramuscular y el consumo de cocaína. La etnia parece no afectar la incidencia de distonía aguda (Aguilar et al., 1994; Addonizio y Alexopoulos, 1998; Van Harten, Hoek y Kahn, 1999).

#### 2.8.1.1.3 Acatisia

La acatisia se caracteriza por una agitación somática que se manifiesta de modo objetivo y subjetivo en hasta un 30% de los pacientes tratados con antipsicóticos típicos (Braude, Barnes y Gore, 1983). Característicamente los pacientes describen una sensación interna de agitación y una necesidad irresistible de mover diversas partes del cuerpo. Objetivamente se puede observar un aumento de la actividad motora. En casos severos el paciente es incapaz de estar sentado y de mantenerse inmóvil, estando de pie, y los síntomas

deben diferenciarse cuidadosamente de la agitación psicomotora asociada a una psicosis. Suele empezar tras horas o pocos días del inicio de tratamiento antipsicótico y no presenta buena respuesta a los anticolinérgicos. Sin embargo, como la distonía, parece aparecer con una menor incidencia entre los pacientes tratados con antipsicóticos típicos de baja potencia y atípicos frente a los tratados con antipsicóticos típicos de alta potencia. Además, fueron identificados como factores de riesgo las escaladas rápidas de dosis, las dosis elevadas y el consumo de estimulantes (Kulisevsky y Otermin, 2003).

### 2.8.1.2 Los SEP crónicos

Los SEP crónicos o de aparición tardía se desarrollan tras meses o hasta incluso años de tratamiento antipsicótico, no presentan dependencia clara de las dosis y pueden persistir incluso después de suspenderse el fármaco. El más frecuentemente estudiado de los SEP crónicos es la discinesia tardía (DT), un síndrome caracterizado por movimientos hipercinéticos anormales e involuntarios, de tipo coreico, provocado posiblemente por la exposición prolongada a los antipsicóticos. Suele empezar tras como mínimo dos años de tratamiento antipsicótico y puede afectar a la actividad neuromuscular de cualquiera de las regiones del cuerpo, pero afecta principalmente la región oral y el rostro en forma de movimientos buco-linguo-masticatorios. Evaluar los factores de riesgo para DT es una tarea compleja, pues hasta un 20% de los pacientes con Esquizofrenia que jamás han recibido tratamiento con antipsicóticos desarrollan discinesia espontánea (Fenton, Wyatt y McGlashan, 1984). Una mayor vulnerabilidad para la DT ha sido relacionada con una mayor edad, el antecedente de la aparición de SEP agudos provocados por los antipsicóticos, el sexo femenino, diagnóstico de trastorno del humor, lesiones cerebrales, otras enfermedades médicas como la diabetes y utilización de altas dosis de antipsicótico (Woerner et al 1993; Woerner et al., 1998; Tarsy, 2000). Estudios han observado una prevalencia de hasta un 25% y una incidencia de un 4-8% (Glazer, 2000) y han sido relatados casos de DT tras exposición a todos los antipsicóticos conocidos. Se solían considerar los atípicos como mucho más seguros que los típicos respecto al riesgo para DT (Correll, Leucht y Kane, 2004), sin embargo datos recientes indican que el riesgo relativo de presentar DT atípicos/ típicos es

superior a un 1/2. Si además se excluye la clozapina, la proporción supera los 2/3 (Woods et al., 2010).

### 2.8.2 Hiperprolactinemia

La prolactina es una hormona polipeptídica sintetizada y secretada principalmente por células especializadas de la adenohipófisis llamadas lactotrofos. Hoy se reconoce que la prolactina puede ser producida en otros sitios del cuerpo, como el hipotálamo, el útero, las glándulas mamarias y hasta en los linfocitos (Freeman et al., 2000). Su acción más estudiada es la regulación de la secreción láctea. Sin embargo la prolactina tiene un número de funciones superior a cualquiera otra hormona y está involucrada en más de 300 acciones biológicas, entre ellas el balance electrolítico, el crecimiento y desarrollo, la actividad metabólica, la conducta, la reproducción y la inmunorregulación. (Fitzgerald y Dinan, 2008)

La dopamina es el principal regulador de la liberación de la prolactina. A través de los RD2 la dopamina inhibe la expresión genética y la secreción de prolactina por los lactotrofos. Al impedir que la dopamina se acople a los RD2 de los lactotrofos, los antipsicóticos bloquean el mecanismo de inhibición de la producción de prolactina y así provocan la elevación de sus niveles (Inder y Castle, 2011).

Los niveles elevados de prolactina pueden provocar alteraciones en el ciclo menstrual, galactorrea, infertilidad y alteraciones de la sexualidad en las mujeres, y alteraciones de la sexualidad y ginecomastia en los hombres. Tumores de mama y una disminución en la densidad de los huesos, como consecuencia de bajos niveles de estrógenos en las mujeres y de testosterona en los hombres, han sido asociados con periodos largos de hiperprolactinemia (Maguire, 2002; Halbreich et al., 2003; O'Keane y Meaney, 2005; Bostwick, Guthrie y Ellingrod, 2009).

La prevalencia de hiperprolactinemia durante el tratamiento con antipsicóticos en los diversos estudios ha variado entre el 42 y el 93%, para las mujeres, y entre 18 y el 72%, para los varones; mientras en la población general la prevalencia es del 0,4% (Bushe, Shaw y Peveler, 2008). Los niños, adolescentes, mujeres en fase de preclimaterio y mujeres en el periodo perinatal parecen presentar un riesgo más elevado (Haddad y Wieck, 2004).

Entre los antipsicóticos se ha observado una gran variación. Para los típicos las tasas de prevalencia han variado entre 33 y 87%, con muchas diferencias conforme las dosis. Entre

los atípicos de los que trataremos en este estudio, la clozapina ha sido el fármaco más seguro, con tasas por debajo de 5%. La risperidona, con tasas entre 72 y 100%, ha sido el más asociado con desarrollo de hiperprolactinemia (Leucht et al, 1999; Holt y Peveler, 2011; Leucht et al, 2013), en gran parte debido al hecho ya comentado anteriormente de que la polaridad de su molécula le dificulta el paso por la barrera hematoencefálica. Leucht et al. (2013) han observado en su metanálisis que la paliperidona se comparaba a la risperidona en el tema de la elevación de la prolactina, siendo estos los dos antipsicóticos atípicos más relacionados a esto efecto adverso. Además se ha observado que para algunos atípicos las elevaciones en los niveles de prolactina ocurren principalmente en las primeras cinco horas después de la administración del fármaco, retornando a niveles normales después de 12 horas (Meltzer et al., 1979; Turrone et al., 2002; Suzuki et al., 2013)

Sin embargo, estudios recientes que observaron pacientes naives de tratamiento apuntan que muchos pacientes psicóticos presentan elevación de los niveles de prolactina no relacionados al uso de antipsicóticos (Aston et al., 2010; Guest et al., 2011; Garcia-Rizo et al., 2012; Riecher-Rössler et al., 2013)

## 2.9 LA NEUROIMAGEN FUNCIONAL - EL SPECT

---

La Tomografía Computarizada por Emisiones Monofotónica (SPECT, del inglés *Single Photon Emission Computed Tomography*) es una técnica tomográfica de neuroimagen funcional, que permite obtener una información sobre el funcionamiento cerebral. Mientras la Tomografía Axial Computarizada (TAC) o la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), permiten observar alteraciones de los aspectos estructurales del cerebro (volumen ventricular, densidad del tejido cerebral, alteraciones vasculares o presencia de tumores), el SPECT y las otras técnicas funcionales (la Tomografía por Emisión de Positrones (PET, del inglés *Positron Emission Tomography*), la Resonancia Magnética Nuclear Funcional y la Resonancia Magnética Nuclear con Espectroscopia), permiten observar aspectos fisiológicos como el metabolismo cerebral, el flujo sanguíneo cerebral o los sistemas de neuroreceptores, posibilitando la identificación de procesos fisiopatológicos relacionados con diversas enfermedades psiquiátricas y neurológicas (Cuevas-Esteban et al., 2011)

La principal diferencia cuando comparamos las técnicas tomográficas funcionales, el SPECT y el PET, con el TAC reside en que en el TAC las imágenes se producen por registro de la radiación emitida por el equipo y transmitida a través del cuerpo del paciente, mientras que en el SPECT y en el PET los fotones y positrones son emitidos por el propio cuerpo del paciente. Se necesita, por lo tanto, administrar al paciente el material radioactivo, sea por vía intravenosa u oral, para que se incorpore al metabolismo del tejido, órgano o sistema que se pretende estudiar. Para ello se utiliza un complejo que consiste en una sustancia conocida como trazador, marcada con un isótopo radioactivo, formando lo que se conoce como radiotrazador. Un isótopo radiactivo es un átomo inestable, que al sufrir desintegración de su núcleo emitirá alguna forma de radiación. La función del trazador, por lo tanto, es llevar el isótopo radiactivo hacia el sitio que se desea observar para que, a partir de allí, la emisión radioactiva provocada por el decaimiento del núcleo del isótopo pueda ser captada por los aparatos (Pimlott y Sutherland, 2011; Benadiba et al., 2012).

Es justamente en el tipo de trazador y radioisótopo utilizados donde se encuentra la principal diferencia entre el SPECT y el PET. Los trazadores que se emplean en el SPECT son sustancias químicas artificialmente producidas, como la iodobenzamida (IBZM) o el hexametilpropilena-minooxima (HMPAO) y marcadas con isótopos emisores de radiación gamma como el tecnécio -99, el talio-201, el yodo-123, el yodo-131, el indium-111 o el xenón-133. Los trazadores usados en SPECT presentan penetración en los compartimientos orgánicos o afinidad por los receptores semejante a las sustancias utilizadas fisiológicamente por las células, tejidos y órganos. En el PET se utilizan isótopos radiactivos como el oxígeno -15, el carbono -11, el nitrógeno -13, el flúor -18 o el galio -68, emisores de positrones (Pimlott y Sutherland, 2011). Así, se puede utilizar como trazador las mismas sustancias o compuestos fisiológicos, como el oxígeno, el agua o la glucosa, marcados radioactivamente por aquellos isótopos. Eso, conjuntamente con la tecnología más desarrollada de los equipos, hace que los resultados obtenidos con PET presenten una mayor precisión, con resultados expresados en valores absolutos y no relativos, con imágenes con mayor resolución y cuantificaciones más exactas, que aquellos obtenidos por el SPECT. Además los trazadores utilizados en el PET presentan, como sustancias fisiológicas que son, una menor posibilidad de interferir en las funciones fisiológicas que se buscan estudiar (Catafau y Dogan, 2003; Heiss y Herholz, 2006). Sin embargo, el SPECT es la técnica de neuroimagen funcional más utilizada principalmente por los elevados costes del PET. Además de la diferencia de precios entre una cámara PET y las gammacámaras usadas en el SPECT, uno de los aspectos más



complejos para el empleo del PET es la vida media corta, de emisión radiactiva, de los isótopos utilizados. Este tiempo aún siendo variable llega a ser como máximo de dos horas (el flúor -18), siendo para el carbono -11 de menos de 20 minutos y 2 minutos en el caso del oxígeno -15). En la metodología de ésta técnica es necesaria la existencia de un ciclotrón, especie de acelerador de partículas donde se bombardean los elementos químicos estables con neutrones para que se produzcan los radioisótopos, muy cerca del aparato del PET. Por su lado, los radioisótopos usados en el SPECT presentan media vida de emisión más larga (13,2 horas para el yodo -123, 6 horas para el tecnecio -99), lo que hace que los aparatos para SPECT puedan estar distribuidos en un radio relativamente extenso alrededor de la localización de un ciclotrón (Benadiba et al., 2012).

Los aparatos de SPECT utilizan detectores semejantes a los de una gammagrafía convencional para la detección de la radiación, pero con uno o diversos cabezales que giran alrededor del paciente y captan imágenes desde diversas angulaciones en los tres planos espaciales (oblicuo, coronal y sagital) en puntos definidos durante la rotación. En general se utilizan intervalos entre 3 a 6 grados entre dos captaciones y el tiempo de captación suele estar entre 15 a 20 segundos. La reconstrucción a partir de las múltiples imágenes planas, obtenidas para llegar a una representación tridimensional se hace utilizando complejos algoritmos matemáticos semejantes a los que se emplea en el TAC (Parellada, 2001).

## 2.10 APORTACIONES DE LA NEUROIMAGEN FUNCIONAL A LA HIPÓTESIS DOPAMINÉRGICA

---

### 2.10.1 Estudios de Densidad Receptorial

#### 2.10.1.1 Receptores D1

Los estudios de neuroimagen funcional que han investigado el RD1 solamente se han realizado con PET, debido a que hasta ahora no se han encontrado trazadores fiables para el SPECT.

Okubo et al. (1997) observaron una disminución en la densidad de los RD1 en la corteza prefrontal de pacientes con Esquizofrenia, lo que fue correlacionado negativamente con la gravedad de los síntomas negativos. Por otro lado, Abi-Dargham et al. (2002) encontraron un aumento de los RD1 en la corteza prefrontal dorsolateral de los pacientes con Esquizofrenia, lo que fue relacionado con un peor resultado en tests que evalúan la memoria de trabajo. En esos dos estudios las muestras estaban compuestas por pacientes libres de tratamiento y pacientes naives de tratamiento y no se observaron diferencias en la densidad de los RD1 estriatales.

Un poco más tarde, Karlsson et al. (2002), comparando 10 pacientes con Esquizofrenia, naives de tratamiento, con 10 controles sanos, no detectaron diferencias en la densidad de los RD1 ni en regiones corticales ni en regiones subcorticales, pero encontraron una correlación positiva entre la densidad RD1 en la corteza frontal y los síntomas negativos.

Los distintos autores coinciden en interpretar sus hallazgos siempre como una evidencia de un estado de hipodopaminergia cortical. Incluso los que han encontrado un aumento en la densidad de los RD1, argumentan que eso se trataría de un intento fallido de contrarrestar la disminución de la actividad dopaminérgica en aquellas regiones cerebrales (Abi-Dargham et al., 2002). Además hay que recordar que el único antipsicótico con eficacia contrastada en el tratamiento de los síntomas negativos, como es la clozapina, parece comportarse como un agonista de los RD1 (Salmi y Ahlenius, 1996)

El conflicto entre los resultados fue parcialmente aclarado con el interesante experimento en ratones, que demostró diferencias en la captación de los RD1 según el radiotrazador utilizado: con [11C]NNC112 se observó ninguna alteración o un aumento de la densidad de los RD1; mientras que con la utilización del radiotrazador [11C]SCH23390 se observaba una disminución en la densidad de los RD1 (Guo et al., 2003).

Sin embargo, Kosaka et al. (2010), en un pequeño estudio con PET utilizando ambos radiotrazadores y comparando 6 pacientes crónicos en tratamiento antipsicótico con los controles sanos., encontraron una disminución de la captación de los dos trazadores, en corteza frontal, corteza temporal, corteza cingulada anterior y estriado;

El tema de los posibles efectos del tratamiento antipsicótico en la densidad de los RD1 fue investigado en un estudio que comparó pacientes con Esquizofrenia libres de tratamiento, pacientes con Esquizofrenia naives de tratamiento y controles sanos. En este estudio que utilizaba el [11C]NNC112 como trazador se observó un aumento de la densidad de los RD1 corticales, solamente en el grupo naive de tratamiento. En el grupo libre de tratamiento, no se

observaron diferencias en comparación con los controles, pero sí se encontró una correlación positiva entre el tiempo sin tratamiento y la densidad de los RD1 corticales, lo que se ha atribuido a la capacidad del tratamiento antipsicótico de corregir las alteraciones en la transmisión dopaminérgica cortical que serían propias de la Esquizofrenia (Abi-Dargham et al., 2012).

En la interpretación de esos hallazgos, hay que tener en cuenta que los dos radiotrazadores utilizados en estos estudios presentaban afinidad no solamente por los RD1, sino también por los RD5, para los que hasta ahora no se han desarrollado radiotrazadores específicos, así como para los receptores de serotonina de tipo 5HT2A y 5HT2C. Por lo tanto, sería posible que hasta un 25% de los receptores marcados por estos trazadores fueran receptores serotoninérgicos (McQuade et al., 1988; Slifstein et al., 2007; Ekelund et al., 2007).

### 2.10.1.2 Receptores D2

El primer estudio de neuroimagen funcional que observó la densidad de los RD2 en pacientes con Esquizofrenia fue realizado con SPECT, utilizando la espiperona marcada con bromo 77 como radiotrazador. Fueron evaluados 20 pacientes, libres de tratamiento, y trece controles sanos. Se observó un aumento en la densidad de los RD2 en el estriado y en el cerebelo de los pacientes (Crawley et al., 1986). A partir de éste primer estudio diversos trabajos con PET y con SPECT intentarían replicar estos resultados iniciales, con resultados contradictorios.

En el mismo año 1986, otro estudio, utilizando PET con 11C-N-metilespiperona, observó un aumento en la densidad de los RD2 en los núcleos basales de pacientes con Esquizofrenia (Wong et al., 1986). Este resultado fue considerado más potente que el del estudio anterior por haber utilizado dos grupos de pacientes con Esquizofrenia, un grupo de pacientes libres de tratamiento y otro de pacientes naives de tratamiento, lo que teóricamente subsanaba el tratamiento antipsicótico como variable de confusión en la densidad receptorial. Sin embargo, dos estudios posteriores que evaluarían la densidad de los RD2 estriatales, ambos en pacientes naives de tratamiento, el primero utilizando PET con 76Br-bromoespiperona y el segundo utilizando PET con 76Br-bromolisurida; no

observarían diferencias entre los pacientes y los controles (Martinot et al., 1990; Martinot et al., 1991). Los mismos investigadores volvieron a utilizar PET con <sup>76</sup>Br-bromolisurida, como trazador, en una pequeña muestra de pacientes con Esquizofrenia libres de tratamiento o naives de tratamiento, con predominio de síntomas negativos. Una vez más no observaron diferencias en la densidad de los RD2 estriatales cuando se compararon con los controles, pero la densidad receptorial fue negativamente correlacionada con la intensidad de los síntomas negativos (Martinot et al., 1994). En el mismo año otros dos estudios con SPECT con <sup>123</sup>I-IBZM igualmente no encontraron diferencias en la densidad de los RD2 estriatales entre pacientes y controles (Pilowsky et al., 1994; Pedro et al., 1994).

Tune et al.(1993) añadió trece pacientes y siete controles sanos a la muestra original de Wong et al.(1986) en un nuevo estudio con PET en pacientes con Esquizofrenia libres de tratamiento y naives de tratamiento utilizando <sup>11</sup>C-N-metilespiperona como trazador, y se encontró un aumento en la densidad de los RD2 estriatales de los dos grupos de pacientes, cuando se compararon con controles sanos, lo que en esa muestra fue correlacionado además con la duración de la enfermedad. Sin embargo, Nordström et al. (1995a), utilizando la misma técnica, no observó una elevación en la densidad de los RD2 en el estriado de pacientes con Esquizofrenia naives de tratamiento.

Farde et al.(1990), en un estudio con PET con <sup>11</sup>C-raclopride, un radioligando más selectivo para los RD2 que la <sup>11</sup>C-N-metilespiperona, compararon 20 controles sanos con 18 pacientes con Esquizofrenia naives de tratamiento antipsicótico y no encontraron diferencias entre los dos grupos en la densidad de los RD2 en los núcleos caudado y putamen. En los pacientes, pero no en los controles, sí que se observó una densidad más elevada de los RD2 en el putamen derecho cuando fue comparado con el izquierdo. Hietala et al. (1994) utilizaron la misma técnica en 13 pacientes con Esquizofrenia naives de tratamiento y tampoco fueron observadas diferencias, respecto a los controles, en la densidad RD2. Un pequeño subgrupo, sin embargo, presentó una importante elevación de la densidad de los RD2, que llegó a duplicar los valores de los demás pacientes. Otro estudio con PET utilizando una vez más <sup>11</sup>C-raclopride en 18 con Esquizofrenia naive y 17 controles falló igualmente en observar diferencias en la densidad RD2 entre los grupos, en caudado o putamen, pero encontró una disminución en la densidad de estos receptores

en el tálamo derecho (Talvik et al., 2006). Otros dos estudios con PET con 11C-FLB 457, un radiotrazador con alta afinidad por los RD2 y RD3; habían observado anteriormente una disminución de la densidad de los RD2 en el tálamo de pacientes con Esquizofrenia naives de tratamiento (Talvik et al., 2003; Yasuno et al., 2004). En su estudio, Yasuno et al. (2004) además pudieron correlacionar negativamente la densidad receptorial observada con valores de la BPRS para los síntomas positivos. Un tercer estudio, que utilizó la misma técnica, observó una disminución de la densidad receptorial, solamente en la porción anterior de la corteza cingulada y solamente en esta misma región los autores fueron capaces de establecer una correlación negativa entre la densidad receptorial y los síntomas positivos (Suhara et al., 2002b).

En otro estudio, que utilizó SPECT con 123I-epideprida, igualmente estableció correlaciones con los síntomas positivos, pero en este caso los síntomas fueron correlacionados positivamente con la densidad de los RD2 en regiones frontales. Sin embargo este estudio no observó diferencias en la densidad receptorial entre los 25 pacientes con Esquizofrenia naives de tratamiento y los 20 controles sanos que compusieron su muestra (Glenthøj et al., 2006). Un estudio realizado anteriormente en Finlandia en el año 2003 y que de modo similar utilizó SPECT con 123I-epideprida, evaluó una pequeña muestra de pacientes con Esquizofrenia, naives de tratamiento, y controles y halló una densidad RD2 muy baja en la corteza temporal de los pacientes, de forma bilateral bilateral, que fue correlacionado negativamente con las subescala de psicopatología general y la subescala de síntomas negativos de la PANSS (Tuppurainen et al., 2003).

Buchsbaum et al.(2006) utilizaron PET con 18F-faliprida como radiotrazador en 15 pacientes naives de tratamiento y 15 controles sanos y, coincidiendo con los resultados anteriores que habían utilizado PET con 11C-FLB 457, encontraron una disminución de la densidad de los RD2 en el tálamo de los pacientes, pero más pronunciada en el hemisferio izquierdo. Además, la amígdala, el giro cingulado y la corteza temporal presentaron disminución de los RD2. Otro estudio que empleó la misma técnica en 11 pacientes, libres de tratamiento o naives de tratamiento, y en 11 controles, también observó una disminución de los RD2 en el tálamo medial izquierdo, además de en la sustancia negra (Kessler et al., 2009). Lehrer et al. (2010), con la misma técnica, pero con pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia o trastorno Esquizoafectivo (24 naives de tratamiento) y 18

controles; volvió a observar disminución de la densidad de los RD2 en el tálamo, pero también en la corteza prefrontal, lóbulo temporal y corteza auditiva primaria. Los pacientes naives de tratamiento presentaban una disminución más intensa en la densidad de los RD2. Sin embargo, en el mismo año otro estudio, con PET con el mismo radiotrazador  $^{18}\text{F}$ -faliprida en 21 pacientes, con Esquizofrenia libres de tratamiento o naives de tratamiento y 22 controles; encontró, un aumento de la densidad de los RD2/RD3 en el caudado y en el tálamo y una disminución solamente en el uncus (giro parahipocampal) (Kegeles et al., 2010a).

Schmitt et al. (2009), en un estudio con SPECT con  $^{123}\text{I}$ -IBZM observaron una diferencia significativa entre pacientes y controles respecto a la densidad de los RD2 estriatales. Además encontraron una correlación negativa entre la ocupación de los RD2 por el trazador y las puntuaciones de la PANSS en el ítem “alucinaciones” en los pacientes con síntomas positivos, apuntando para una elevación de las concentraciones de dopamina en este grupo.

Abordando el tema desde la perspectiva de una investigación prospectiva, Corripio et al. (2011) emplearon SPECT con  $^{123}\text{I}$ -IBZM como radiotrazador en 37 pacientes con un primer episodio psicótico todavía naives de tratamiento. Tras un año volvieron a evaluar clínicamente los mismos pacientes para determinar su evolución diagnóstica. Observaron que el grupo que había evolucionado hacia Esquizofrenia presentaba un aumento en la densidad de los RD2, medidos por la razón entre la captación estriatal (específica) y la occipital (no específica) del trazador, tanto cuando se les comparaba con grupo control como cuando se les comparaba con el grupo que no había desarrollado Esquizofrenia. Entre esos dos últimos grupos no se encontraron diferencias. Este estudio confirmó resultados anteriores del mismo grupo (Corripio et al., 2006) y sugería que la densidad de los RD2 podía servir como marcador de pronóstico para el desarrollo de Esquizofrenia en el momento de los primeros síntomas psicóticos. La tabla 2 resume los principales resultados de los estudios que compararon la densidad de los RD2 en pacientes psicóticos con controles.

**Tabla 2 - Estudios comparativos de la densidad RD2 entre pacientes y controles.**

| <i>Estudio</i>           | <i>Cámara</i> | <i>Trazador</i>        | <i>Resultado</i>   |
|--------------------------|---------------|------------------------|--|
| Crawley et al.(1986)     | SPECT         | 77Br-espiperona        | ↑ RD2 en estriado y cerebelo   |
| Wong et al.(1986)        | PET           | 11C-N-metilespiperona, | ↑ RD2 en núcleos basales   |
| Farde et al.(1990)       | PET           | 11C-raclopride         | Ns   |
| Martinot et al.(1990)    | PET           | 76Br-bromoespiperona   | Ns   |
| Martinot et al.1991)     | PET           | 76Br-bromolisurida     | Ns   |
| Tune et al.(1993)        | PET           | 11C-N-metilespiperona  | ↑ RD2 en el estriado   |
| Martinot et al.(1994)    | PET           | 76Br-bromolisurida     | Ns   |
| Hietala et al.(1994)     | PET           | 11C-raclopride         | Ns   |
| Pilowsky et al.(1994)    | SPECT         | 123I-IBZM              | Ns   |
| Pedro et al.1994)        | SPECT         | 123I-IBZM              | Ns   |
| Nordström et al.(1995a)  | PET           | 11C-N-metilespiperona  | Ns   |
| Suhara et al. (2002b)    | PET           | 11C-FLB 457            | ↓ RD2 porción anterior de la corteza cingulada                                   |
| Tuppurainen et al.(2003) | SPECT         | 123I-epideprida        | ↓ RD2 en la corteza temporal   |
| Talvik et al.(2003)      | PET           | 11C-FLB 457            | ↓ RD2 en el tálamo   |
| Yasuno et al.(2004)      | PET           | 11C-FLB 457            | ↓ RD2 en el tálamo   |
| Talvik et al.(2006)      | PET           | 11C-raclopride         | ↓ RD2 en el tálamo   |
| Glenthøj et al.(2006)    | SPECT         | 123I-epideprida        | Ns   |
| Buchsbaum et al.(2006)   | PET           | 18F-faliprida          | ↓ RD2 en tálamo, amígdala, giro cingulado y corteza temporal                     |
| Schmitt et al.(2009)     | SPECT         | 123I-IBZM              | ↑ RD2 estriatales  |
| Kessler et al.(2009)     | PET           | 18F-faliprida          | ↓ RD2 en tálamo y sustancia negra  |
| Lehrer et al.(2010)      | PET           | 18F-faliprida          | ↓ RD2 en tálamo, corteza prefrontal, lóbulo temporal y corteza auditiva primaria |
| Kegeles et al.(2010a)    | PET           | 18F-faliprida          | ↑ RD2 en caudado y tálamo ↓RD2 en giro parahipocampal                            |
| Corripio et al.(2011)    | SPECT         | 123I-IBZM              | ↑ RD2 estriatales  |

↑ RD2: Elevación de la densidad de los RD2  
 ↓ RD2: Disminución de la densidad de los RD2  
 Ns: no significativo

Hay que considerar que los trazadores hasta hoy utilizados, tanto en estudios con PET como en estudios con SPECT, tienen afinidad tanto por los RD2 como por los RD3 e incluso por los RD4 (ej. las butirofenonas como la espiperona). Por lo tanto, los resultados comentados hacen referencia al conjunto de receptores RD2/RD3 o a toda la familia de receptores de tipo D2 (Videbaek et al., 2000; Elsinga, Hatano y Ishiwata, 2006). Recientemente ha sido desarrollado un trazador específico para los RD3, el [11C]-(+)-PHNO y aunque hasta la fecha apenas se han realizado escasas investigaciones, los resultados preliminares apuntan a que, sorprendentemente, los antipsicóticos atípicos no parecen presentar actividad sobre los RD3 (Graff-Guerrero et al., 2009, Mizrahi et al., 2011). Hasta el momento no han sido desarrollados trazadores específicos para los RD4.

Además, los resultados pueden ser distintos dependiendo de la técnica empleada, como demostró un estudio que evaluó las mismas regiones cerebrales en un grupo de pacientes en tratamiento con olanzapina, risperidona y clozapina, utilizando alternativamente PET con 11C-racloprida y SPECT con 123I-IBZM en todos los pacientes. Fue observado que con el PET se registraban valores de ocupación RD2 alrededor del 13% más elevados que con el SPECT (Catafau et al. 2009). El trazador escogido es otro factor que puede tener influencia en los resultados. Los radioligandos, de acuerdo con su afinidad por los receptores dopaminérgicos, pueden verse más o menos afectados por la competencia con la dopamina endógena (Laruelle y Huang, 2001).

Otro punto que se necesita tener en cuenta es que, incluso entre estudios que utilizaron la misma técnica de neuroimagen con el mismo radiotrazador, se puede observar alguna heterogeneidad en los métodos de cuantificación de imágenes, pudiendo dificultar la comparación entre los diferentes estudio, como demuestra el único metanálisis disponible respecto al tema (Howes et al., 2012). Los autores observaron una elevación en la densidad de los RD2 en los pacientes, sin embargo cuando fueron analizados solamente los estudios hechos con muestras de pacientes naives de tratamiento no hubo diferencias respecto a los controles.



## 2.10.2 Estudios de la Presinapsis

### 2.10.2.1 Estudios de la Síntesis de la Dopamina

La síntesis y el almacenamiento de la Dopamina han sido estudiados a través de la observación de la L-[ $\beta$ -<sup>11</sup>C]DOPA (<sup>11</sup>C-DOPA) o de la 6-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-DOPA (<sup>18</sup>F-DOPA), dos análogos radioactivos de la L-DOPA que pueden ser captados por aparatos de PET, obtenidos por la introducción de un átomo de carbono radioactivo o de flúor radioactivo, respectivamente, en la cadena original del precursor de la dopamina. La dopamina, por ser una molécula polar, no puede atravesar la barrera hematoencefálica, pero sí la L-DOPA. Sus análogos radioactivos pueden, por lo tanto, igualmente adentrarse en el SNC, ser captados por las neuronas dopaminérgicas y ser convertidos en análogos igualmente radioactivos de la dopamina, por la LAAD; para ser almacenados dentro de las vesículas sinápticas. La captación de la emisión radioactiva de los análogos durante estas diversas fases puede aportar informaciones indicativas de la capacidad de síntesis de la dopamina (CSD) en la presinapsis (Nanni, Fanti y Rubello, 2007).

El primer estudio que utilizó estos principios en pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia salió a la luz en la primera mitad de los años noventa del siglo pasado y utilizó PET con <sup>18</sup>F-DOPA como radiotrazador. En este pionero estudio, se buscaba observar la relación entre los estados psicóticos que pueden observarse en la epilepsia del lóbulo temporal y la Esquizofrenia. Fueron observados 31 sujetos, durante más de 3 años: 13 controles sanos, 8 pacientes con epilepsia sin psicosis, 5 pacientes con epilepsia con episodios psicóticos y 5 pacientes con Esquizofrenia; 4 de ellos naives de tratamiento y 1 libre de tratamiento. En este estudio se observó un aumento significativo de la captación del trazador, tanto en el núcleo caudado como en el putamen, en los pacientes con psicosis, respecto al grupo sin psicosis. Por otro lado, comparados con los controles sanos, los pacientes con Esquizofrenia presentaron aumento de actividad solamente en el caudado (Reith et al., 1994). Los autores de este estudio concluyeron que el aumento de la captación de la <sup>18</sup>F-DOPA, solamente debe ser interpretado como una señal del aumento de la actividad de la LAAD, y no de otros procesos como el almacenamiento en vesículas o la degradación de la dopamin. Sin embargo en estudios posteriores sí tratarían las alteraciones en la captación de los radiotrazadores como una medida de toda la CSD.

Hietala et al. (1995) empleando la misma técnica, en 7 pacientes con Esquizofrenia naives de tratamiento y 8 controles, observaron un aumento significativo de la CSD solamente en el putamen de los pacientes, observando además un importante aumento en el caudado izquierdo, respecto al derecho. El mismo grupo repitió la investigación, esta vez con 10 pacientes con un T. Esquizoafectivo naives de tratamiento y 13 controles, y replicaron los mismos resultados, estableciendo una correlación negativa entre la captación del trazador en el estriado izquierdo con los síntomas de la dimensión depresiva, y en la derecha con los síntomas positivos de la Esquizofrenia (Hietala et al., 1999). En los dos estudios las muestras estaban compuestas de pacientes con un primer episodio psicótico, en fase aguda.

Sin embargo, otro estudio con PET de 18F-DOPA no observó diferencias en el CSD entre pacientes con Esquizofrenia y controles sanos (Dao-Castellana et al., 1997). Como limitación, este estudio sólo utilizó 7 controles y 6 pacientes, 4 de ellos pacientes crónicos libres de tratamiento.

Lindström et al (1999), utilizando PET de 11C-DOPA en 12 pacientes, con Esquizofrenia 10 de ellos naives y 10 controles, encontraron un aumento de la captación del trazador en el núcleo caudado, putamen y porciones de la corteza prefrontal.

Elkashef et al. (2000) volvieron a utilizar PET con 18F-DOPA en 19 pacientes crónicos, de los que 9 estaban libres de tratamiento pero 10 estaban en tratamiento con antipsicóticos típicos o clozapina, y 13 controles. En el grupo libre de tratamiento se observó un aumento en la captación del trazador, en el cingulado anterior, pero una disminución en el estriado ventral. Aunque estos hallazgos deben ser interpretados con cautela, ya que los pacientes ya habían sido tratados con antipsicóticos en algún momento, es un resultado que sugiere la capacidad del tratamiento antipsicótico de normalizar la CSD, idea ya sugerida por algunos estudios (Gefvert et al., 2003; Gründer et al., 2003), pero no confirmada posteriormente (Ito et al., 2009)

Un pequeño, pero no menos interesante, estudio evaluó 5 pacientes con Esquizofrenia libres de tratamiento y 6 controles. Utilizando PET con 18F-DOPA. Se observó que en los paciente, la captación estriatal del trazador era significativamente más elevada que en los controles, pero que además había una correlación negativa entre el grado de activación en la corteza prefrontal dorsolateral durante el test de clasificación de cartas de Wisconsin (Meyer-Lindenberg et al., 2002). Sin embargo, otro estudio que empleó la misma técnica, en 16 pacientes en tratamiento antipsicótico y 12 controles, observó un significativo aumento en la

captación estriatal, pero no detectó diferencias en la captación cortical del trazador en los pacientes (McGowan et al., 2004).

Dos estudios realizados en el año 2009 volvieron a encontrar evidencias de un aumento de la actividad dopaminérgica presináptica estriatal. El primero utilizó PET con 11C-DOPA en 18 pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia (14 naives y 4 libres de tratamiento) y 20 controles. En este estudio no sólo se observó un aumento de la captación del trazador, en el núcleo caudado izquierdo de los pacientes, sino que además se correlacionó positivamente la captación del trazador, en el tálamo y en la corteza temporal, con las puntuaciones de la PANSS y con la subescala positiva de la PANSS respectivamente (Nozaki et al., 2009). El otro estudio utilizó PET con 18F-DOPA y fue originalmente pensado para investigar la CSD en pacientes con síntomas prodrómicos de Esquizofrenia. Para ello se evaluaron 7 pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia (3 naives y 4 libres de tratamiento), 24 sujetos con síntomas prodrómicos (sujetos en estado mental de riesgo) y 12 controles; encontrándose que con respecto al grupo control los dos primeros grupos presentaban un aumento de la captación del trazador en el estriado (Howes et al., 2009). Un interesante estudio de seguimiento fue realizado a partir de este último estudio, añadiendo otros 6 pacientes con síntomas prodrómicos a los 18 sujetos que ya componían la muestra original, para que toda la muestra fuera entonces naive de tratamiento. Los pacientes fueron seguidos durante un mínimo de 3 años y al final se observó que el grupo, que presentó un episodio de psicosis (n=9), presentaba una actividad dopaminérgica presináptica estriatal significativamente más elevada que los 29 controles y que los 15 sujetos que no habían presentado psicosis (Howes et al., 2011). Estos resultados sugerían que las alteraciones en la CSD podrían considerarse como un marcador de riesgo sólo para los individuos en estado mental de riesgo, que desarrollaban una psicosis entre, pero no una característica observable en todos ellos como abogan algunos estudios (Fusar-Poli et al., 2010; Egerton et al., 2013).

Previamente, Kumakura et al. (2007), utilizando PET con 18F-DOPA en una pequeña muestra de 8 pacientes con Esquizofrenia (3 naives y 5 libres de tratamiento) y 15 controles, encontraría el aumento más significativo de la CSD, en el estriado, que se había observado hasta el momento.

Si bien la mayor parte de los resultados descritos sugerían un aumento de la capacidad de síntesis de la dopamina en el estriado, en los pacientes con Esquizofrenia, un estudio, realizado con PET con 18F-DOPA en una muestra de 7 pares de gemelos (sólo uno de ellos con diagnóstico de Esquizofrenia) y 10 pares de gemelos (sin diagnóstico, como controles

sanos), no observaría diferencias en la captación del trazador en los pacientes o en sus hermanos respecto a los controles sanos (Shotbolt et al., 2011). Hay que tener en cuenta que los pacientes de este estudio estaban bajo tratamiento antipsicótico cuando se realizaron el PET.

Sin embargo, la idea de una hiperactividad dopaminérgica presináptica volvió a ganar argumentos con una investigación que, utilizando PET con 18F-DOPA, estudió 20 pacientes con Esquizofrenia con historia de resistencia al tratamiento antipsicótico, 20 pacientes con Esquizofrenia con buena respuesta al tratamiento antipsicótico y 20 controles sanos. En este estudio, se observó que solamente los pacientes con buena respuesta al tratamiento, pero no los resistentes, presentaban un aumento significativo en la CSD en el estriado comparados con los controles. Esto sugiere varias posibilidades: o bien estamos ante diferentes mecanismos fisiopatológicos para una misma manifestación clínica o el aumento de la CSD es una condición necesaria para la respuesta al tratamiento o una de las consecuencias neurofisiológicas de un tratamiento efectivo es justamente la normalización de la CSD (Demjaha et al., 2012). Avances en este campo permitirán sin duda avanzar en la neurobiología de la resistencia al tratamiento antipsicótico.

Para finalizar, un metanálisis que incluyó todos los estudios descritos anteriormente excepto el de Demjaha et al. encontró un aumento significativo de la CSD en el caudado y en el putamen de los pacientes respecto a los controles (Fusar-Poli y Meyer-Lindenberg, 2013b).

### 2.10.2.2 Estudios de la liberación de dopamina inducida por anfetaminas

Las pruebas de neuroimagen empleadas para observar la densidad de los receptores de dopamina fueron igualmente usadas para, basándose en la competencia entre los radiotrazadores y la propia dopamina, evaluar la concentración del neurotransmisor. Así, apoyados en las evidencias que demuestran que las anfetaminas actúan a través de un aumento de la liberación de la dopamina (Fleckenstein et al., 2007), diversos grupos han investigado la respuesta a la exposición a las anfetaminas en pacientes con Esquizofrenia. La hipótesis principal de estos estudios es que, tras la estimulación con anfetaminas, se observaría una respuesta de liberación de dopamina superior a los controles. En este paradigma, la liberación de dopamina es una observación indirecta, que se infiere de la

disminución de la tasa de ocupación de los receptores por el trazador, antes y después de la exposición a la anfetamina. Es evidente la dificultad involucrada en este tipo de estudio por el riesgo que conlleva administrar anfetaminas a pacientes con historia previa de psicosis (Angrist y Gershon, 1970).

El primer estudio con este modelo utilizó SPECT con 123I-IBZM en 15 pacientes con Esquizofrenia (2 naives y 13 libre de tratamiento) e igual número de controles y observó una disminución significativa en la captación del trazador en el grupo de pacientes tras la administración de sulfato de dextroanfetamina, lo que además fue correlacionado con la presencia de síntomas psicóticos positivos (Laruelle et al., 1996). Los autores volvieron a obtener los mismos resultados, aunque con un efecto algo inferior, utilizando la misma técnica en una segunda muestra con el mismo número de pacientes y controles (Abi-Dargham et al., 1998) y una vez más con una muestra de 6 pacientes naives de tratamiento y 8 controles (Abi-Dargham et al., 2009). Anteriormente los autores analizaron los datos de los 2 primeros estudios conjuntamente, a los que se añadió otros 10 sujetos (total de 34 pacientes y 36 controles) y observaron que el aumento de la liberación de dopamina estaba asociada al inicio de la enfermedad y a las fases agudas, pero no a las fases de remisión (Laruelle et al., 1999)

Pogarell et al. (2012) utilizaron igualmente SPECT con 123I-IBZM en 8 pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia y 7 controles y encontraron una significativa reducción de la ocupación de los receptores en los pacientes.

Breier et al. (2007) utilizaron PET con 11C-racloprida en 11 pacientes y 12 controles e igualmente observaron reducción de la ocupación solamente en los pacientes. Observaron además que no hubo diferencias entre los 6 pacientes naives y los 5 libres de tratamiento, lo que sugiere que la medicación no tiene influencia en estos hallazgos.

El número reducido de estudios que han investigado el fenómeno de la liberación de dopamina inducida por anfetaminas, todos con pequeñas muestras, no permite que se puedan formular conclusiones definitivas. Es evidente la dificultad involucrada en este tipo de estudio por el riesgo que conlleva administrar anfetaminas a pacientes con historia previa de psicosis. Además, es posible que solamente la competición con la dopamina no sea suficiente para explicar los cambios en la captación de los trazadores y que el proceso de internalización de los receptores, posiblemente debido al aumento de la concentración

del agonista, tenga alguna participación en los resultados (Ginovart et al., 2004). Sin embargo llama la atención que los hallazgos de todos los estudios resultaron similares y que investigaciones que emplearon el mismo modelo en otras poblaciones, como pacientes bipolares (Anand et al., 2000), deprimidos unipolares (Parsey et al., 2001) pacientes con diagnóstico de dependencia de cocaína (Martinez et al., 2007) o de dependencia al alcohol (Martinez et al., 2005), no observaran resultados semejantes a los encontrados en los estudios con poblaciones de pacientes con Esquizofrenia.

### 2.10.2.3 Estudios de depleción de dopamina

Además de los riesgos secundarios a la administración de anfetaminas a los pacientes con Esquizofrenia, los estudios con estas sustancias no aportan información respecto a los niveles de dopamina en el estado basal, es decir, antes del estímulo farmacológico que provoca la liberación del neurotransmisor. Por eso, otro tipo de estudio fue diseñado. El principio de estas investigaciones sigue siendo la competición entre el neurotransmisor endógeno y el radiotrazador. Sin embargo al emplear  $\alpha$ -metilparatirosina (AMPT), un inhibidor de la enzima tiroxina-hidroxilasa conocido desde los años 1960, provoca una reducción de los niveles de las catecolaminas (Spector, Sjoerdsma y Udenfriend, 1965; Engelman et al., 1968). De este modo las diferencias observadas en la ocupación de los RD2 permitirían una medida indirecta, de los niveles basales de dopamina; ya que lo que se observará será el aumento de la cantidad de receptores, ocupados por el trazador, antes ocupados por la dopamina, (Fujita et al., 2000; Verhoeff et al., 2001; Riccardi et al., 2008).

Abi-Darghan et al.(2000) emplearon AMPT en un estudio con SPECT con  $^{123}\text{I}$ -IBZM en 18 pacientes con Esquizofrenia ingresados por agudización de sus síntomas (8 naives y 10 libres de tratamiento) y 18 controles. Observaron que, tras la depleción de la dopamina, los pacientes presentaron niveles de ocupación de los RD2 estriatales, por el trazador, significativamente superiores a los controles, que no pasaba antes del uso del AMPT. No hubo diferencias, entre los pacientes naives y los crónicos libres de tratamiento, lo que indicaba que la exposición previa a los antipsicóticos parecía no tener

impacto en los hallazgos. Catorce de los pacientes completaron un periodo de 6 semanas de ingreso para tratamiento antipsicótico y en este grupo la respuesta terapéutica, de los síntomas positivos, fue correlacionada positivamente con los niveles basales de dopamina.

Otro estudio, utilizando el paradigma del AMPT pero con PET con 11C-racloprida, evaluó 18 pacientes con Esquizofrenia ingresados en fase aguda (6 naives y 12 crónicos libres de tratamiento) y 18 controles. La mejor resolución de la cámara PET permitió una observación de las diversas porciones del estriado, lo que no había sido posible en el estudio anterior con SPECT. Los investigadores encontraron una diferencia en la captación de trazador (superior en los pacientes, igualmente sin diferencias entre naives o libres de tratamiento) tras la exposición al AMPT específicamente en el estriado asociativo, principalmente en las porciones del núcleo caudado, pero no en las regiones límbicas o sensoriomotoras (Kegeles et al., 2010b). Este dato es intrigante ya que sugiere la existencia de una hiperactividad dopaminérgica en la Esquizofrenia en el estriado asociativo y no en las regiones límbicas del estriado como propone la hipótesis dopaminérgica.

Dos estudios emplearon SPECT con 123I-IBZM en sujetos con alto riesgo para Esquizofrenia. En ambos no fueron observadas diferencias respecto al grupo control ni antes ni después de la depleción con AMPT (Bloemen et al., 2013; De Koning et al., 2014)

En un sentido opuesto al que se argumentó, en los estudios con anfetaminas, es posible que el aumento de la ocupación receptorial por los trazadores tras la depleción de dopamina pueda ser influenciado por los mecanismos de “up-regulation” de los receptores, en respuesta a la disminución de la concentración del agonista. Sin embargo los estudios que evaluaron este parámetro no encontraron una alteración significativa en la densidad de los RD2 tras la exposición al AMPT (Ginovart et al., 1997; Laruelle et al., 1997).

### 2.10.3 Estudios del transportador de dopamina (DAT)

El DAT es una proteína que, a través de recaptación activa, retira dopamina de la sinapsis, participando, por lo tanto, de los mecanismos de regulación de la transmisión

dopaminérgica (Piccini, 2003). Como el DAT solamente se encuentra en la terminal axónica de las neuronas que producen dopamina, su densidad es más elevada en el estriado y en el núcleo accumbens, y puede ser utilizado como un marcador específico de la integridad y densidad de las neuronas dopaminérgicas (Meisenzahl et al., 2007).

Sin embargo, la mayor parte de los estudios que evaluaron la densidad del DAT en el estriado de pacientes con Esquizofrenia no observaron diferencias respecto a los controles (tabla 3). En su estudio de Mané et al. (2011) los SPECTS fueron realizados en cada sujeto en el inicio del estudio y una vez más tras 4 años. No fueron observadas diferencias entre pacientes y controles en ninguna de las series, pero entre los pacientes los investigadores encontraron una asociación entre una densidad DAT más baja en el inicio del estudio y una peor evolución de la enfermedad.

Además, tres metanálisis han tratado del tema. El primero incluyó 11 estudios con PET o SPECT en que fueron usados 6 trazadores distintos y no observó diferencias entre pacientes y controles (Howes et al., 2012). El segundo incluyó 13 estudios con PET o SPECT y 7 trazadores distintos y igualmente no encontró diferencias en la densidad del DAT entre pacientes y controles (Fusar-Poli y Meyer-Lindenberg, 2013a). El tercero incluyó solamente estudios que utilizaron SPECT con [99mTc]TRODAT y tampoco fue capaz de detectar diferencias entre los pacientes y los controles (Chen et al., 2013). Este segundo metanálisis confirmó datos de estudios anteriores que apuntaban a la existencia de una correlación negativa entre la edad y la densidad del DAT, con pérdidas entre el 4 y el 8% del total de transportadores en cada década de vida (Mozley et al., 1996; Mozley et al., 1999; Booij et al., 2001). Ninguno de los dos metanálisis observó efectos relativos a la duración de la enfermedad o al uso de antipsicóticos.



Tabla 3 - Estudios de la densidad del DAT.

| <i>Estudios</i>       | <i>Cámara</i> | <i>Trazador</i>   | <i>Pacientes</i><br>( <i>NT/LT/TA</i> ) | <i>Controles</i> | <b>P</b> |
|-----------------------|---------------|-------------------|---|------------------|----------|
| Laruelle et al., 2000 | SPECT         | [123I]β-CIT       | 24(0/8/16)                              | 22               | ns       |
| Laakso et al., 2000   | PET           | [18F]CFT          | 9(9/0/0)                                | 9                | ns       |
| Lavalaye et al., 2001 | SPECT         | [123I]FP-CIT      | 36(10/3/23)                             | 10               | ns       |
| Laakso et al., 2001   | PET           | [18F]CFT          | 8(0/0/8)                                | 8                | sig      |
| Hsiao et al., 2003    | SPECT         | [99mTc]<br>TRODAT | 12(12/0/0)                              | 12               | ns       |
| Sjoholm et al., 2004  | SPECT         | [123I]β-CIT       | 6(0/0/6)                                | 5                | sig      |
| Yang et al., 2004     | SPECT         | [99mTc]<br>TRODAT | 11(11/0/0)                              | 12               | ns       |
| Yoder et al., 2004    | PET           | [11C]CFT          | 10(1/1/8)                               | 10               | ns       |
| Mateos et al., 2005   | SPECT         | [123I]FP-CIT      | 20(0/0/20)                              | 10               | sig      |
| Schmitt et al., 2005  | SPECT         | [99mTc]<br>TRODAT | 10(10/0/0)                              | 10               | ns       |
| Schmitt et al., 2006  | SPECT         | [99mTc]<br>TRODAT | 28(28/0/0)                              | 12               | ns       |
| Kim et al., 2006      | SPECT         | [123I]IPT         | 10(0/10/0)                              | 10               | ns       |
| Mateos et al., 2007   | SPECT         | [123I]FP-CIT      | 20(20/0/0)                              | 15               | sig      |
| Schmitt et al., 2008  | SPECT         | [99mTc]<br>TRODAT | 20(20/0/0)                              | 12               | ns       |
| Arakawa et al., 2009  | PET           | [11C]PE2I         | 8(6/2/0)                                | 12               | ns       |
| Chou et al., 2010     | SPECT         | [99mTc]<br>TRODAT | 7(7/0/0)                                | 11               | ns       |
| Mané et al., 2011     | SPECT         | [123I]FP-CIT      | 14(14/0/0)                              | 7                | ns       |
| Chen et al., 2013     | SPECT         | [99mTc]<br>TRODAT | 47(47/0/0)                              | 112              | ns       |

NT: naives de tratamiento.  
 LT: libres de tratamiento  
 TA: en tratamiento antipsicótico  
 ns: no significativo. sig: significativo

Estos resultados corroboran hallazgos de investigaciones anteriores que apuntaban que la densidad del DAT no se veía afectada por alteraciones crónicas, sea un aumento o una disminución, de los niveles de dopamina (Moody, Granneman y Bannon, 1996), y de investigaciones *postmortem* que igualmente no han observado diferencias en la densidad de DAT entre pacientes con Esquizofrenia y controles (Pearce et al., 1990; Knable et al., 1994).

Finalmente hay que comentar una limitación que afecta a todos los estudios de neuroimagen, pensados para investigar pacientes psicóticos: la selección de la muestra. Por cuestiones éticas, es necesario que el paciente sea capaz de comprender los objetivos y procedimientos del estudio, lo que excluiría a priori aquellos pacientes catatónicos, muy desorganizados o gravemente psicóticos. Además, para poder realizar las pruebas de neuroimagen mencionadas es necesario que el paciente permanezca inmóvil, durante largos periodos de tiempo, para que las cámaras puedan captar las señales radioactivas de modo preciso. Así, las muestras suelen componerse de pacientes poco o, en el mejor de los escenarios, moderadamente sintomáticos, que representan, por lo tanto, a una subpoblación de los enfermos con un trastorno psicótico.

## 2.11 NEUROIMAGEN DE LA OCUPACIÓN DE LOS RD2 POR ANTIPSICÓTICOS

---

### 2.11.1 Primeros Estudios

Investigaciones *in vitro* y con animales de laboratorio habían demostrado una correlación entre la afinidad por los receptores dopaminérgicos, concretamente por los RD2, y las dosis clínicamente eficaces de los antipsicóticos. Además, no se había logrado establecer semejante correlación para ningún otro receptor, fuera otro receptor dopaminérgico o no (Creese, Burt y Snyder, 1976; Seeman et al., 1976; Peroutka y Snyder, 1980). Así, los primeros estudios con técnicas de neuroimagen que observaron pacientes en tratamiento con antipsicóticos fueron intentos de comprobación *in vivo* de la actividad antidopaminérgica de estos fármacos. Se buscaba determinar el grado de ocupación RD2 provocado por los distintos antipsicóticos en las dosis empleadas en la práctica clínica, pero todavía no se pensaba correlacionar los grados de ocupación receptorial con efectos específicos. Farde et al. (1988a),

fueron los primeros en estudiar la ocupación de los RD2 por antipsicóticos en pacientes con Esquizofrenia. A través de un estudio que utilizó PET con 11C-racloprida, observaron 14 pacientes en tratamiento con 11 antipsicóticos distintos y encontraron que todos presentaban niveles de ocupación similar entre el 65 y el 85%, incluso la clozapina. Posteriormente otros estudios, con diferentes técnicas de neuroimagen, confirmaron datos similares. Así, fueron estudiados: pacientes en tratamiento con haloperidol, tioproperazina y levomepromazina con PET de 76Br-bromoespiperona (Cambon et al.,1987); pacientes en tratamiento con haloperidol y clorpromazina con PET de 18F-N-metilespiroperidol (Smith et al., 1988); pacientes tratados con haloperidol, clorprotixeno, levomepromazina, tioridazina, clopentixol, sulpirida y flupentixol con SPECT de 123I-IBZM (Brücke et al., 1991). En otro estudio con la misma técnica fueron observadas las ocupaciones RD2 provocadas por bempiperidol, haloperidol, flupentixol (en formulación oral y decanoato), flufenazina (oral y decanoato), pimozida, perazina, clozapina y remoxiprida (Klemm et al., 1996). Este último estudio observó ocupaciones RD2 significativamente menores para la clozapina y la remoxiprida al comparlas con la de los demás antipsicóticos. A pesar de llegar a conclusiones semejantes, por los menos en lo que se refiere a los antipsicóticos típicos, estos estudios no eran metodológicamente homogéneos, bien por incluir pacientes en politerapia con más de un antipsicótico, con tiempos variables entre la última dosis del antipsicótico y por último, la adquisición de las imágenes fue muy distinto entre ellos. Todo ello influiría en las dificultades de generalización de dichos resultados.

Farde et al.(1992), al estudiar los datos obtenidos a través de PET con 11C-racloprida en 27 pacientes tratados con distintos antipsicóticos en monoterapia, observaron niveles de ocupación entre el 70 y el 89% para los antipsicóticos típicos y entre 38 y 63% para la clozapina; que sugería un perfil de atipicidad, es decir con un efecto terapéutico asociado a un menor grado de bloqueo. En este estudio además se observó que, cuando se comparaban las medias de ocupación RD2 de los pacientes que presentaban SEP, con las medias de ocupación de los pacientes que no presentaban SEP, estos últimos presentaban niveles de ocupación RD2 significativamente más bajos que los primeros. Sin embargo, si bien la mayoría de los pacientes de la muestra que presentaban SEP presentaron una ocupación de los RD2 por encima de un 75%, algunos pacientes con ocupación superior a este nivel no los presentaron (tabla 4).

Tabla 4 - Porcentaje de bloqueo RD2 por antipsicóticos y SEP (adaptado de Farde et al., 1992).

| ANTIPSIKÓTICO           | Dosis (mg/día) | % DE OCUPACIÓN RD2 | PRESENCIA DE SEP |
|-------------------------|----------------|--------------------|------------------|
| Clorpromazina           | 200            | 78                 | No               |
| Tioridazina             | 300            | 74                 | No               |
| Tioridazina             | 400            | 81                 | No               |
| Trifluoperazina         | 10             | 75                 | No               |
| Perfenazina (enantato)  | 100            | 76                 | Sí               |
| Haloperidol             | 12             | 84                 | Sí               |
| Haloperidol             | 6              | 89                 | Sí               |
| Haloperidol             | 6              | 84                 | Sí               |
| Haloperidol             | 4              | 75                 | Sí               |
| Haloperidol             | 4              | 84                 | Sí               |
| Haloperidol             | 6              | 86                 | Sí               |
| Haloperidol (decanoato) | 50             | 85                 | Sí               |
| Haloperidol (decanoato) | 70             | 74                 | No               |
| Melperona               | 250            | 71                 | No               |
| Melperona               | 300            | 70                 | No               |
| Flupentixol             | 6              | 71                 | No               |
| Flupentixol             | 6              | 70                 | No               |
| Flupentixol (enantato)  | 40             | 81                 | Sí               |
| Zuclopentixol           | 200            | 81                 | Sí               |
| Pimozida                | 8              | 79                 | Sí               |
| Remoxiprida             | 400            | 71                 | No               |
| Sulpirida               | 800            | 78                 | No               |
| Clozapina               | 600            | 63                 | No               |
| Clozapina               | 300            | 40                 | No               |
| Clozapina               | 500            | 38                 | No               |
| Clozapina               | 500            | 46                 | No               |
| Clozapina               | 500            | 55                 | No               |

Desde entonces empiezan a surgir investigaciones que intentan correlacionar niveles específicos de ocupación RD2 con los distintos efectos provocados por los antipsicóticos

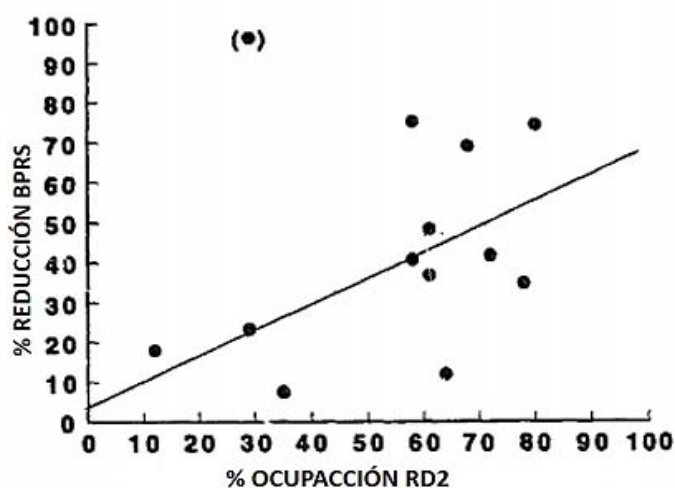
### 2.11.2 Tasas de ocupación RD2 clínicamente eficaces

La primera investigación que buscó establecer una relación entre el grado de ocupación RD2 y la magnitud de respuesta antipsicótica se hizo en una muestra de 17 pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia. La muestra fue randomizada para 3 distintas dosis

de racloprida, estudiada con PET y evaluada clínicamente respecto a la respuesta al tratamiento. Por primera vez se estableció una correlación entre el grado de ocupación RD2 provocado por un compuesto y la intensidad de los efectos terapéuticos (Nordström et al., 1993). Curiosamente el paciente que presentó una mejor respuesta terapéutica estaba entre los que presentaron los niveles de ocupación RD2 más bajos. Fue considerado un caso atípico y retirado del análisis estadístico final (figura 19). Otra curiosidad respecto a este estudio es que este fue uno de los últimos que empleó la racloprida como antipsicótico, que aunque algunos datos sugieren su eficacia antipsicótica (Farde et al., 1988b; Cookson et al., 1989), nunca llegó a comercializarse (Figuro, 2010).

Anteriormente, un pequeño estudio con PET usando  $^{18}\text{F}$ -N-metilespiroperidol en un grupo de 10 pacientes con Esquizofrenia tratados con haloperidol no había observado diferencias, en la ocupación RD2 estriatal, entre los pacientes que respondieron al tratamiento y los pacientes resistentes (Wolkin et al., 1989), sin embargo este estudio no consideró las correlaciones entre las variables.

**Figura 19 - Correlación entre la ocupación RD2 por racloprida y la reducción de las puntuaciones del BPRS. Entre paréntesis el paciente retirado del análisis final.**



Fuente: adaptado de Nordström et al., 1993

Otro estudio con PET y 11C-racloprida observó niveles de ocupación RD2 alrededor de un 70% en pacientes tratados con dosis bajas (30-50mg) de decanoato de haloperidol, una semana después de la primera inyección y que bajaban hasta medias de ocupación entorno al 50% en la cuarta semana (Nyberg et al., 1995). Otro estudio similar confirmó estos hallazgos (Regenthal et al., 1997) y los dos grupos se preguntaban sobre cual sería el nivel de ocupación RD2 necesario para obtenerse la respuesta terapéutica.

Kapur et al. (2000a), en uno de los más importantes estudios desarrollados respecto al tema, utilizaron PET con 11C-racloprida con 22 pacientes diagnosticados de Esquizofrenia tratados con haloperidol, inicialmente randomizados para dosis de 1,0 o 2,5mg de haloperidol diariamente. Los pacientes fueron evaluados en cuanto a la respuesta clínica, SEP y niveles de prolactina. Los pacientes que no respondieron al tratamiento tuvieron sus dosis aumentadas hasta 5mg de haloperidol diariamente y fueron sometidos a nueva tanda de PET y evaluaciones. A pesar de que no fue posible establecer un umbral definitivo, los investigadores observaron que los pacientes que respondieron al tratamiento presentaban niveles de ocupación RD2 significativamente más elevados que los pacientes que no respondieron, y que el número de pacientes que respondían al tratamiento presentaban un umbral de ocupación, entorno al 65-70% por lo que se propuso como un posible umbral terapéutico en la respuesta antipsicótica. Sin embargo, no hubo correlación directa entre el grado de ocupación RD2 y los cambios en la PANSS.

Desafortunadamente son pocos los estudios que han sido pensados como el de Kapur y su grupo para verificar la correlación entre la ocupación RD2 y los cambios en los síntomas. La mayor parte de ellos han estudiado los niveles de ocupación de los fármacos antipsicóticos a dosis clínicamente eficaces, estableciendo a posteriori que estos serían los grados de ocupación asociados a la respuesta terapéutica.

Pilowsky et al. (1996) compararon pacientes en tratamiento con dosis de olanzapina de 10 y 20 mg/día, con pacientes igualmente respondedores en tratamiento con clozapina, risperidona o antipsicóticos típicos utilizando SPECT con 123I-IBZM. Encontraron que la olanzapina presentaba niveles de ocupación RD2, medidos por la diferencia entre la actividad radioactiva en ganglios basales y corteza frontal, semejantes a la clozapina y significativamente inferiores a los observados para la risperidona y para los antipsicóticos típicos. Su conclusión fue que dado que la olanzapina presentaba un perfil semejante a la clozapina, necesitaría por lo tanto de bajos niveles de ocupación RD2 para presentar un efecto terapéutico. Sin embargo los investigadores hablaron de la ocupación receptorial sin

relacionarla con las dosis y utilizaron un rango de dosis muy restrictiva para la olanzapina, considerando el rango de dosis utilizado en la práctica clínica.

Por otro lado, Kapur, Zipusky y Remington (1999) compararon los niveles de ocupación, mediante el PET con  $^{11}\text{C}$ -racloprida, de 16 pacientes en tratamiento con risperidona (dosis entre 2 y 12 mg/día), 17 con olanzapina (dosis entre 5 y 60mg/día) y 11 con clozapina (dosis entre 75 y 900mg/día). En estos estudios se observaron niveles de ocupación RD2 entre el 16 y 68% para la clozapina, entre el 63 y 89% para la risperidona y entre 43 y 89% para la olanzapina y concluyeron que mientras que el umbral terapéutico antipsicótico de ocupación RD2 de la clozapina era más bajo que el de la olanzapina y el de la risperidona, estos necesitaban niveles similares de ocupación RD2 que los típicos. Estos resultados corroboraban los de un estudio de los mismos investigadores publicado un año antes (Kapur et al., 1998)

Tauscher et al. (1999) estudiaron pacientes en tratamiento, clínicamente eficaz, 6 con olanzapina, 6 con clozapina y 10 con haloperidol a través del SPECT de  $^{123}\text{I}$ -IBZM. Hallaron que el grupo con olanzapina presentaba, como niveles de bloqueo medio RD2 significativamente superior al grupo de clozapina e inferiores al grupo con haloperidol, pero no hubo correlación entre las tasas de bloqueo y el efecto clínico.

En un estudio posterior, se realizaron evaluaciones de la ocupación RD2 en dos momentos, con SPECT de  $^{123}\text{I}$ -IBZM, en 10 pacientes con Esquizofrenia tratados inicialmente con dosis de 5mg de olanzapina (media  $16,6 \pm 5,2$  días) y poco después con 20mg de olanzapina ( $21,0 \pm 4,7$  días). Se observó que el tratamiento con 20mg provocó niveles de ocupación significativamente más elevados (media de 82.8%) que el tratamiento con 5mg (media de 59.8), pero no fueron halladas diferencias en la respuesta clínica entre los dos grupos (Raedler et al., 1999).

En un estudio, randomizado doble ciego, que comparó la olanzapina con dosis medias de  $18,3 (\pm 0,5)$  mg/día con la clozapina a dosis medias de  $325,4 (\pm 9,7)$  mg/día en pacientes con Esquizofrenia, resistentes al tratamiento antipsicótico, se observó que los dos fármacos provocaron reducciones semejantes en las puntuaciones de la PANSS, excepto para la subescala positiva en la que se observó una superioridad de la clozapina. A su vez y mediante el PET con  $^{18}\text{F}$ -fluoroetilespiperona, se observó que la olanzapina presentaba tasas de ocupación más elevadas en los ganglios basales que la clozapina, pero sin que hubieran diferencias en la frecuencia de SEP (Moresco et al., 2004).

Corripio et al. (2005) estudiaron 20 pacientes agudos randomizados para ziprasidona (80-120mg) o haloperidol (5-20mg) a través de SPECT con 123I-IBZM. En el grupo de la ziprasidona se observó niveles de ocupación RD2 significativamente más elevados en los pacientes respondedores ( $69.4 \pm 4.5\%$ ;  $n=5$ ) que en los no respondedores ( $50.4 \pm 14.5\%$ ;  $n=5$ ). Sin embargo en el grupo del haloperidol no fueron observadas diferencias entre los respondedores ( $n=5$ ) y los no respondedores ( $n=5$ ) aunque todos los pacientes presentaban ocupación RD2 por encima de 68%, lo que sugiere que si bien es necesario un nivel mínimo de ocupación, no siempre es suficiente para obtener un efecto clínico.

Los estudios comentados anteriormente se refieren a las tasas de ocupación RD2 en el estriado. Los datos respecto al sistema extraestriatal, donde la densidad de RD2 es hasta veinticinco veces más baja que en el estriado (Kessler et al., 1993; Kessler et al., 2009), provienen entonces de estudios que emplearon trazadores con gran afinidad por los RD2, capaces de detectar las concentraciones nanomolares del receptor presentes en estas regiones.

El primer estudio que comparó los niveles de ocupación RD2 en el estriado y en la corteza frontal se hizo con SPECT con 123I-epideprida. Los investigadores estudiaron 12 pacientes en tratamiento con diversos antipsicóticos típicos (haloperidol, droperidol, flufenazina, pipotiazina, flupentixol y trifluoperazina) y observaron grados de ocupación comparables en las dos regiones. La ocupación RD2 no presentó correlación con la gravedad de los síntomas (Bigliani et al., 1999)

Stephenson et al.(2000) estudiaron la ocupación RD2 de 6 pacientes con dosis de quetiapina entre 300 y 700mg/día con SPECT de 123I-epideprida y hallaron tasas de bloqueo RD2 del 60,1  $\%(\pm 17,2\%)$  en la corteza temporal y del 32,0 $\%(\pm 14,6\%)$  en el estriado.

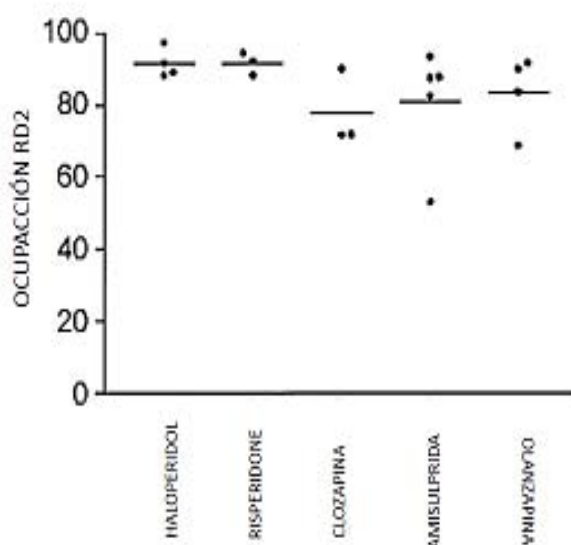
Xiberas et al. (2001) usaron PET con 76Br-FLB 457 en 18 pacientes en tratamiento con haloperidol, risperidona, clozapina, olanzapina y amisulprida; hallando las mismas tasas altas de ocupación D2 en la corteza temporal para el haloperidol y los atípicos (figura 20). En las regiones estriatales y en el tálamo, los atípicos, con excepción de la risperidona, inducían tasas de ocupación significativamente más bajas que el haloperidol.

Los resultados parecían reforzar la teoría que proponía que la acción antipsicótica de algunos antipsicóticos, se relacionaría con una mayor afinidad por los receptores dopaminérgicos en las regiones extraestriatales respecto a las regiones estriatales (Borison y Diamond, 1983). Sin embargo, Talvik et al.(2001) en un estudio con PET con 11C-FLB 457, observó que los niveles de ocupación RD2 por la clozapina en las regiones estriatales y extraestriatales eran comparables. Kessler et al. (2005) en un estudio con PET con 18F-



faliprida observaron que la olanzapina ocupaba los RD2 en todas las porciones extraestriales con la misma intensidad que haloperidol, excepto en la sustancia nigra, donde la olanzapina presentó menores tasas de bloqueo.

Figura 20 - Tasas de ocupación RD2 extraestriales para haloperidol e atípicos.



Fuente: adaptado de Xiberas et al.,2001

Gründer et al. (2006) en un estudio con PET, de 18F-faliprida, en 15 pacientes en tratamiento con clozapina, parecía cuestionar esos resultados al demostrar una diferencia significativa entre la ocupación RD2 en las regiones estriales y extraestriales. Sin embargo los mismos investigadores apuntaron que la supuesta selectividad no se observaba en los pacientes con niveles plasmáticos altos de antipsicótico. Además, es necesario comentar que solamente 5 de los 15 pacientes estudiados estaban con dosis de clozapina iguales o superiores a 300mg.

Yasuno et al.(2001) investigó 7 pacientes con respuesta establecida a la risperidona, (con dosis de 1 a 6 mg) a través del PET de 11C-FLB 457 y demostró medias de ocupación

extraestriatal, medidas en la corteza temporal, corteza cingulada anterior, hipocampo y amígdala, que variaban entre un 38 hasta un 80% .

Agid et al. (2007) a través de PET con 11C-racloprida y 11C-FLB 457 estudiaron las ocupaciones RD2 estriatales e extraestriatales de 11 pacientes con Esquizofrenia y 3 pacientes con diagnóstico de trastorno Esquizofreniforme randomizados para recibir dosis bajas (2,5mg de olanzapina o 1mg de risperidona) o bien dosis convencionales de tratamiento (15mg de olanzapina o 4 mg de risperidona). Los investigadores encontraron niveles de ocupación más elevados, en todas las regiones estudiadas, en el grupo de dosis convencionales. Además se observó una correlación negativa entre los niveles de ocupación en el estriado y las puntuaciones en la subescala positiva de la PANSS, que no fue observado respecto a la ocupación en el extraestriado.

Vernaleken et al. (2010) usando PET con 18F-faliprida encontró tasas de ocupación más elevadas en el extraestriado que en el estriado en pacientes en tratamiento con quetiapina en dosis entre 200 y 1300mg. Concretamente los 16 pacientes presentaron medias de  $44\pm 18\%$  en la corteza temporal e  $36\pm 16\%$  en el tálamo, mientras que en el putamen han presentado  $26\pm 17\%$  y en el núcleo caudado han presentado  $29\pm 16\%$ .

### 2.11.3 Tasas de ocupación RD2 y efectos adversos

#### 2.11.3.1 Efectos extrapiramidales

Los antipsicóticos atípicos provocan menos efectos adversos extrapiramidales que los típicos, lo que se supone que podría ser explicado por el menor bloqueo de los RD2 en las estructuras estriadas. Sin embargo, se ha observado que, tal como ocurre con los típicos, los niveles de bloqueo RD2 en el estriado provocados por los atípicos también se correlacionarían con una mayor frecuencia de efectos extrapiramidales (Seeman, 2002)

Tras el pionero estudio de Farde et al. (1992), Busatto et al. (1995) utilizaron SPECT con 123I-IBZM para comparar los niveles de ocupación RD2 de pacientes tratados con risperidona, clozapina, remoxiprida o antipsicóticos típicos, se demostraron niveles de ocupación semejantes para la risperidona, la remoxiprida y los típicos, y significativamente inferiores para la clozapina. A partir de estos resultados estos autores argumentaron que dado

que sólo unos pocos pacientes con risperidona habían presentado SEP no se podía establecer una correlación entre los niveles de ocupación estriatal de los RD2 y los SEP.

En el estudio con el haloperidol comentado en el apartado anterior, Kapur et al. (2000a) observó que los SEP solamente se manifestaban en los pacientes que presentaban niveles de ocupación RD2 por encima del 78%.

Anteriormente, Knable et al. (1997) compararon los niveles de ocupación RD2 de 12 pacientes en tratamiento con risperidona con dosis entre 2 y 10 mg/día y 7 pacientes en tratamiento con haloperidol con dosis entre 4 y 20 mg/día usando SPECT con 123I-IBZM. Los investigadores no observaron diferencias en los niveles de ocupación entre los pacientes que presentaron y los que no presentaron SEP, pero sí observaron que para ambos fármacos los pacientes que presentaron SEP presentaban un umbral de ocupación RD2 por encima del 60%. Este resultado hizo cuestionar el supuesto efecto de protección contra los SEP del bloqueo de los receptores 5HT<sub>2A</sub>; por lo menos en niveles de ocupación por encima de los observados en los pacientes con SEP.

Un estudio con SPECT de 123I-IBZM comparó el grado de ocupación de pacientes en tratamiento con olanzapina a dosis habituales (5-20 mg/día) respecto a dosis altas (25-40 mg/día). Observó que, a pesar de una diferencia significativa en los niveles de ocupación RD2 ( $60 \pm 15,2\%$  versus  $79 \pm 4,3\%$  para el grupo con dosis altas) solamente uno de los pacientes en toda la muestra presentó SEP (Meisenzahl et al., 2000). Anteriormente en el estudio de Raedler et al. (1999), con la misma técnica, tampoco fueron observadas diferencias respecto a los SEP entre el grupo con altas dosis y el grupo con bajas dosis de olanzapina, a pesar de detectarse una diferencia significativa en la ocupación de los RD2.

En el estudio del 2005 comentado en el apartado anterior, Corripio et al. observó una correlación positiva entre la ocupación RD2 y los SEP para los pacientes en tratamiento con ziprasidona y haloperidol. También comentado anteriormente Agid et al. (2007), encontraron que sólo 2 pacientes presentaron SEP, con dosis de risperidona de 4mg y con niveles de ocupación RD2 por encima de 90%.

### 2.11.3.2 Hiperprolactinemia

Del mismo modo que los efectos extrapiramidales, las altas tasas de ocupación RD2 durante el tratamiento con antipsicóticos fueron correlacionadas con hiperprolactinemia, pero

pocos son los estudios pensados para evaluar el tema, siendo la mayor parte de los datos procedentes de estudios que observaron los niveles de prolactina como parte de sus objetivos secundarios.

Schlegel et al.(1996) estudiaron 12 pacientes con SPECT con 123I-IBZM, en tratamiento con haloperidol, decanoato de haloperidol, biperidol o clozapina y observaron una correlación positiva entre los niveles de prolactina y la ocupación RD2.

Lavalaye et al. (1999) en un estudio con la misma técnica, en 36 pacientes con Esquizofrenia, encontraron niveles de prolactina más elevados en el grupo en tratamiento con risperidona que en el grupo en tratamiento con olanzapina, a pesar de que las tasas de ocupación RD2 eran semejantes. Solamente para el grupo con olanzapina los investigadores pudieron establecer una correlación entre las dos variables.

Kapur et al. (2000a) en su estudio con haloperidol observaron que la incidencia de hiperprolactinemia aumentaba significativamente en el grupo de pacientes con tasas de ocupación RD2 por encima del 72%, pero tampoco en este tema fue posible establecer un umbral definitivo.

Agid et al.(2007) han correlacionado los niveles de ocupación estriatal de los RD2 con los niveles de prolactina en pacientes en tratamiento con olanzapina o risperidona. Dicha correlación no se ha observado respecto a las ocupaciones extraestriales

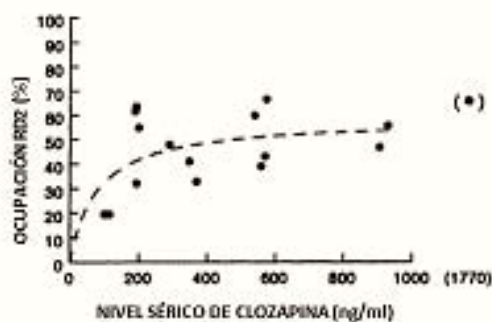
#### 2.11.4 TASAS DE OCUPACIÓN Y VARIABLES FARMACOCINÉTICAS

Diversos estudios han tratado de investigar las correlaciones entre la ocupación RD2 y las dosis de los antipsicóticos, independientemente de la eficacia clínica. Por cuestiones de dificultad metodológica, solamente unos pocos han intentado hacer correlaciones con los niveles plasmáticos de los fármacos.

Scherer et al.(1994) en un estudio con SPECT con 123I-IBZM observaron una correlación positiva entre las tasas de ocupación RD2 y las dosis para el haloperidol y para la clozapina. Bigliani et al. (1999) observaron una correlación positiva entre la ocupación RD2 y las dosis de diversos antipsicóticos típicos cuando fueron convertidas a dosis equivalentes de clorpromazina.

Nordström et al. (1995b) observaron que grados de ocupación RD2 semejantes para distintos niveles plasmáticos de clozapina (figura 21).

Figura 21 - Relación entre niveles séricos y ocupación RD2 por la clozapina.



Adaptado de Nordström et al. (1995b).

La mayoría de los estudios han relacionado los niveles de ocupación RD2 con las dosis de los antipsicóticos atípicos. De esta manera, fueron observadas tasas de bloqueo de un 72% para 3mg de risperidona y de un 75-80% para 6 mg (Farde et al., 1995; Nyberg et al., 1999). Frankle et al (2004) encontraron medias de ocupación del  $69\pm 8\%$  para 6mg de risperidona y  $55\pm 11\%$  para olanzapina en un estudio de dosis fijas con SPECT con  $^{123}\text{I}$ -IBZM. Knable et al. (1997) y Dresel et al. (1998) encontraron una correlación positiva entre dosis y ocupación RD2 para la risperidona.

Nyberg, Farde y Halldin (1997) estudiaron 3 voluntarios sanos con PET con  $^{11}\text{C}$ -racloprida 7 horas después de una dosis de 10mg de olanzapina, y encontraron tasas de bloqueo RD2 de 63,62 y 59%. Kapur et al.(1998), utilizando la misma técnica en una muestra de 12 pacientes, hallaron medias de 55% de ocupación para dosis de 5 mg/día, 73% para 10 mg/día, 75% para 15 mg/día, 76% para 20 mg/día y 83% para 30 mg/día del mismo fármaco. Meisenzahl et al. (2000) emplearon SPECT con  $^{123}\text{I}$ -IBZM y encontraron niveles de ocupación ascendente en función de la dosis de olanzapina: 42% para 5mg/día; 63% para 10mg/día, 74% para 20mg/día, 77% para 30mg/día y 82% para 40mg/día. En este estudio el único paciente en tratamiento con 25mg/día de olanzapina presentó una ocupación RD2 del 79%.

Risperidona y olanzapina demostraron la misma intensidad de bloqueo RD2 para dosis de 5 y 20 mg/día respectivamente (Kapur, Zipursky y Remington, 1999). En otro estudio que comparó los mismos fármacos los niveles de ocupación observados en un grupo de pacientes con dosis entre 2 y 8 mg/día de risperidona (media de  $4.85 \pm 2.28$ mg) fueron semejantes a los de un grupo con dosis entre 5 y 20mg/día de olanzapina (media de  $11.9 \pm 12.8$ mg). Sin embargo solamente fue observada una correlación entre las dosis diarias y los niveles de ocupación RD2 para la risperidona (Schmitt et al., 2002).

Mamo et al. (2004), observó los niveles de ocupación RD2 para la ziprasidona utilizando PET con 11C-racloprida en una muestra de 16 pacientes, tras la última dosis de un régimen de 40,80, 120 o 160 mg diarios. Encontraron medias de ocupación RD2 de 56% para toda la muestra. No fue posible correlacionar los niveles de ocupación receptorial con las dosis, pero sí con los niveles séricos del fármaco, resultado igualmente encontrado por Vernaleken et al. (2008). Por otro lado en el estudio de Corripio et al. (2005) sí que se encontró una correlación positiva entre las dosis diarias y los niveles de bloqueo RD2 para la ziprasidona.

En el caso de la clozapina, se observaron niveles de ocupación RD2 del 71% dos horas después de una dosis de 350mg, que disminuirían hasta un 55% después de 12 horas y hasta un 26% después de 24 horas (Jones et al., 2000). Estudios en monos igualmente han sugerido altos niveles de ocupación RD2, inducidos por la clozapina, en las primeras horas tras la última dosis (Suhara et al., 2002a). Takano et al. (2006) relacionó los niveles séricos de clozapina y la intensidad del bloqueo RD2. Para concentraciones plasmáticas altas (máximo de 1207 ng/ml) halló medias de ocupación RD2 de un 73,7% ( $\pm 8.7\%$ ) después de 2 horas, 75,5% ( $\pm 4.3\%$ ) después de 7 horas y 59,5% ( $\pm 10.2\%$ ) después de 26 horas; y para concentraciones plasmáticas medianas (máximo de 649 ng/ml), halló medias de un 45,6% ( $\pm 3.3\%$ ) después de 1 hora, 43,4% ( $\pm 2.3\%$ ) después de 6 horas, y 16,8% ( $\pm 6.2\%$ ) después de 25 horas.

Para la quetiapina, a través de PET con 11C-racloprida, fueron observadas medias de bloqueo RD2 después de 2-3 horas de un 41% para pacientes utilizando dosis de 750mg/día de quetiapina, 30% para dosis de 450mg/día, 1% para 300mg/día y -13% para 150mg/día (Gefvert et al., 2001). Kapur et al. (2000b), utilizaron PET con 11C-racloprida en 12 pacientes, 12 horas después de la última dosis de quetiapina y encontraron niveles de ocupación RD2 de 2% ( $\pm 2\%$ ) para la dosis de 150mg/día, 5% ( $\pm 7\%$ ) para 300mg/día, 14% ( $\pm 11\%$ ) para 450mg/día y 19% ( $\pm 1\%$ ) para 600mg/día. En este mismo estudio los

investigadores habían realizado pruebas en otros dos sujetos. En uno de ellos el PET fue realizado 3 horas después de una dosis de 400mg de quetiapina y fue encontrado un nivel de ocupación RD2 del 58%, que bajó hasta un 20% tras 9 horas. En el otro sujeto el PET fue realizado 2 horas después de una dosis de 450 mg y fue registrado un 64% de ocupación RD2, que descendió hasta 0% tras 24 horas.

## 2.12 LA EVOLUCIÓN DEL CONCEPTO DE ATIPICIDAD ANTIPSICÓTICA

El concepto de atipicidad es un concepto heterogéneo, que está en continua discusión y redefinición.

Inicialmente, el uso del término estaba relacionado con la capacidad de un fármaco de controlar los síntomas psicóticos sin provocar, o provocando de forma leve, efectos adversos extrapiramidales, con una eficacia antipsicótica al menos similar a los agentes clásicos (Kerwin et al., 1994). La clozapina, reconocidamente eficaz en el tratamiento de los síntomas de la Esquizofrenia y que parecía prácticamente libre de SEP, fue el primero antipsicótico calificado como atípico. La designación pareció haber surgido tras los debates entre Paul Janssen y Hanns Hippus en encuentros científicos. Como en las investigaciones con animales la clozapina no parecía inducir catalepsia, Janssen inicialmente decía que el fármaco no podía ser considerado un antipsicótico, pero poco a poco aceptó que se trataría de un antipsicótico de características atípicas y así acuñó la palabra que bautizaría toda una nueva generación de psicofármacos (Gründer, Hippus y Carlsson, 2009).

Sin embargo este criterio resultaba ser demasiado amplio e impreciso, pues fármacos típicos como la tioridazina, la clorpromazina y la levomepromazina tampoco parecían provocar demasiados SEP; aspecto que fue demostrado en estudios comparativos entre atípicos y típicos, de baja potencia, por miligramo (Leucht et al., 2003; Bonham y Abbott, 2008). Posteriormente se incluyeron otros criterios para intentar delimitar el concepto a partir de características clínicas como la eficacia clínica, sin producir elevación de los niveles de prolactina (Kerwin, 1994), la eficacia frente a los síntomas negativos y la eficacia en pacientes resistentes (Jackson et al., 1994).

Waddington y O'Callaghan (1997) han propuesto criterios clínicos para definir lo que podría ser clasificado como un antipsicótico atípico (tabla 5).

Tabla 5 - Criterios de atipicidad clínica Adaptado de Waddington y O'Callaghan (1997).

**A. Propiedad principal:**

*Reducida capacidad para inducir efectos adversos extrapiramidales.*

**B. Propiedades complementarias:**

Mayor eficacia sobre la sintomatología positiva y/o negativa

o

Eficacia en pacientes resistentes

o

**C. Propiedades complementarias (al menos dos):**

Ausencia de disforia subjetiva.

Reducción de efectos sedativos.

Reducción de efectos cardiacos y/o vegetativos.

Ausencia de incremento de los niveles de prolactina u otros efectos endocrinos.

Ausencia de disfunción sexual.

Ausencia de ganancia de peso.

La idea de definir atipicidad de acuerdo con criterios clínicos se enfrenta al hecho de que los fármacos desarrollados después de la clozapina tienen un perfil receptorial y de efectos adversos muy variable, así como diferencias significativas en la capacidad de producir SEP (Rummel-Kluge et al., 2012, Leucht et al., 2013). Como se ha comentado anteriormente tampoco queda claro que, excepto para la clozapina (Chakos et al., 2001; Jones et al., 2006), los llamados atípicos efectivamente presenten una superioridad clínica frente a los típicos, sea para el tratamiento de síntomas positivos, negativos o para el tratamiento de pacientes resistentes (Lieberman et al., 2005; Lewis et al., 2006; Rosenheck et al., 2006). Lo que queda un poco más claro es que los atípicos parecen estar menos asociados al desarrollo de discinesia tardía que los típicos, incluso en pacientes con factores de riesgo para desarrollar dicho síndrome (Dolder y Jeste, 2003; Correll, Leucht y Kane, 2004; Tenback et al., 2005, Woods et al., 2010).

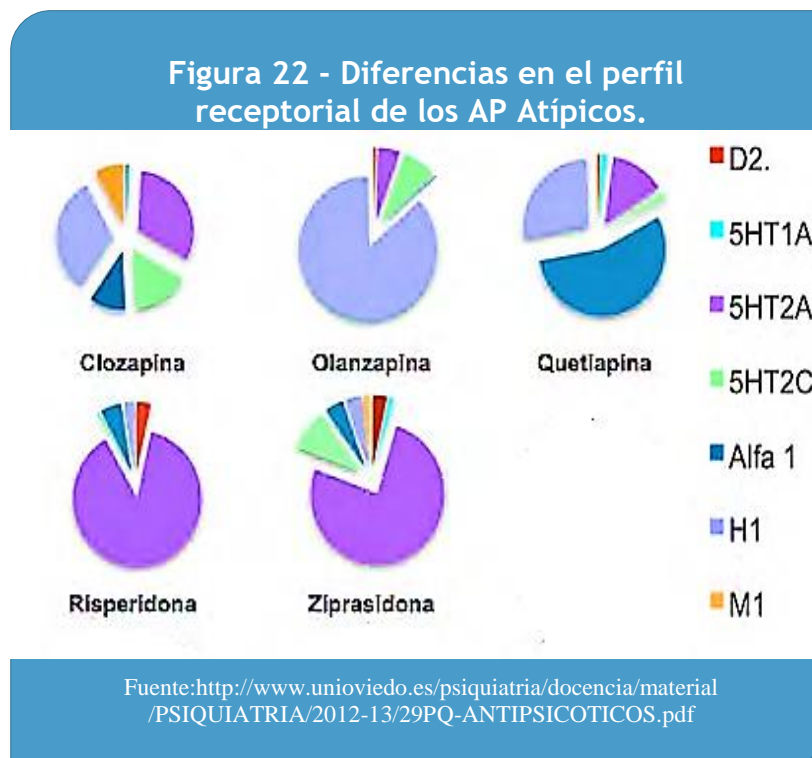


Otra propuesta, derivada igualmente de las investigaciones respecto a la clozapina y sus características, fue la de intentar definir la atipicidad por un perfil receptorial determinado. De la observación de que el efecto antipsicótico de la clozapina, a diferencia de lo que ocurre con los típicos, no parecía estar correlacionado con su capacidad de bloquear el RD2, y que además exhibía una mayor afinidad por otros receptores dopaminérgicos (RD1, RD4) y serotoninérgico (5HT2A, 5HT6, 5HT2C), se postuló que la diferencia entre típicos y atípicos se encontraba en la acción sobre otros receptores. Debido a las relaciones entre serotonina y dopamina en las vías dopaminérgicas cerebrales, los receptores serotoninérgicos han recibido una gran atención por parte de los investigadores, especialmente el receptor 5HT2A. Meltzer, Matsubara y Lee (1989) propusieron que la característica definitiva de los atípicos sería una mayor afinidad por el receptor 5HT2A que por el receptor RD2. Muchos de los antipsicóticos desarrollados después de la clozapina, como la olanzapina (Kapur et al., 1998) o la ziprasidona (Mamo et al., 2004) exhiben, de hecho, como la clozapina, una mayor capacidad para bloquear los receptores 5HT2A que los RD2. Sin embargo algunos estudios, demostraron que algunos antipsicóticos típicos como la loxapina (Kapur et al., 1997) y la clorpromazina (Trichard et al., 1998) presentaban igualmente una alta ocupación 5HT2A y algunos atípicos, como el remoxipride y la sulpirida son muy selectivos por los RD2 y prácticamente no presentan afinidad por los 5HT2A (Seeman, 2002; Natesan et al., 2008). Además, aunque se sugirió que el antagonismo 5HT2A pudiera ser protector contra los SEP con niveles moderados de ocupación RD2 (Schotte et al., 1996), éste mecanismo no habría demostrado ser suficiente ante niveles elevados de bloqueo RD2 (Kapur, 1998; Tauscher et al., 2002)

La posibilidad de que la atipicidad de un fármaco estuviera relacionada con la ratio entre la afinidad por el receptor 5HT2A y la afinidad por el RD2 (Stockmeier et al., 1993) está del mismo modo cuestionada por el hecho de que fármacos sin afinidad por el receptor 5HT2A, como la remoxiprida y la amisulprida, presenten características clínicas de atipicidad (Trichard et al., 1998). Además, la hipótesis abogaba que los fármacos que presentaran mayor ratio de ocupación 5HT2A/D2 provocarían menos efectos adversos extrapiramidales. Sin embargo esto no se ha demostrado en el caso por ejemplo de la risperidona, que, comparada con la quetiapina, presenta una ratio 5HT2A/D2 diez veces mayor aunque se asocia a una mayor incidencia de efectos extrapiramidales (Arnt y Skarsfeldt, 1998). La conclusión es que los diversos atípicos presentan una gran variabilidad en sus perfiles receptoriales, lo que hace difícil la tarea de definir atipicidad a partir de este parámetro. Si comparamos los perfiles

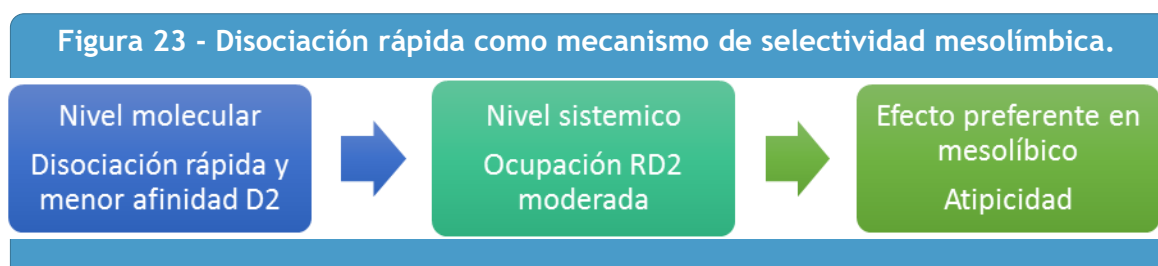
receptoriales de los 5 atípicos empleados en el presente estudio, queda claro la dificultad que genera intentar agruparlos como una única clase (figura 22).

Por otro lado, Seeman, Guan y VanTol (1993) habían observado una elevación de seis veces en la densidad de los RD4 en cerebros de pacientes con Esquizofrenia. Esta observación más el hecho de que la clozapina presentaba una gran afinidad por los RD4, llevaron a la hipótesis de que estos receptores estarían involucrados en la fisiopatología de la Esquizofrenia y podrían ser la clave para la comprensión de la atipicidad antipsicótica. Desafortunadamente, los fármacos desarrollados con afinidad preferencial por este receptor no han logrado demostrar actividad antipsicótica (Truffinet et al., 1999). Además, se ha demostrado que antipsicóticos típicos como la flufenazina y hasta el mismo haloperidol tienen afinidad por el RD4 incluso mayor que la propia clozapina (Srivastava, Nair y Lal, 2009), y que algunos antipsicóticos atípicos, como la quetiapina, tienen afinidad poco relevante por este receptor (Kapur y Remington, 2001). A semejanza de lo que pasa con la clozapina, algunos típicos, como la clorpromazina y la tioridazina presentan una mayor afinidad por el RD4 que la quetiapina (Roth et al., 1995).



Estudios utilizando PET observaron que la ocupación del RD2 en el estriado por fármacos que presentan baja afinidad por este receptor, principalmente clozapina y quetiapina, presenta grandes variaciones, exhibiendo, de modo transitorio, altas tasa de ocupación que bajan hasta niveles muy bajos en un período de 24 horas (Gefvert et al., 1998; Kapur et al., 2000b; Tauscher-Wisniewski et al., 2002). Kapur y Seeman (2000) observaron que la clozapina presentaba una afinidad 100 veces menor que el haloperidol por los RD2. Utilizando las constantes de asociación (k-on) y disociación (k-off), y las concentraciones plasmáticas de los dos fármacos, calcularon que la clozapina se acoplaba y después se separaba del receptor 100 veces, mientras el haloperidol hacia uno solo de estos ciclos. Además, observaron que todos los antipsicóticos, típicos y atípicos, presentan k-on al receptor RD2 semejantes, siendo por lo tanto sin relevancia para las diferencias de afinidad entre los antipsicóticos. A partir de estas observaciones, Kapur y Seeman (2001) propusieron que una rápida disociación del RD2, que resultaría en una baja afinidad por el receptor, sería la característica más relevante de la actividad antipsicótica atípica. Fármacos con rápida disociación serían retirados del receptor por la dopamina endógena con más facilidad, lo que explicaría que los atípicos presenten eficacia antipsicótica, pero con menos efectos extrapiramidales. Esto se debe a que en la vía nigroestriatal el antagonista tendría que competir con cantidades muy altas del agonista endógeno, situación que no ocurre en la corteza cerebral donde la concentración de dopamina es mucho menor. Como consecuencia, una rápida disociación se traduciría en una selectividad de acción mesolímbica, ya que en el estriado la competición con las altas cantidades de dopamina endógena limitaría la acción del fármaco (figura 23).

Estos autores, propusieron además que, considerando los mismos niveles de ocupación D2, un fármaco con rápida disociación, como la clozapina, atenuaría de modo competitivo la transmisión dopaminérgica, mientras que un fármaco de lenta disociación como el haloperidol la suprimiría.. Esta hipótesis iría acorde con las investigaciones que hallaron niveles elevados de prolactina, en las primeras 6 horas después de la última dosis de clozapina, olanzapina o quetiapina, que declinan hasta niveles normales en 12-24 horas ( Turrone et al., 2000).



### 3 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La ocupación de los RD2 sigue como uno de las principales hipótesis que explican el desarrollo de SEP durante un tratamiento con antipsicóticos y consecuentemente el perfil de atipicidad de los atípicos. Mismo Aunque se acepte integralmente la teoría de la disociación rápida, los SEP seguirían relacionados con el grado de ocupación de los RD2, independientemente del fármaco empleado.

Los estudios que han estudiado la relación entre el grado de ocupación RD2 con los SEP, primero observaron los niveles de ocupación receptoral de los fármacos previamente elegidos, para luego relacionar dichos niveles con los SEP.

En el presente estudio se propone un abordaje inverso. Se parte de la identificación de pacientes en tratamiento con monoterapia antipsicótica y del diagnóstico de presencia o no de SEP en estos pacientes, para a continuación e determinar el nivel de ocupación RD2 y establecer si hay relación entre las dos variables, sin considerar el fármaco utilizado por el paciente. Este planteamiento metodológico, inédito hasta donde conocemos, privilegia la relación entre las dos variables principales y ofrece la posibilidad de testar la hipótesis de la relación entre ocupación RD2 y SEP, de modo independiente, sin particularizar tratamientos, generando un sólido argumento para este debate. Un análisis secundario permite observar el desempeño de los antipsicóticos presentes en la muestra respecto a las mismas variables.

## 4 HIPÓTESIS

Las hipótesis de este estudio son:

1. La presencia de SEP se relaciona positivamente con el nivel de ocupación del receptor D2 promovido por el antipsicótico, de modo que los pacientes que desarrollen SEP presentarían niveles de bloqueo RD2 significativamente más elevados que los pacientes sin SEP.
2. Será posible determinar un nivel de ocupación mínimo necesario, o sea un umbral, para el desarrollo de los SEP.

## 5 OBJETIVOS

Este estudio tiene como objetivo principal comparar el grado de ocupación de los RD2 en las regiones estriatales entre pacientes psicóticos en tratamiento con dosis estables de antipsicóticos que desarrollaron SEP y pacientes psicóticos con dosis estables de antipsicóticos que no desarrollaron SEP, para así evaluar la relación entre la ocupación de los RD2 y los SEP, indistintamente del antipsicótico utilizado.

Como objetivos secundarios se estudiará la relación entre el grado de ocupación, la dosis del antipsicótico y los SEP para cada grupo antipsicótico (clozapina, quetiapina, olanzapina, ziprasidona, risperidona, haloperidol).

## 6 MATERIAL Y MÉTODO

### 6.1 MUESTRA

---

En el presente estudio fueron incluidos 81 pacientes que utilizaban dosis estables de antipsicóticos (SDS), es decir, que estaban tomando las mismas dosis del tratamiento antipsicótico como mínimo durante las 6 semanas previas a su inclusión en el estudio. Todos los pacientes estaban en régimen de monoterapia antipsicótica por vía oral, y ninguno de los sujetos utilizaba la vía depot. Los pacientes fueron diagnosticados, siguiendo los criterios del DSM-IV-TR (APA, 2000), de una de las enfermedades incluidas en el capítulo “Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos”. Fueron excluidos del estudio los pacientes con diagnóstico psiquiátrico secundario a enfermedad médica, aquellos con historia de dependencia a sustancias psicoactivas o que hacían uso de fármacos de acción dopaminérgica distintos de los antipsicóticos del estudio, y los pacientes con incapacidad para entender los procedimientos del estudio.

El estudio fue previamente aprobado por el Comité Ético del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado, en presencia de un familiar, antes de iniciar el estudio. Esta investigación fue realizada siguiendo los principios de la declaración de Helsinki de 2000 (World Medical Association, 2001).

### 6.2 PROCEDIMIENTO DE ADQUISICIÓN DE LOS SPECTS

---

Los SPECTS fueron realizados 12 horas después de la última dosis del antipsicótico, utilizando una gammacámara de doble cabezal rotato (GEMS Helix, Haifa, Israel) ajustada con colimador general. El trazador utilizado fue la iodobenzamida marcada con iodo 123 (123I-IBZM), un análogo del raclopride que se ha demostrado útil como trazador de los receptores RD2. Después de realizado el bloqueo de la tiroides con perclorato (8 mg/kg), con

el objetivo de reducir la exposición de la glándula a la radiación, fue administrado lentamente (10 segundos) a cada paciente una inyección intravenosa de 5mCi (185Mbq) de 123I-IBZM (Nycomed—Amersham), diluido con 10 ml de solución salina. La adquisición del SPECT empezaba 90 minutos después de la inyección. Las imágenes fueron obtenidas en tomas de 30 segundos de duración, a cada 6° en una órbita circular de 360°, en una matriz 64x64, con zoom de 1,5. Fueron obtenidas dos secciones en cada uno de los tres planos del espacio (oblicuo, coronal y sagital) en la dirección frontooccipital, cada una con el espesor de dos píxel y cada píxel con extensión final de 4mm. Para la reconstrucción de las imágenes fue utilizada la técnica de retroproyección filtrada con un filtro Butterworth y el método de atenuación de Chang con factor de 0,12 fue aplicado. Mediante el método de la sustracción de imágenes se obtuvo una cuantificación relativa de las tasas de ocupación RD2. Al sustraer a un modelo estandarizado de regiones de interés (ROIs) para la corteza estriada y la corteza occipital la imagen activada, se pudo obtener la ratio entre estriado y occipital (S/O), lo que refleja la proporción entre sitios de acoplamiento específicos y sitios no específicos para 123I-IBZM. El grado de ocupación de los receptores fue calculado como la diferencia entre la ratio de ocupación observada durante el tratamiento antipsicótico ([S/O]b) y los valores basales ([S/O]t) a través de la fórmula:  $\%RO = ([S/O]b - [S/O]t) / [S/O]b$  (Klemm et al., 1996; Tauscher et al., 2002).

En el presente estudio, se utilizó como valores basales ([S/O]b) para el cálculo del %RO las medias de S/O obtenidas en un estudio previamente publicado que evaluó 9 pacientes con Esquizofrenia que no habían recibido tratamiento antipsicótico hasta entonces (Perez et al., 2003).

El análisis de todas las imágenes obtenidas fue realizado por el mismo especialista, sin que éste tuviera conocimiento de los datos del paciente.

### 6.3 EVALUACIÓN CLÍNICA

---

El día de la realización de las pruebas de neuroimagen, todos los pacientes fueron evaluados clínicamente a través de la Escala para Síntomas Positivos y Negativos (PANSS)



(Kay et al., 1987). Los pacientes fueron además explorados respecto a la presencia o no de SEP agudos por pelo menos dos clínicos. Los pacientes que presentaron cualquier síntoma de parkinsonismo, distonia o acatisia y los pacientes que necesitaron tratamiento anticolinérgico durante el período de dosis estable fueron asignados al grupo con SEP.

## 6.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

---

Los datos fueron analizados utilizando el programa de análisis estadístico SPSS (versión 14.0). Fueron calculadas las media y las desviaciones estándar para las variables cuantitativas continuas para la muestra total y para cada grupo de tratamiento. El grupo que presentó SEP y el grupo sin SEP fueron comparados respecto a las variables ocupación RD2, edad, puntuaciones totales en la PANSS y en sus subescalas a través de la prueba t de Student, y respecto a las variables género y uso de cannabis a través de la prueba de chi-cuadrado. Además, se compararon los grupos de tratamiento antipsicótico globalmente y dos a dos, utilizando el análisis de la varianza (ANOVA) y pruebas post-hoc, respectivamente, para las siguientes variables: edad, la ocupación de los RD2 y las puntuaciones en la PANNS total y subescalas. Fueron construidas tablas de contingencia y se realizaron pruebas, de chi-cuadrado y test exacto de Fisher, para comparar los distintos grupos de antipsicóticos según el sexo y SEP, y los grupos del haloperidol y de la risperidona según SEP. En cada grupo de tratamiento se evaluó por un lado, la correlación entre la dosis y la ocupación RD2, a través del coeficiente de correlación de Spearman. Por otro, se aplicó la prueba de Mann-Whitney para evaluar la relación entre SEP con la ocupación RD2, la dosis del antipsicótico y la edad. El cálculo del tamaño de la muestra se realizó considerándose como significativa una diferencia entre las medias de ocupación RD2 de los pacientes con y sin SEP de un 20%, un error de tipo I de hasta un 5% y un error de tipo 2 de hasta un 20%. En todas las pruebas estadísticas  $p$  fue considerado como significativo el nivel 0,05.

## 7 RESULTADOS

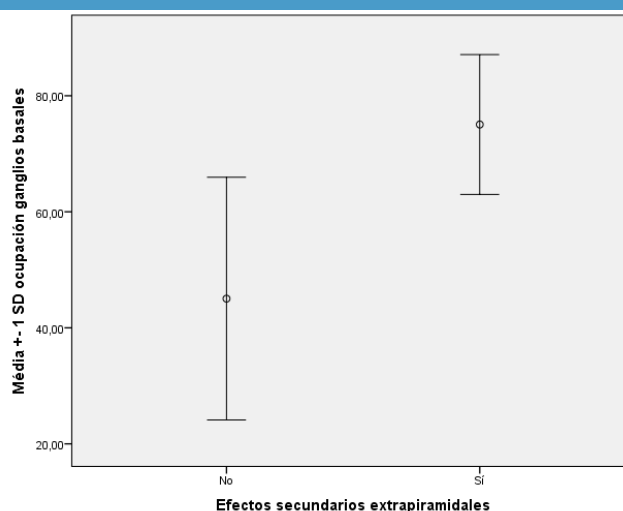
En la tabla 6 se describen las características demográficas de los diferentes grupos de tratamiento. Fueron incluidos 52 pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia y 29 pacientes con diagnóstico de trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo o trastorno psicótico agudo.

**Tabla 6 - Características demográficas de los grupos de tratamiento.**

| <b>ANTIPSICÓTICO</b> | <b>N</b> | <b>HOMBRE/MUJER</b> | <b>EDAD media ±SD (rango)</b> | <b>Dosis media±SD</b> |
|----------------------|----------|---------------------|-------------------------------|-----------------------|
| <b>HALOPERIDOL</b>   | 19       | 12/7                | 31,5±9,4(19-54)               | 12,1±6,9              |
| <b>OLANZAPINA</b>    | 12       | 7/5                 | 25,9±6,1(20-42)               | 17,1±10,1             |
| <b>RISPERIDONA</b>   | 17       | 11/6                | 26,7±9,0(18-47)               | 4,0±1,9               |
| <b>QUETIAPINA</b>    | 9        | 3/6                 | 29,6±9,5(19-48)               | 625,0±436,7           |
| <b>CLOZAPINA</b>     | 8        | 4/4                 | 28,6±3,0(25-33)               | 255,0±177,1           |
| <b>ZIPRASIDONA</b>   | 16       | 10/6                | 28,2±5,7(19-40)               | 102,5±20,5            |
| <b>TOTAL</b>         | 81       | 47/34               | 28,3±7,9(18-54)               |                       |

Fue encontrada una diferencia estadísticamente significativa entre el grado de ocupación de los RD2 estriatales entre el grupo de pacientes que presentaba SEP y el grupo sin SEP, en el día de la realización del SPECT (figura 24).

**Figura 24 - Medias de ocupación RD2 en los grupos con y sin SEP.**



Además, los dos grupos presentaron diferencias significativa en los puntuaciones de la subescala para síntomas negativos de la PANSS. Mientras el grupo sin SEP presentó media de ocupación RD2 de 45,0% ( $\pm 20,4$ ), en el grupo que presentaba SEP se observó media de ocupación RD2 de 75,1% ( $\pm 11,9$ );  $p < 0,001$ ). No se observaron diferencias significativas entre los grupos respecto a la edad, puntuaciones totales de la PANSS y puntuaciones de las subescalas para síntomas positivos y psicopatología general (tabla 7).

**Tabla 7 - Comparación de los grupos con y sin SEP respect a edad, puntuaciones totales de la PANSS, puntuaciones de las subescalas.**

| <i>Variables</i>             | <i>SEP<sup>1</sup> (n=38)</i> | <i>Non-SEP<sup>1</sup> (n=43)</i> | <b>P</b> |
|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|----------|
| Ocupación RD2 (%)            | 75,1% ( $\pm 11,9$ )          | 45,0% ( $\pm 20,4$ )              | <0,001   |
| Age (years)                  | 29.3 $\pm$ 8.7                | 27.9 $\pm$ 7.3                    | 0.419    |
| PANSS total                  | 57.2 $\pm$ 15.7               | 51.2 $\pm$ 16.8                   | 0.130    |
| PANSS positivae              | 11.9 $\pm$ 4.8                | 12.1 $\pm$ 6.2                    | 0.860    |
| PANSS negativa               | 17.7 $\pm$ 6.1                | 13.9 $\pm$ 6.0                    | 0.017    |
| PANSS psicopatología general | 27.7 $\pm$ 7.6                | 24.9 $\pm$ 7.2                    | 0.126    |

T-test.

<sup>1</sup>SEP: Síntomas extrapiramidales.

Valores expresados en medias  $\pm$  SD

Tampoco hubo diferencia respecto a la distribución en cuanto al género o al uso de cannabis. No se observaron diferencias en la ocupación RD2 o en la frecuencia de los SEP entre hombres y mujeres (figuras 25 y 26). Tampoco hubo influencia del uso de cannabis en los grados de ocupación RD2 o en la frecuencia de SEP (figuras 27 e 28). No fue posible establecer un valor de ocupación RD2 límite para el desarrollo de los SEP.

Figura 25 - Ocupación de los RD2 según el género.

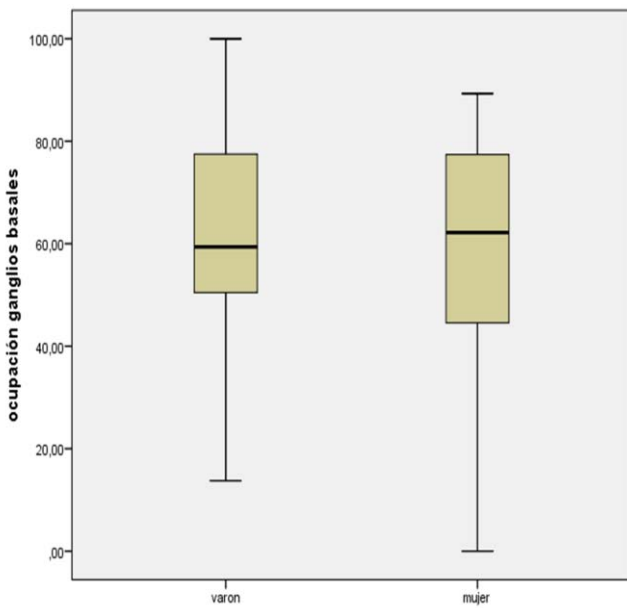


Figura 26 - Frecuencia de SEP según el género (n).

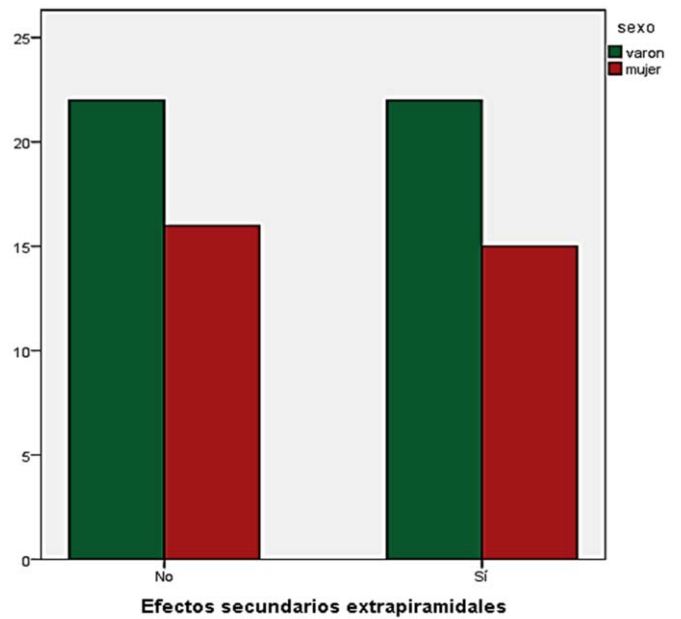


Figura 27 - Ocupación RD2 según el uso de cannabis.

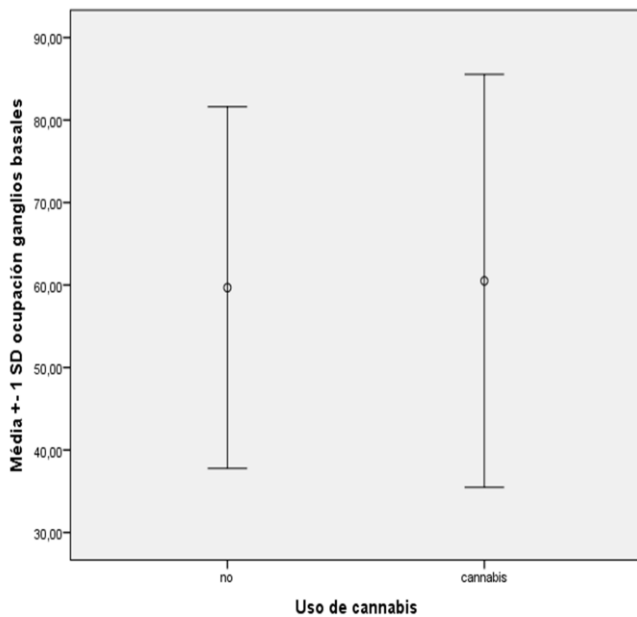
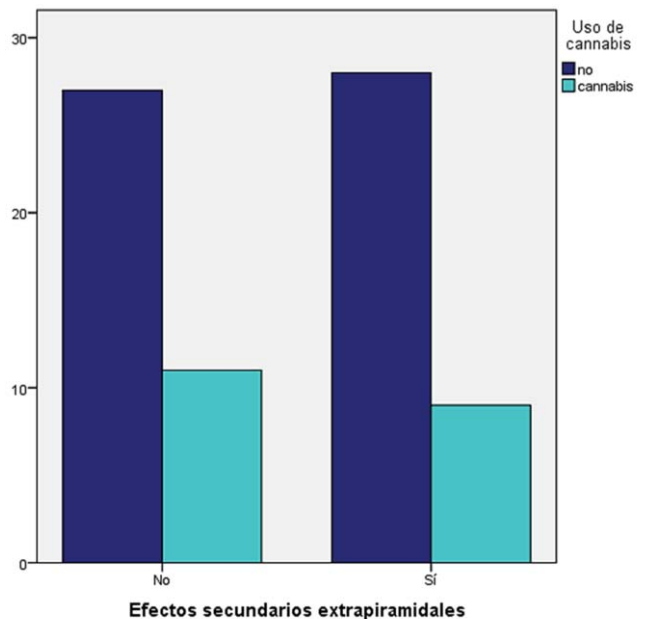
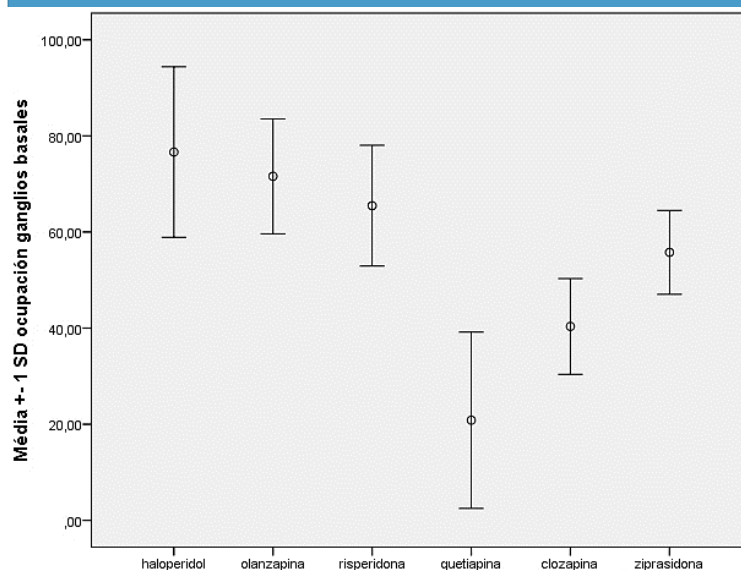


Figura 28 - Frecuencia de SEP según el uso de cannabis (n).



Cuando los sujetos fueron agrupados según el antipsicótico en tratamiento, los niveles más elevados de ocupación RD2 estriatal fueron observados en los grupos que utilizaban haloperidol, risperidona y olanzapina. En la figura 23 se muestran las medias de ocupación RD2 observadas para los distintos grupos de tratamiento antipsicótico. En las pruebas post-hoc, utilizando las comparaciones múltiples de Scheffé, fueron observadas diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de haloperidol y los grupos de clozapina ( $I-J=36.3; p<0.001$ ), quetiapina ( $I-J=55.8; p<0.001$ ) y ziprasidona ( $I-J=20.87; p=0.005$ ). Sin embargo no fueron encontradas diferencias entre los grupos de pacientes con risperidona y olanzapina, al compararlos con el grupo de haloperidol. Entre los grupos en tratamiento con SGA, los pacientes tomando quetiapina presentaron niveles de ocupación RD2 significativamente inferiores a los observados en los grupos en tratamiento con risperidona ( $I-J=-42.88; p<0.001$ ), olanzapina ( $I-J=-50.76; p<0.001$ ) y ziprasidona ( $I-J=-34.93; p<0.001$ ); pero comparables a los pacientes en tratamiento con clozapina. Por otro lado, el grupo de clozapina presentó niveles de ocupación RD2 inferiores a los grupos risperidona ( $I-J=-23.4; p=0.018$ ) y olanzapina ( $I-J=-31.2; p<0.001$ ) pero comparables al grupo de ziprasidona. No fueron observadas diferencias significativas en los niveles de bloqueo de los RD2 estriales entre los grupos en tratamiento con risperidona, olanzapina y ziprasidona.

**Figura 25 - Medias de ocupación RD2 según el grupo antipsicótico.**



En la tabla 8 se muestran las comparaciones entre los diferentes antipsicóticos en relación a ocupación RD2, frecuencia de los SEP, PANSS-P, PANSS-N, PANSS-PG y puntuación total de la PANSS y la figura 23 muestra, en porcentaje, la frecuencia de SEP en cada grupo de antipsicótico. El grupo del haloperidol presentó de forma significativa más SEP que el grupo de los atípicos (test exacto de Fisher;  $p < 0,001$ ). Entre los distintos grupos de tratamiento con antipsicóticos atípicos, solamente el grupo de la risperidona presentó frecuencia de SEP comparable al grupo del haloperidol (test exacto de Fisher;  $p = 0,370$ ). Todos los pacientes de la muestra que presentaron ocupación RD2 igual o superior al 75% presentaban SEP en el día del SPECT, a excepción de dos sujetos, ambos en tratamiento con olanzapina.

**Tabla 8 - Comparación entre las tasas de ocupación RD2 y valores de la PANSS (total y subescalas) de los grupos de antipsicóticos (media $\pm$ SD).**

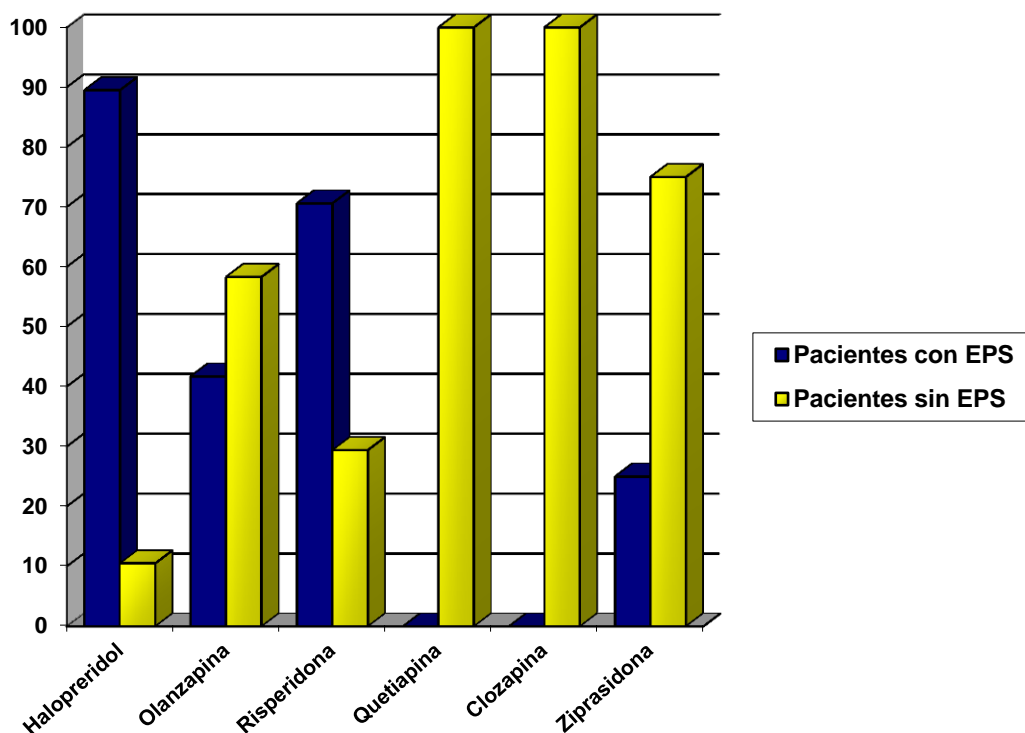
|                    | Ocupación RD2   | SEP/ No SEP | PANSS-P        | PANSS-N        | PANSS-PG       | PANSS-<br>Total |
|--------------------|-----------------|-------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| <b>Haloperidol</b> | 76.6 $\pm$ 17.7 | 17/2        | 12.4 $\pm$ 5.7 | 19.1 $\pm$ 6.5 | 30.4 $\pm$ 7.9 | 61.9 $\pm$ 15.1 |
| <b>Olanzapina</b>  | 71.6 $\pm$ 11.9 | 5/7         | 11.6 $\pm$ 5.2 | 16.9 $\pm$ 8.0 | 27.6 $\pm$ 7.7 | 55.6 $\pm$ 20.2 |
| <b>Risperidona</b> | 63.7 $\pm$ 15.2 | 12/5        | 10.6 $\pm$ 3.3 | 14.4 $\pm$ 5.9 | 23.4 $\pm$ 5.9 | 48.5 $\pm$ 12.9 |
| <b>Quetiapina</b>  | 20.8 $\pm$ 14.0 | 0/9         | 11.6 $\pm$ 4.0 | 13.4 $\pm$ 5.7 | 25.1 $\pm$ 6.9 | 51.3 $\pm$ 13.5 |
| <b>Clozapina</b>   | 40.4 $\pm$ 10.0 | 0/8         | 7.8 $\pm$ 1.2  | 9.7 $\pm$ 2.3  | 18.3 $\pm$ 2.9 | 35.7 $\pm$ 5.9  |
| <b>Ziprasidona</b> | 59.3 $\pm$ 8.7  | 4/12        | 14.6 $\pm$ 7.6 | 15.4 $\pm$ 6.1 | 26.1 $\pm$ 7.4 | 56.1 $\pm$ 18.3 |
| <b>F; p</b>        | 23.5; <0.01     | 38/43*      | 1.3; 0.28      | 2.0; 0.09      | 2.6; 0.04      | 2.3; 0.06       |

Medias  $\pm$  SD excepto para frecuencia de SEP.

ANOVA de un factor. F: distribución F.

\*Totales

Figura 26 - Frecuencia de SEP según los grupos de antipsicótico (%).



Se observó una relación entre la ocupación RD2 y la aparición de los SEP en los grupos del haloperidol y de la risperidona, pero no en los grupos de la olanzapina y de la ziprasidona (tabla 9). Sólo en el grupo de la olanzapina se observó una relación entre la dosis del antipsicótico y la aparición de los SEP (tabla 10). Respecto a la edad, se halló una relación positiva con la aparición de los SEP solamente para el grupo de la ziprasidona, hecho no observado para el resto de antipsicóticos (tabla 11). La prueba de Mann-Whitney para evaluar estas relaciones no fue realizada para los grupos de la quetiapina y de la clozapina debido a que ninguno de los pacientes en estos grupos de tratamiento presentaba SEP en el día del SPECT.

Tabla 9 - Relación ocupación RD2 -SEP.

|                          | <b>Haloperidol</b> | <b>Olanzapina</b> | <b>Risperidona</b> | <b>Ziprasidona</b> |
|--------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| <i>U de Mann-Whitney</i> | <0,1               | 6,0               | 6,0                | 12,5               |
| <i>p</i>                 | 0,012              | 0,149             | 0,040              | 0,170              |

Tabla 10 - Relación de la dosis del antipsicótico con los SEP.

|                   | <b>Haloperidol</b> | <b>Olanzapina</b> | <b>Risperidona</b> | <b>Ziprasidona</b> |
|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| U de Mann-Whitney | 7,0                | 5,0               | 13,0               | 18,0               |
| <i>p</i>          | 0,234              | 0,048             | 0,280              | 0,521              |

Tabla 11 - Relación de la edad con los SEP.

|                   | <b>Haloperidol</b> | <b>Olanzapina</b> | <b>Risperidona</b> | <b>Ziprasidona</b> |
|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| U de Mann-Whitney | 13,5               | 15,0              | 15,5               | 6,5                |
| <i>p</i>          | 0,665              | 0,755             | 0,412              | 0,030              |

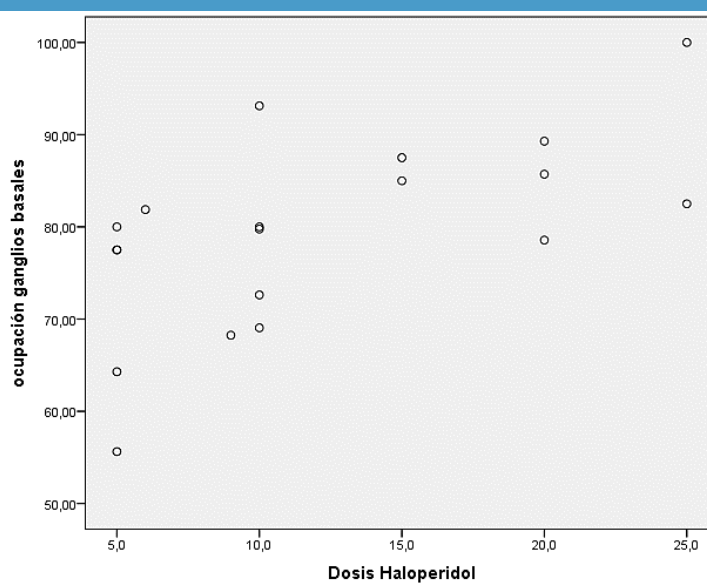


Además, en el grupo del haloperidol se observó una correlación positiva entre la ocupación RD2 y las dosis (tabla 12 e figura 30).

**Tabla 12 - Correlación de la dosis del antipsicótico y la ocupación RD2.**

| Antipsicótico | Rho de Spearman | p     |
|---------------|-----------------|-------|
| Haloperidol   | 0,657           | <0,01 |
| Olanzapina    | 0,392           | 0,213 |
| Risperidona   | 0,222           | 0,432 |
| Quetiapina    | 0,056           | 0,901 |
| Clozapina     | 0,667           | 0,223 |
| Ziprasidona   | 0,082           | 0,761 |

**Figura 27 - Dosis del haloperidol y ocupación RD2.**



## 8 DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró que los pacientes, en tratamiento con diversos antipsicóticos, que desarrollaron SEP presentaban unos niveles medios de ocupación de los RD2 significativamente más elevados, que aquellos que no desarrollaron SEP. A pesar de que no fue posible encontrar un valor límite definitivo para la aparición de los SEP, en la muestra observada los niveles de ocupación RD2 en el grupo con SEP estaban de acuerdo con estudios anteriores que sugieren un umbral de bloqueo RD2, alrededor de un 75%, con un mayor riesgo asociado de SEP, independientemente del antipsicótico utilizado (Pilowsky et al., 1993; Farde et al., 1995; Kapur et al., 1999; Uchida et al., 2011). Estos resultados cuestionarían el actual modelo de clasificación de los antipsicóticos en típicos o atípicos. De hecho, cuando se observó la muestra según el tratamiento utilizado, los pacientes en tratamiento con haloperidol, olanzapina y risperidona presentaron, como era de esperar, los niveles más elevados de ocupación RD2. Sin embargo la relación entre la ocupación receptorial y la presencia de SEP solamente pudo ser demostrado en los grupos tratados con haloperidol y risperidona.

Los grados de ocupación observados en cada grupo de tratamiento estaban de acuerdo con resultados previamente publicados que observaron pacientes en tratamiento con dosis clínicamente eficaces de haloperidol (Kapur et al., 2000a), risperidona (Dresel et al., 1998), olanzapina (Raedler et al., 1999), ziprasidona (Corripio et al., 2005), clozapina (Tauscher et al., 1999) y quetiapina (Stephenson et al., 2000). Aunque en los pacientes tratados con clozapina o quetiapina el grado máximo de ocupación RD2 observado fue del 41,64%, no se observaron diferencias respecto a los otros grupos de tratamiento, respecto a la respuesta clínica, lo que es consistente con la idea de que los SEP, pero no siempre los efectos clínicos, se relacionan con elevadas tasas de bloqueo de los RD2 en las regiones estriatales (Stone et al., 2009).

En la muestra utilizada en este estudio fueron observados algunos casos aislados en que, con tasas bajas de ocupación RD2 (por debajo del 60%), fue detectada la presencia de SEP, lo que es un hallazgo difícil de interpretar. Algunos autores hablan de una posible vulnerabilidad para presentar SEP de pacientes con síntomas afectivos (Gao et al., 2008), sin embargo no hay datos que sugieran que las relación entre la ocupación RD2 y los SEP en los

pacientes con trastornos afectivos sean distintas de aquellas observadas en los pacientes con trastornos psicóticos (Attarbaschi et al., 2007). Por otro lado, algunas investigaciones apuntan sobre la posibilidad de que algunos pacientes presenten alteraciones motoras espontáneas, como un parkinsonismo espontáneo, que puedan manifestarse como parte de una neurodisfunción intrínseca a la fisiopatología de la Esquizofrenia, lo que podría pasar hasta en un 17% de los pacientes (Chatterjee et al., 1995; Honer, Kopala y Rabinowitz, 2005; Pappa y Dazzan, 2009). Esta mayor susceptibilidad idiosincrática de algunos pacientes para presentar SEP, podría ser la explicación del porqué algunos pacientes de la muestra presentaron SEP con niveles de ocupación RD2 menores a los habituales.

Solamente dos pacientes con grado de ocupación RD2 igual o superior al 75% no presentan SEP. Ambos estaban en tratamiento con olanzapina. Algunos autores han sugerido que fármacos que presentan una elevada relación entre la ocupación de los receptores de serotonina 5HT<sub>2A</sub> y la ocupación RD2 provocarían menos SEP (Meltzer et al., 1989). De hecho algunos antipsicóticos atípicos parecen producir elevadas tasas de ocupación 5HT<sub>2A</sub> incluso con dosis bajas, como es el caso de la risperidona y de la ziprasidona que presentan una relación 5HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub> más elevada que la olanzapina (Arnt and Skarsfeldt, 1998; Kapur et al., 1999). Sin embargo en la presente muestra no fueron encontrados pacientes en tratamiento con risperidona o ziprasidona libres de SEP y con ocupación RD2 por encima del 75% y por lo tanto la ratio 5HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub> no explica lo observado en estos dos pacientes. Además otros resultados han sugerido que en niveles de ocupación RD2 por encima de 60% el antagonismo 5HT<sub>2A</sub> no parece ser un factor de protección contra los SEP (Knable et al., 1997). La teoría de la disociación rápida del RD2 (Kapur and Seeman, 2001) y la actividad anticolinérgica de la olanzapina (Kapur, 2003) parecen ofrecer una mejor explicación para este hallazgo. Los fármacos que presentan una constante de disociación rápida (k-off) del RD2 pueden ser desplazados más fácilmente del receptor, por la dopamina endógena, y las regiones estriatales presentan una concentración de dopamina más elevada que las regiones corticales. Una constante de asociación (k-on) semejante para todos los antipsicóticos, resultaría en una menor afinidad por el receptor, principalmente en el estriado (Seeman, 2002). Así, un antipsicótico con rápida disociación como la olanzapina, que parece presentar una mayor afinidad por los RD2 que la clozapina y la quetiapina pero por debajo de lo que presentan risperidona y ziprasidona (Divac et al., 2014), puede producir grados de ocupación RD2 variables a lo largo del tiempo, particularmente en el estriado donde la competición con la dopamina endógena es más intensa y de ese modo provocar menos SEP. Por ejemplo en los

dos pacientes que presentan niveles elevados de ocupación a las 12 horas, tras la última dosis, es posible que la constante de disociación rápida, del antipsicótico en curso, permita que estos niveles no sean necesariamente estables y disminuyan una vez que se reduzcan los niveles plasmáticos con el paso de las horas; fenómeno bien documentado para la quetiapina (Kapur et al., 2000b) y para la clozapina (Jones et al., 2000), pero hasta la fecha todavía no investigado para la olanzapina. Además, la olanzapina presenta una actividad anticolinérgica más elevada que la risperidona y la ziprasidona (Kapur, 2003), lo que podría compensar la hiperactividad colinérgica que resulta del bloqueo de los RD2 (Dewey et al., 1993; Lester, Rogers y Blaha, 2010) y así reducir los SEP.

Tal como anteriormente habían señalado otros estudios con el haloperidol (Farde et al., 1992; Kasper et al., 1998; Tauscher et al., 1999) y con la risperidona (Dresel et al., 1998; Kasper et al., 1998; Catafau et al., 2006), en el presente estudio fue encontrada una relación entre el grado de ocupación RD2 y la aparición de los SEP para los dos fármacos. Por otro lado, en los grupos con olanzapina y con ziprasidona no fue posible observar dicha relación. Estudios anteriores con la olanzapina habían encontrado resultados semejantes (Raedler et al., 1999; Kessler et al., 2005), sin embargo los casos atípicos comentados anteriormente fueron decisivos para los presentes resultados obtenidos en el grupo con la olanzapina. Por otro lado, para la ziprasidona los resultados publicados hasta la fecha son contradictorios. Corripio et al. (2005) relataron una relación entre la ocupación RD2 y los SEP, pero un estudio previo de Mamo et al. (2004) no habían encontrado dicha relación. Una posible explicación para estos resultados aparentemente contradictorios podría estar en los distintos rangos de dosis empleadas. Mientras en el estudio de Corripio et al. los pacientes fueron tratados con dosis diarias de ziprasidona entre 80 y 120mg, en el estudio de Mamo et al. las dosis utilizadas fueron de 40 y 160mg al día. En el presente fueron detectados SEP en pocos pacientes en el grupo de la ziprasidona, posiblemente debido a las bajas dosis empleadas en muchos de los sujetos, lo que puede haber influenciado en el resultado observado.

Es interesante destacar que el grupo que había desarrollado SEP presentaba puntuaciones significativamente más elevadas en la subescala para síntomas negativos de la PANSS que el grupo que no había desarrollado SEP. Una hipoactividad en la vía dopaminérgica mesocortical parece estar directamente involucrada en la aparición de los síntomas negativos. Además, ha sido demostrado que la densidad de los RD2 puede ser hasta 25 veces más baja en las estructuras extraestriales que en las regiones del estriado (Xiberas et al., 2001) y diversos estudios han señalado una ocupación RD2 más elevada en el

extraestriado que en el estriado provocada por los distintos antipsicóticos (Pilowsky y Mulligan., 1997; Bigliani et al., 2000; Kessler et al., 2005). Por todo ello se puede deducir que los antipsicóticos que provocan elevados niveles de ocupación RD2, en el estriado, pueden provocar niveles de bloqueo todavía más elevados en el extraestriado y consecuentemente disminuir la actividad dopaminérgica en la vía mesocortical; induciendo o empeorando los síntomas negativos, lo que podría explicar el presente hallazgo. Sin embargo, algunos autores argumentan que la densidad de los RD2 en la vía mesocortical es muy baja y que los síntomas negativos relacionados con la hipoactividad mesocortical estarían realmente mediados por los RD1 (Abi-Dargham and Moore, 2003, Abi-Dargham et al., 2012). En este caso, la acción de antagonismo del RD2 en la vía mesocortical no sería suficiente para explicar la mayor prevalencia de síntomas negativos entre los pacientes con SEP. Por otra parte, el bloqueo de los RD2 en la vía mesolímbica ha sido asociado con la eficacia antipsicótica frente a los síntomas positivos. Pero la vía mesolímbica es igualmente la responsable de los mecanismos de recompensa cerebrales y una disminución en la transmisión mesolímbica, como consecuencia del bloqueo de los RD2 por los antipsicóticos, podría resultar en síntomas como apatía, anhedonia, disminución de la actividad social, pérdida de la iniciativa y del interés (Salamone et al., 2012; Stahl, 2013). Algunos ítems de la subescala de síntomas negativos de la PANSS, como “retracción emocional” (N2), “retracción social/apatía pasiva” (N4) y “falta de espontaneidad y fluidez de la conversación” (N6) podrían tener sus puntuaciones aumentadas debido a la disminución de la transmisión dopaminérgica mesolímbica, con el consecuente impacto en los mecanismos de la recompensa cerebral, lo que alternativamente podría explicar los presentes resultados. A pesar de que la técnica de neuroimagen utilizada en el presente estudio no permite la observación de la ocupación RD2 extraestriatal, la diferencia observada solamente en las puntuaciones de la PANSS negativa pero no en las otras subescalas de la PANSS, sugiere una excesiva ocupación, de los RD2 en la vía mesolímbica, más allá de lo necesario para la respuesta clínica. Estudios posteriores con trazadores más sensibles deberán clarificar esta cuestión.

Otro hallazgo de interés es que solamente en el grupo tratado con la ziprasidona fue observada una relación entre la edad y los SEP. La edad ha sido sugerida como uno de los factores de riesgo para el desarrollo de los SEP, principalmente el parkinsonismo (Thanvi y Treadwell, 2009, López-Sendón, Mena y de Yébenes, 2012). Además, una disminución en la densidad de los RD2 negativamente correlacionada con la edad ha sido descrita y sugerida como una de las explicaciones para la mayor frecuencia de SEP entre los ancianos

(Pohjalainen et al., 1998; Volkow et al., 1998). Sin embargo, como en el presente estudio fue empleada una muestra de pacientes con una franja de edad muy homogénea, es posible que dicho hallazgo fuera efecto del tamaño limitado de la muestra, una vez que no se pudo observar la misma relación para los otros grupos de tratamiento y que tampoco hubo diferencias respecto a consumo de tóxicos o enfermedades médicas entre los grupos.

El presente estudio presenta diversas limitaciones. Todos los pacientes presentaban un diagnóstico incluido en el capítulo “Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos” del DSM-IV-TR (APA, 2002), pero estaban en distintos estadios de evolución de su enfermedad. Aquellos con diagnóstico de Esquizofrenia o de trastorno esquizoafectivo presentaban un tiempo de evolución más largo y por lo tanto en general habían estado en tratamiento antipsicótico durante más tiempo, lo que teóricamente puede resultar en fenómenos de up-regulation de los receptores dopaminérgicos (Tamminga y Lahti, 2001) Las dosis de los fármacos no fueron estandarizadas porque los sujetos fueron reclutados aleatoriamente a partir de una población de pacientes tratados en un servicio de Psiquiatría de un hospital general y por lo tanto ningún cambio fue efectuado en sus regímenes de tratamiento. De todos modos la muestra es representativa de la población habitual de un Servicio de Psiquiatría y el número total de pacientes fue robusto y adecuado para la comparación, de la ocupación RD2 entre los grupos, con y sin SEP, que constituye el objetivo principal del estudio. Para la comparación entre los grupos de tratamiento antipsicótico el número de pacientes en cada grupo fue pequeño. A pesar de que los resultados obtenidos para los objetivos secundarios se han mostrado compatibles con otros estudios anteriores, estos deben ser interpretados con cautela y necesitarían confirmación con muestras más numerosas. La medición de los niveles plasmáticos de los fármacos no fue realizada, por lo que la adhesión al tratamiento por parte de los pacientes, particularmente los que no presentaron SEP, no pudo ser garantizada, lo que puede generar cuestiones respecto a los resultados encontrados en el análisis de la relación entre dosis y ocupación RD2. Sin embargo esa limitación no afectaría a los resultados respecto a la relación entre ocupación RD2 y SEP que es el objetivo principal del estudio.

Creemos que este trabajo consolida estudios previos sobre la relación entre los SEP y la ocupación RD2. En este sentido y teniendo como objetivo la aplicabilidad clínica de estos resultados, se sugiere la necesidad de reclasificar a los antipsicóticos en categorías según su potencial inductor de SEP, especificando umbral de dosis ya que para la mayoría de los antipsicóticos la aparición de SEP parece ser dosis dependiente.

## 9 CONCLUSIONES

En el presente estudio, el grupo de pacientes que desarrolló SEP presentó niveles de ocupación RD2 significativamente más elevados que el grupo libre de SEP con un umbral de ocupación para la aparición de EPS similar al de otros estudios, lo que apunta para una fuerte relación entre la presencia de SEP y el grado de ocupación RD2 sin que otras variables, como el antipsicótico utilizado, puedan afectar esta relación de modo relevante. No hubo diferencias entre el haloperidol, la risperidona y la olanzapina respecto a los grados de ocupación RD2, ni entre haloperidol e risperidona respecto a la frecuencia de SEP. Estos hallazgos refuerzan la idea de que la actual clasificación de los antipsicóticos entre típicos y atípicos no es la más adecuada frente a las características clínico-farmacológicas de estas sustancias.

## 10 ESTUDIOS FUTUROS

Aunque en los últimos años han escaseado los estudios de ocupación RD2 en la tipificación terapéutica y de tolerancia de los antipsicóticos, estos han aportado importante información para el uso clínico de los mismos como la elevación del riesgo para el desarrollo de SEP a partir de una determinada franja de ocupación y la posible relación dosis-aparición de SEP para algunos de los antipsicóticos atípicos estudiados. Sin embargo dadas las limitaciones de las diferentes investigaciones, incluso del presente estudio, quedan todavía diversas cuestiones por responder, como la idiosincrasia de algunos pacientes para presentar EPS con bajas tasas de ocupación RD2 y otros para no presentar EPS a pesar de elevados niveles de ocupación, el establecimiento de un umbral terapéutico para los diferentes antipsicóticos atípicos, el impacto del agonismo parcial en los niveles de ocupación dopaminérgica necesarios para respuesta terapéutica y surgimiento de efectos adversos y la intrigante posibilidad de eficacia terapéutica antipsicótica con un bloqueo intermitente de los RD2. Estas cuestiones demuestran que el papel del sistema dopaminérgico en la fisiopatología de los trastornos psicóticos y en el mecanismo de acción de los antipsicóticos está todavía lejos de ser totalmente dilucidado y que son necesarios estudios futuros con muestras amplias de pacientes, que puedan permitir observar diferencias de acuerdo con el tiempo de evolución de la enfermedad y que puedan incluir fármacos con perfil de agonismo parcial de los RD2. Además sería interesante ampliar los escasos estudios en población específicas, como pacientes resistentes al tratamiento y grupos de pacientes sin diagnóstico de psicosis en tratamiento con antipsicóticos.



# BIBLIOGRAFÍA

## A

1. Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J, Baldwin RM, Seibyl JP, Bowers M, van Dyck CH, Charney DS, Innis RB, Laruelle M. Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am J Psychiatry*. 1998;155(6):761-7.
2. Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS, Weiss R, Cooper TB, Mann JJ, Van Heertum RL, Gorman JM, Laruelle M. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(14):8104-9.
3. Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, Gil R, Martinez D, Huang Y, Hwang DR, Keilp J, Kochan L, Van Heertum R, Gorman JM, Laruelle M. Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci*. 2002;22(9):3708-19.
4. Abi-Dargham A, Moore H. Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia. *Neuroscientist* 2003;9(5):404-16.
5. Abi-Dargham A, van de Giessen E, Slifstein M, Kegeles LS, Laruelle M. Baseline and amphetamine-stimulated dopamine activity are related in drug-naïve schizophrenic subjects. *Biol Psychiatry*. 2009;65(12):1091-3.
6. Abi-Dargham A, Xu X, Thompson JL, Gil R, Kegeles LS, Urban N, Narendran R, Hwang DR, Laruelle M, Slifstein M. Increased prefrontal cortical D<sub>1</sub> receptors in drug naive patients with schizophrenia: a PET study with [<sup>11</sup>C]NNC112. *J Psychopharmacol*. 2012;26(6):794-805.
7. Addonizio G and Alexopoulos GS. Drug-induced dystonia in young and elderly patients. *Am J Psychiatry* 1988; 145:869-71.
8. Agid O, Mamo D, Ginovart N, Vitcu I, Wilson AA, Zipursky RB, Kapur S. Striatal vs extrastriatal dopamine D2 receptors in antipsychotic response--a double-blind PET study in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(6):1209-15.
9. Aguilar EJ, Keshavan MS, Martinez-Quiles MD, Hernandez J, Gomez-Beneyto M, Schooler NR. Predictors of acute dystonia in first-episode psychotic patients. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1819-21.
10. Aleman A, Kahn RS, Selten JP. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jun;60(6):565-71.

11. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993;329(3):162-7.
12. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual Of Mental Disorders*. 4ed.,Text Revision. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
13. American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia*. 2ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2004.
14. American Psychiatric Association. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. 5ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
15. Anand A, Verhoeff P, Seneca N, Zoghbi SS, Seibyl JP, Charney DS, Innis RB. Brain SPECT imaging of amphetamine-induced dopamine release in euthymic bipolar disorder patients. *Am J Psychiatry*. 2000;157(7):1108-14.
16. Andreasen NC. Brain imaging: applications in psychiatry. *Science*. 1988;239(4846):1381-8.
17. Angrist BM, Gershon S. The phenomenology of experimentally induced amphetamine psychosis--preliminary observations. *Biol Psychiatry*. 1970;2(2):95-107.
18. Arakawa R, Ichimiya T, Ito H, Takano A, Okumura M, Takahashi H, Takano H, Yasuno F, Kato M, Okubo Y, Suhara T. Increase in thalamic binding of [(11)C]PE2I in patients with schizophrenia: a positron emission tomography study of dopamine transporter. *J Psychiatr Res*. 2009;43(15):1219-23.
19. Arnedo J, Svrakic DM, Del Val C, Romero-Zaliz R, Hernández-Cuervo H; Molecular Genetics of Schizophrenia Consortium, Fanous AH, Pato MT, Pato CN, de Erausquin GA, Cloninger CR, Zwir I. Uncovering the hidden risk architecture of the schizophrenias: confirmation in three independent genome-wide association studies. *Am J Psychiatry*. 2015;172(2):139-53.
20. Arnt J, Skarsfeldt T. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology* 1998;18:63-101.
21. Aston J, Rechsteiner E, Bull N, Borgwardt S, Gschwandtner U, Riecher-Rössler A. Hyperprolactinaemia in early psychosis-not only due to antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(7):1342-4.
22. Attarbaschi T, Sacher J, Geiss-Granadia T, Klein N, Mossaheb N, Lanzenberger R, Asenbaum S, Dudczak R, Kasper S, Tauscher J. Striatal D(2) receptor occupancy in bipolar patients treated with olanzapine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17(2):102-7.

**B**

23. Bahena-Trujillo R, Flores G, Arias-Montaña JA . Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Rev Biomed.* 2000; 11:39-60.
24. Balhara YP, Verma R. Schizophrenia and suicide. *East Asian Arch Psychiatry.* 2012;22(3):126-33
25. Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007;3(4):495-500.
26. Barnes TRE, Spence SA. Movement disorders associated with antipsychotic drugs: clinical and biological implications. In: Reveley MA, Deakin JFW, editors. *The Psychopharmacology of schizophrenia.* 1ed. London: Arnold; 2000. p. 178-210.
27. Bares CT, Arrieta MDE. Psicofarmacología: Una aproximación histórica. *Anales de psicología.* 2005;21( 2):199-212.
28. Baumeister AA, Francis JL. Historical development of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *J Hist Neurosci.* 2002;11(3):265-77.
29. Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev.* 2011;63(1):182-217.
30. Beaulieu JM, Espinoza S, Gainetdinov RR. Dopamine receptors - IUPHAR Review 13. *Br J Pharmacol.* 2015;172(1):1-23.
31. Bechelli LPC. Impacto e evolução do emprego dos neurolépticos no tratamento da esquizofrenia. *J Bras Psiq.* 2000; 49(5):131-47.
32. Benadiba M, Luurtsema G, Wichert-Ana L, Buchpigel CA, Geraldo Busatto Filho G. Novos alvos moleculares para tomografia por emissão de pósitrons (PET) e tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) em doenças neurodegenerativas. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012;34(Suppl2):S125-S148.
33. Berwaerts J, Cleton A, Rossenu S, Talluri K, Remmerie B, Janssens L, Boom S, Kramer M, Eerdeken M. A comparison of serum prolactin concentrations after administration of paliperidone extended-release and risperidone tablets in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 2010;24(7):1011-8.
34. Bigliani V, Mulligan RS, Acton PD, Visvikis D, Ell PJ, Stephenson C, Kerwin RW, Pilowsky LS. In vivo occupancy of striatal and temporal cortical D2/D3 dopamine receptors by typical antipsychotic drugs. [123I]epidepride single photon emission tomography (SPET) study. *The British Journal of Psychiatry.* 1999;175: 231-8.

35. Bigliani V, Mulligan RS, Acton PD, Ohlsen RI, Pike VW, Ell PJ, Gacinovic S, Kerwin RW, Pilowsky LS. Striatal and temporal cortical D2/D3 receptor occupancy by olanzapine and sertindole in vivo: a [123I]epidepride single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000;150(2):132-40.
36. Bloemen OJ, de Koning MB, Gleich T, Meijer J, de Haan L, Linszen DH, Booij J, van Amelsvoort TA. Striatal dopamine D2/3 receptor binding following dopamine depletion in subjects at Ultra High Risk for psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(2):126-32.
37. Bonham C, Abbott C. Are second generation antipsychotics a distinct class? *J Psychiatr Pract*. 2008;14(4):225-31.
38. Booij J, Bergmans P, Winogrodzka A, Speelman JD, Wolters EC. Imaging of dopamine transporters with [123I]FP-CIT SPECT does not suggest a significant effect of age on the symptomatic threshold of disease in Parkinson's disease. *Synapse*. 2001;39(2):101-8.
39. Borison RL, Diamond BI. Regional selectivity of neuroleptic drugs: an argument for site specificity. *Brain Res Bull*. 1983;11(2):215-8.
40. Bostwick JR, Guthrie SK, Ellingrod VL. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Pharmacotherapy*. 2009;29(1):64-73.
41. Bowers MB. Central Dopamine Turnover in Schizophrenic Syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1974;31:50-4.
42. Bushe C, Shaw M, Peveler RC. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. *J Psychopharmacol*. 2008;22(2 Suppl):46-55.
43. Braude WM, Barnes TR, Gore SM: Clinical characteristics of akathisia: a systematic investigation of acute psychiatric inpatient admissions. *Br J Psychiatry*. 1983;143:139-50.
44. Breier A, Su TP, Saunders R, Carson RE, Kolachana BS, de Bartolomeis A, Weinberger DR, Weisenfeld N, Malhotra AK, Eckelman WC, Pickar D. Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(6):2569-74.
45. Bressan RA, Erlandsson K, Jones HM, Mulligan R, Flanagan RJ, Ell PJ, Pilowsky LS. Is regionally selective D2/D3 dopamine occupancy sufficient for atypical antipsychotic effect? an in vivo quantitative [123I]epidepride SPET study of amisulpride-treated patients. *Am J Psychiatry*. 2003;160(8):1413-20.
46. Brücke T, Podreka I, Angelberger P, Wenger S, Topitz A, Küfferle B, Müller C, Deecke L. Dopamine D2 receptor imaging with SPECT: studies in different neuropsychiatric disorders. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1991;11(2):220-8.

47. Buchsbaum MS, Christian BT, Lehrer DS, Narayanan TK, Shi B, Mantil J, Kemether E, Oakes TR, Mukherjee J. D2/D3 dopamine receptor binding with [F-18]fallypride in thalamus and cortex of patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006;85(1-3):232-44.
48. Busatto GF, Pilowsky LS, Costa DC, Ell PJ, Verhoeff NP, Kerwin RW. Dopamine D2 receptor blockade in vivo with the novel antipsychotics risperidone and remoxipride--an <sup>123</sup>I-IBZM single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology (Berl).* 1995;117(1):55-61.

## C

---

49. Carlborg A, Winnerbäck K, Jönsson EG, Jokinen J, Nordström P. Suicide in schizophrenia. *Expert Rev Neurother.* 2010;10(7):1153-64.
50. Caldas MB. Nuevas Aportaciones en la Búsqueda de Antipsicóticos Atípicos de Estructura Referible a Butirofenona. Preparación de Aminobutirofenonas de Conformación Restringida en las Series del Pirazol, Isoxazol, Oxazol Y Tiazol (Tesis). Santiago de Compostela: Universidade de Ssantiago de Compostela, Faculdade de Farmacia, Departamento de Química orgânica;2009.
51. Cambon H, Baron JC, Boulenger JP, Loc'h C, Zarifian E, Maziere B. In vivo assay for neuroleptic receptor binding in the striatum. Positron tomography in
52. humans. *Br J Psychiatry.* 1987;151:824-30.
53. Camm AJ, Karayal ON, Meltzer H, Kolluri S, O'Gorman C, Miceli J, Tensfeldt T, Kane JM. Ziprasidone and the corrected QT interval: a comprehensive summary of clinical data. *CNS Drugs.* 2012;26(4):351-65.
54. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry.* 2005;162(1):12-24.
55. Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and norepinephrine in mouse brain. *Psychiatr Acta Pharmacol.* 1963;20:140-4.
56. Casey DE: Neuroleptic drug-induced extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Schizophr Res.* 1991;4:109-20.
57. Catafau AM, Dogan AS. PET y SPECT de neurotransmisión cerebral. *Rev Esp Med Nuclear.* 2003;22 (2):109-21.

58. Catafau AM, Corripio I, Pérez V, Martin JC, Schotte A, Carrió I, Alvarez E. Dopamine D2 receptor occupancy by risperidone: implications for the timing and magnitude of clinical response. *Psychiatry Res.* 2006;148(2-3):175-83.
59. Catafau AM, Suarez M, Bullich S, Llop J, Nucci G, Gunn RN, Brittain C, Laruelle M; Barcelona Clinical Imaging in Psychiatry Group. Within-subject comparison of striatal D2 receptor occupancy measurements using [123I]IBZM SPECT and [11C]Raclopride PET. *Neuroimage.* 2009;46(2):447-58.
60. Centeno M, Pino O, Rojo JE. Esquizofrenia. En: Ruiloba JR, editor. *Introducción a la Psicopatología y la Psiquiatría.* 6ed. Barcelona. Masson S.A.; 2006. P. 447-68.
61. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry.* 2001;158(4):518-26.
62. Chatterjee A, Chakos M, Koren A, Geisler S, Sheitman B, Woerner M, Kane JM, Alvir J, Lieberman JA. Prevalence and clinical correlates of extrapyramidal signs and spontaneous dyskinesia in never-medicated schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 1995;152(12):1724-9.
63. Chen KC, Yang YK, Howes O, Lee IH, Landau S, Yeh TL, Chiu NT, Chen PS, Lu RB, David AS, Bramon E. Striatal dopamine transporter availability in drug-naïve patients with schizophrenia: a case-control SPECT study with [(99m)Tc]-TRODAT-1 and a meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2013;39(2):378-86.
64. Chou Y-H, Huang W-S, Hsu J-W, Lee S-M, Yang A-S, Yang K-C. Simultaneous measurement of dopamine transporters and D2/D3 receptors in drug naïve schizophrenic patients. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2010;8:97-104.
65. Clarke WP, Chavera TA, Silva M, Sullivan LC, Berg KA. Signalling profile differences: paliperidone versus risperidone. *Br J Pharmacol.* 2013;170(3):532-45.
66. Coid JW, Kirkbride JB, Barker D, Cowden F, Stamps R, Yang M, Jones PB. Raised incidence rates of all psychoses among migrant groups: findings from the East London first episode psychosis study. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(11):1250-8.
67. Cookson JC, Natorf B, Hunt N, Silverstone T, Uppfeldt G. Efficacy, safety and tolerability of raclopride, a specific D2 receptor blocker, in acute schizophrenia: an open trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 1989;4(1):61-70.
68. Corcoran C, Perrin M, Harlap S, Deutsch L, Fennig S, Manor O, Nahon D, Kimhy D, Malaspina D, Susser E. Incidence of schizophrenia among second-generation immigrants in the jerusalem perinatal cohort. *Schizophr Bull.* 2009;35(3):596-602.
69. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry.* 2004;161(3):414-25.

70. Corripio I, Catafau AM, Perez V, Puigdemont D, Mena E, Aguilar Y, Carrio I, Alvarez E. Striatal dopaminergic D2 receptor occupancy and clinical efficacy in psychosis exacerbation: a 123I-IBZM study with ziprasidone and haloperidol. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(1):91-6.
71. Corripio I, Pérez V, Catafau AM, Mena E, Carrió I, Alvarez E. Striatal D2 receptor binding as a marker of prognosis and outcome in untreated first-episode psychosis. *Neuroimage*. 2006;29(2):662-6.
72. Corripio I, Escartí MJ, Portella MJ, Pérez V, Grasa E, Sauras RB, Alonso A, Safont G, Camacho MV, Dueñas R, Arranz B, San L, Catafau AM, Carrió I, Alvarez E. Density of striatal D2 receptors in untreated first-episode psychosis: an I123-IBZM SPECT study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(12):861-6.
73. Crawley JC, Crow TJ, Johnstone EC, Oldland SR, Owen F, Owens DG, Smith T, Veall N, Zanelli GD. Uptake of 77Br-spiperone in the striata of schizophrenic patients and controls. *Nucl Med Commun*. 1986;7(8):599-607.
74. Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacologic potencies of antischizophrenic drugs. *Science*. 1976;192:481-3.
75. Crossley NA, Constante M, McGuire P, Power P. Efficacy of atypical v. typical antipsychotics in the treatment of early psychosis: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2010;196(6):434-9.
76. Cuevas-Esteban J, Campayo A, Gutiérrez-Galve L, Gracia-García P, López-Antón R. Fundamentos y hallazgos de la neuroimagen en la Esquizofrenia: una actualización. *Rev Neurol*. 2011; 52: 27-36.

## D

---

77. Dai D, Wang Y, Yuan J, Zhou X, Jiang D, Li J, Zhang Y, Yin H, Duan S. Meta-analyses of 10 polymorphisms associated with the risk of schizophrenia. *Biomed Rep*. 2014;2(5):729-36.
78. Dao-Castellana MH, Paillère-Martinot ML, Hantraye P, Attar-Lévy D, Rémy P, Crouzel C, Artiges E, Féline A, Syrota A, Martinot JL. Presynaptic dopaminergic function in the striatum of schizophrenic patients. *Schizophr Res*. 1997;23(2):167-74.
79. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(6):553-64.

80. Demjaha A, Murray RM, McGuire PK, Kapur S, Howes OD. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2012;169(11):1203-10.
81. Dewey SL, Smith GS, Logan J, Brodie JD, Simkowitz P, MacGregor RR, Fowler JS, Volkow ND, Wolf AP. Effects of central cholinergic blockade on striatal dopamine release measured with positron emission tomography in normal human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(24):11816-20.
82. DeVlyder JE, Hilimire MR. Suicide Risk, Stress Sensitivity, and Self-Esteem among Young Adults Reporting Auditory Hallucinations. *Health Soc Work*. 2015;40(3):175-81.
83. DeVlyder JE, Lukens EP, Link BG, Lieberman JA. Suicidal ideation and suicide attempts among adults with psychotic experiences: data from the Collaborative Psychiatric Epidemiology Surveys. *JAMA Psychiatry*. 2015 Mar;72(3):219-25.
84. De Koning MB, Bloemen OJ, Van Duin ED, Booij J, Abel KM, De Haan L, Linszen DH, Van Amelsvoort TA. Pre-pulse inhibition and striatal dopamine in subjects at an ultra-high risk for psychosis. *J Psychopharmacol*. 2014;28(6):553-60.
85. Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. *Biomed Res Int [Internet]*. 2014 [acceso 12 de agosto de 2015]; 2014:656370. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4065707/>.
86. Dolder CR, Jeste DV. Incidence of tardive dyskinesia with typical versus atypical antipsychotics in very high risk patients. *Biol Psychiatry*. 2003;53(12):1142-5.
87. Dresel S, Tatsch K, Dähne I, Mager T, Scherer J, Hahn K. Iodine-123-iodobenzamide SPECT assessment of dopamine D2 receptor occupancy in risperidone-treated schizophrenic patients. *J Nucl Med*. 1998;39(7):1138-42.

## E

---

88. Echeburúa E, Salaberría K, Marisol Cruz-Sáez M. Aportaciones y limitaciones del DSM-5 desde la Psicología Clínica. *Terapia Psicológica* 2014;32(1):65-74.
89. Egerton A, Chaddock CA, Winton-Brown TT, Bloomfield MA, Bhattacharyya S, Allen P, McGuire PK, Howes OD. Presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra-high risk for psychosis: findings in a second cohort. *Biol Psychiatry*. 2013;74(2):106-12.



90. Ekelund J, Slifstein M, Narendran R, Guillin O, Belani H, Guo NN, Hwang Y, Hwang DR, Abi-Dargham A, Laruelle M. In vivo DA D(1) receptor selectivity of NNC 112 and SCH 23390. *Mol Imaging Biol.* 2007;9(3):117-25.
91. Elkashef AM, Doudet D, Bryant T, Cohen RM, Li SH, Wyatt RJ. 6-(18)F-DOPA PET study in patients with schizophrenia. *Positron emission tomography. Psychiatry Res.* 2000;100(1):1-11.
92. Elsinga PH, Hatano K, Ishiwata K. PET tracers for imaging of the dopaminergic system. *Curr Med Chem.* 2006;13(18):2139-53.
93. Engelman K, Jéquier E, Udenfriend S, Sjoerdsma A. Metabolism of alpha-methyltyrosine in man: relationship to its potency as an inhibitor of catecholamine biosynthesis. *J Clin Invest.* 1968;47(3):568-76.
94. Ereshefsky L, Watanabe MD, Tran-Johnson TK. Clozapine: an atypical antipsychotic agent. *Clin Pharm.* 1989;8(10):691-709.

## F

---

95. Farde L, Wiesel FA, Halldin C, Sedvall G. Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1988a;45:71–76.
96. Farde L, Wiesel FA, Jansson P, Uppfeldt G, Wahlen A, Sedvall G. An open label trial of raclopride in acute schizophrenia. Confirmation of D2-dopamine receptor occupancy by PET. *Psychopharmacology (Berl).* 1988b;94(1):1-7.
97. Farde L, Wiesel FA, Stone-Elander S, Halldin C, Nordström AL, Hall H, Sedvall G. D2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients. A positron emission tomography study with [11C]raclopride. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47(3):213-9.
98. Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G : Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry.* 1992; 49:538–44.
99. Farde L, Nyberg S, Oxenstierna G, Nakashima Y, Halldin C, Ericsson B. Positron emission tomography studies on D2 and 5-HT2 receptor binding in risperidone treated schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol.* 1995;15(1 Suppl 1):19S-23S.
100. Fenton WS, Wyatt RJ, McGlashan TH. Risk factors for spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.*1994;51:643–50.

101. Figuero MA. Racioleprida. En: Salazar M, Peralta C, Pastor FJ, directores. Tratado de psicofarmacología. Basis y aplicaciones clínicas. 2ed. Madrid. Editorial médica panamericana;2010. P. 499-500.
102. Finkelstein G. Emil du Bois-Reymond on "The Seat of the Soul". *J Hist Neurosci.* 2014;23(1):45-55.
103. Fitzgerald P, Dinan TG. Prolactin and dopamine: what is the connection? A review article. *J Psychopharmacol.* 2008;22(2 Suppl):12-9.
104. Fleckenstein AE, Volz TJ, Riddle EL, Gibb JW, Hanson GR. New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007;47:681-98.
105. Flórez J, Pazos A. Neurotransmisión en el sistema nervioso central. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología Humana.* 4ed. Barcelona: Masson; 2003, p. 435-60.
106. França AS, Lobão-Soares B, Muratori L, Nascimento G, Winne J, Pereira CM, Jeronimo SM, Ribeiro S. D2 dopamine receptor regulation of learning, sleep and plasticity. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(4):493-504.
107. Frankle WG, Gil R, Hackett E, Mawlawi O, Zea-Ponce Y, Zhu Z, Kochan LD, Cangiano C, Slifstein M, Gorman JM, Laruelle M, Abi-Dargham A. Occupancy of dopamine D2 receptors by the atypical antipsychotic drugs risperidone and olanzapine: theoretical implications. *Psychopharmacology (Berl).* 2004;175(4):473-80.
108. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev.* 2000;80(4):1523-631.
109. Frota LH. Cinquenta anos de medicamentos antipsicóticos em psiquiatria. *J. Bras. Psiquiat.* 2001; 50; 298-317.
110. Fu DJ, Bossie CA, Sliwa JK, Ma YW, Alphs L. Paliperidone palmitate versus oral risperidone and risperidone long-acting injection in patients with recently diagnosed schizophrenia: a tolerability and efficacy comparison. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014;29(1):45-55.
111. Fujita M, Verhoeff NP, Varrone A, Zoghbi SS, Baldwin RM, Jatlow PA, Anderson GM, Seibyl JP, Innis RB. Imaging extrastriatal dopamine D(2) receptor occupancy by endogenous dopamine in healthy humans. *Eur J Pharmacol.* 2000;387(2):179-88.
112. Fusar-Poli P, Howes OD, Allen P, Broome M, Valli I, Asselin MC, Grasby PM, McGuire PK. Abnormal frontostriatal interactions in people with prodromal signs of psychosis: a multimodal imaging study. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(7):683-91.

113. Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A. Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, Part I: meta-analysis of dopamine active transporter (DAT) density. *Schizophr Bull.* 2013a;39(1):22-32.
114. Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A. Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, part II: meta-analysis of [(18)F/(11)C]-DOPA PET studies. *Schizophr Bull.* 2013b;39(1):33-42.
115. Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D, Rocchetti M, Carpenter W, Shergill S, McGuire P. Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. *Schizophr Bull.* 2015 Jul;41(4):892-9.

## G

---

116. Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, Gajwani P, Xia G, Calabrese JR. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(2):203-9.
117. Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Oliveira C, Justicia A, Parellada E, Bernardo M, Kirkpatrick B. Prolactin concentrations in newly diagnosed, antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. *Schizophr Res.* 2012;134(1):16-9.
118. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: Systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ.* 2000;321:1371-6.
119. Gefvert O, Bergstrom M, Langstrom B, Lundberg T, Lindström L, Yates R: Time course of central nervous dopamine-D-2 and 5-HT<sub>2</sub> receptor blockade and plasma drug concentrations after discontinuation of quetiapine (Seroquel) in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl).* 1998; 135:119-26.
120. Gefvert O, Lundberg T, Wieselgren I, Bergström M, Langström B, Wiesel F, Lindström L. D<sub>2</sub> and 5HT<sub>2</sub> receptor occupancy of different doses of quetiapine in schizophrenia: a PET study. *European Neuropsychopharmacology.* 2001;11:105-10.
121. Gefvert O, Lindström LH, Waters N, Waters S, Carlsson A, Tedroff J. Different corticostriatal patterns of L-DOPA utilization in patients with untreated schizophrenia and patients treated with classical antipsychotics or clozapine. *Scand J Psychol.* 2003;44(3):289-92.
122. George SR, Kern A, Smith RG, Franco R. Dopamine receptor heteromeric complexes and their emerging functions. *Prog Brain Res.* 2014;211:183-200.

123. Ginovart N, Farde L, Halldin C, Swahn CG. Effect of reserpine-induced depletion of synaptic dopamine on [<sup>11</sup>C]raclopride binding to D<sub>2</sub>-dopamine receptors in the monkey brain. *Synapse*. 1997;25(4):321-5.
124. Ginovart N, Wilson AA, Houle S, Kapur S. Amphetamine pretreatment induces a change in both D<sub>2</sub>-Receptor density and apparent affinity: a [<sup>11</sup>C]raclopride positron emission tomography study in cats. *Biol Psychiatry*. 2004;55(12):1188-94.
125. Girgis RR, Phillips MR, Li X, Li K, Jiang H, Wu C, Duan N, Niu Y, Lieberman JA. Clozapine v. chlorpromazine in treatment-naive, first-episode schizophrenia: 9-year outcomes of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry*. 2011;199(4):281-8.
126. Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry*. 2001;158(11):1774-82.
127. Glazer WM: Review of incidence studies of tardive dyskinesia associated with typical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(suppl 4):15–20.
128. Glenthøj BY, Mackeprang T, Svarer C, Rasmussen H, Pinborg LH, Friberg L, Baaré W, Hemmingsen R, Videbaek C. Frontal dopamine D<sub>2/3</sub> receptor binding in drug-naive first-episode schizophrenic patients correlates with positive psychotic symptoms and gender. *Biol Psychiatry*. 2006;60(6):621-9.
129. Gonzalez JM, Thompson PM, Moore TA. Review of the safety, efficacy, and side effect profile of asenapine in the treatment of bipolar 1 disorder. *Patient Prefer Adherence*. 2011;5:333-41.
130. González S, Moreno-Delgado D, Moreno E, Pérez-Capote K, Franco R, Mallol J, Cortés A, Casadó V, Lluís C, Ortiz J, Ferré S, Canela E, McCormick PJ. Circadian-related heteromerization of adrenergic and dopamine D<sub>4</sub> receptors modulates melatonin synthesis and release in the pineal gland. *PLoS Biol* [Internet] 2012. [acceso 11 de marzo de 2014];10(6). Disponible en: <http://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1001347>.
131. Goto Y, O'Donnell P. Delayed mesolimbic system alteration in a developmental animal model of schizophrenia. *J Neurosci*. 2002;22(20):9070-7.
132. Grace AA, Moore H, O'Donnell P. The modulation of corticoaccumbens transmission by limbic afferents and dopamine: a model for the pathophysiology of schizophrenia. *Adv Pharmacol* 1998;42:721-4.
133. Grace AA. Dopamine. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C., editors. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. An Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002. p.119-32.

134. Graff-Guerrero A, Mamo D, Shammi CM, Mizrahi R, Marcon H, Barsoum P, Rusjan P, Houle S, Wilson AA, Kapur S. The effect of antipsychotics on the high-affinity state of D2 and D3 receptors: a positron emission tomography study With [11C]-(+)-PHNO. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(6):606-15.
135. Gramaglia C, Rizza MC, Gattoni E, Gambaro E, Di Marco S, Coppola I, Rossi A, Jona A, Imperatori F, Prosperini P, Chieppa N, Binda V, Farruggio S, Grossini E, Zeppegnò P. Asenapine in clinical practice: preliminary results from a naturalistic observational study. *Riv Psichiatr*. 2014;49(6):241-6.
136. Gründer G, Vernaleken I, Müller MJ, Davids E, Heydari N, Buchholz HG, Bartenstein P, Munk OL, Stoeter P, Wong DF, Gjedde A, Cumming P. Subchronic haloperidol downregulates dopamine synthesis capacity in the brain of schizophrenic patients in vivo. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(4):787-94.
137. Gründer G, Landvogt C, Vernaleken I, Buchholz HG, Ondracek J, Siessmeier T, Härtter S, Schreckenberger M, Stoeter P, Hiemke C, Rösch F, Wong DF, Bartenstein P. The striatal and extrastriatal D2/D3 receptor-binding profile of clozapine in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(5):1027-35.
138. Gründer G, Hippus H, Carlsson A. The 'atypicality' of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8(3):197-202.
139. Guest PC, Schwarz E, Krishnamurthy D, Harris LW, Leweke FM, Rothermundt M, van Beveren NJ, Spain M, Barnes A, Steiner J, Rahmoune H, Bahn S. Altered levels of circulating insulin and other neuroendocrine hormones associated with the onset of schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(7):1092-6.
140. Guo N, Hwang DR, Lo ES, Huang YY, Laruelle M, Abi-Dargham A. Dopamine depletion and in vivo binding of PET D1 receptor radioligands: implications for imaging studies in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(9):1703-11.

## H

---

141. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*. 2004;64(20):2291-314.
142. Hafner H, an der Heiden W. Epidemiology of schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 1997;42:139-51.
143. Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28 Suppl 1:53-67.

144. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Deeks JJ. Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *Br J Psychiatry*. 2005;187:9-20.
145. Healy D. Pioneers in Psychopharmacology. *Int J Neuropsychopharmacol* 1998;1(2):191-4.
146. Heiss WD, Herholz K. Brain receptor imaging. *J Nucl Med*. 2006;47(2):302-12.
147. Henry LP, Amminger GP, Harris MG, Yuen HP, Harrigan SM, Prosser AL, Schwartz OS, Farrelly SE, Herrman H, Jackson HJ, McGorry PD. The EPPIC follow-up study of first-episode psychosis: longer-term clinical and functional outcome 7 years after index admission. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(6):716-28.
148. Hietala J, Syvälahti E, Vuorio K, Någren K, Lehtikoinen P, Ruotsalainen U, Rökköläinen V, Lehtinen V, Wegelius U. Striatal D2 dopamine receptor characteristics in neuroleptic-naive schizophrenic patients studied with positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(2):116-23.
149. Hietala J, Syvälahti E, Vuorio K, Rökköläinen V, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Kuoppamäki M, Kirvelä O, Ruotsalainen U, et al. Presynaptic dopamine function in striatum of neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Lancet*. 1995;346(8983):1130-1.
150. Hietala J, Syvälahti E, Vilkmann H, Vuorio K, Rökköläinen V, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Kuoppamäki M, Eronen E, Ruotsalainen U, Salokangas RK. Depressive symptoms and presynaptic dopamine function in neuroleptic-naive schizophrenia. *Schizophr Res*. 1999;35(1):41-50.
151. Holloman LC, Marder SR. Management of acute extrapyramidal effects induced by antipsychotic drugs. *Am J Health Syst Pharm*. 1997;54(21):2461-77.
152. Holt RI, Peveler RC. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(2):141-7.
153. Honer WG, Kopala LC, Rabinowitz J. Extrapyramidal symptoms and signs in first-episode, antipsychotic exposed and non-exposed patients with schizophrenia or related psychotic illness. *J Psychopharmacol*. 2005;19(3):277-85.
154. Hook V, Brennand KJ, Kim Y, Toneff T, Funkelstein L, Lee KC, Ziegler M, Gage FH. Human iPSC neurons display activity-dependent neurotransmitter secretion: aberrant catecholamine levels in schizophrenia neurons. *Stem Cell Reports*. 2014;3(4):531-8.
155. Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, Höschl C. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2006;20(5):389-409.
156. Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol*. 2010;24(4 Suppl):81-90.

157. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, Murray RM, Valli I, Tabraham P, Bramon-Bosch E, Valmaggia L, Johns L, Broome M, McGuire PK, Grasby PM. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(1):13-20.
158. Howes OD, Bose SK, Turkheimer F, Valli I, Egerton A, Valmaggia LR, Murray RM, McGuire P. Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [18F]-DOPA PET imaging study. *Am J Psychiatry*. 2011;168(12):1311-7.
159. Howes OD, Kambitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, Kapur S. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(8):776-86.
160. Hsiao MC, Lin KJ, Liu CY, Tzen KY, Yen TC. Dopamine transporter change in drug-naïve schizophrenia: an imaging study with 99mTc-TRODAT-1. *Schizophr Res*. 2003;65:39-46.
- 
161. Inder WJ, Castle D. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011;45(10):830-7.
162. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010 ;468(7321):187-93.
163. Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, Ishiyama T, Ogasa M, Tagashira R, Matsumoto K, Nishikawa H, Ueda Y, Toma S, Oki H, Tanno N, Saji I, Ito A, Ohno Y, Nakamura M. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT<sub>7</sub>) and 5-HT<sub>1A</sub> receptor activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;334(1):171-81.
164. Ito H, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Miyoshi M, Kodaka F, Okumura M, Otsuka T, Suhara T. Effects of the antipsychotic risperidone on dopamine synthesis in human brain measured by positron emission tomography with L-[beta-11C]DOPA: a stabilizing effect for dopaminergic neurotransmission? *J Neurosci*. 2009;29(43):13730-4.

## J

165. Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M, Veijola J, Miettunen J. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2013;39(6):1296-306.
166. Jackson DM, Ryan C, Evenden J, Mohell N. Preclinical findings with new antipsychotic agents: what makes them atypical? *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1994;380:41-8.
167. Jentsch JD, Roth RH. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 1999;20(3):201-25.
168. Jones C, Kapur S, Remington G, Zipursky RB. Transient dopamine D2 occupancy in low EPS-incidence drugs: PET evidence. *Biol Psychiatry.* 2000;47(8):112.
169. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, Murray RM, Markwick A, Lewis SW. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(10):1079-87.
170. Jordan S, Koprivica V, Chen R, Tottori K, Kikuchi T, Altar CA. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT1A receptor. *Eur J Pharmacol.* 2002;441(3):137-40.

## K

171. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H (Clozaril Collaborative Study Group). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45:789-96.
172. Kapur S, Remington G, Zipursky RB, Wilson AA, Houle S. The D2 dopamine receptor occupancy of risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms: a PET study. *Life Sci.* 1995;57(10):103-7.
173. Kapur S, Zipursky R, Remington G, Jones C, McKay G, Houle S: PET evidence that loxapine is an equipotent blocker of 5-HT2 and D2 receptors: implications for the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1997;154:1525-9.



174. Kapur S, Zipursky RB, Remington G, Jones C, DaSilva J, Wilson AA, Houle S: 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. *Am J Psychiatry*. 1998;155:921–8.
175. Kapur S. A new framework for investigating antipsychotic action in humans: lessons from PET imaging. *Mol Psychiatry*. 1998;3(2):135-40.
176. Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999;156(2):286-93.
177. Kapur S, Seeman P. Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D<sub>2</sub> receptors: implications for atypical antipsychotic action. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25:161–6.
178. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Gary R, Houle S. Relationship Between Dopamine D<sub>2</sub> Occupancy, Clinical Response, and Side Effects: A Double-Blind PET Study of First-Episode Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000a;157:514–20.
179. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Shammi CS, Remington G, Seeman P: A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry* 2000b;57:553–9.
180. Kapur S, Remington G. Dopamine D<sub>2</sub> Receptors and Their Role in Atypical Antipsychotic Action: Still Necessary and May Even Be Sufficient. *Biol Psychiatry*. 2001;50:873–83.
181. Kapur S, Seeman P. Does fast disassociation from the dopamine D<sub>2</sub> receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2001;158:360-9.
182. Kapur, S. Modulation of dopamine D<sub>2</sub> receptors as a basis of antipsychotic effect. In: Kapur, S., Lecrubier, Y., editors. *Dopamine in the Pathophysiology and Treatment of Schizophrenia*. London: Martin Dunitz; 2003. pp. 49– 67.
183. Karlsson P, Farde L, Halldin C, Sedvall G. PET study of D(1) dopamine receptor binding in neuroleptic-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2002;159(5):761-7.
184. Kasper S, Tauscher J, Küfferle B, Barnas C, Hesselmann B, Asenbaum S, Podreka I, Brücke T. Sertindole and dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy in comparison to risperidone, clozapine and haloperidol - a <sup>123</sup>I-IBZM SPECT study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998;136(4):367-73.
185. Kato T, Abe Y, Sotoyama H, Kakita A, Kominami R, Hirokawa S, Ozaki M, Takahashi H, Nawa H. Transient exposure of neonatal mice to neuregulin-1 results in hyperdopaminergic states in adulthood: implication in neurodevelopmental hypothesis for schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2011;16(3):307-20.

186. Kay, SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizop Bull.* 1987;13:261-76.
187. Kegeles LS, Slifstein M, Frankle WG, Xu X, Hackett E, Bae SA, Gonzales R, Kim JH, Alvarez B, Gil R, Laruelle M, Abi-Dargham A. Dose-occupancy study of striatal and extrastriatal dopamine D2 receptors by aripiprazole in schizophrenia with PET and [18F]fallypride. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(13):3111-25.
188. Kegeles LS, Slifstein M, Xu X, Urban N, Thompson JL, Moadel T, Harkavy-Friedman JM, Gil R, Laruelle M, Abi-Dargham A. Striatal and extrastriatal dopamine D2/D3 receptors in schizophrenia evaluated with [18F]fallypride positron emission tomography. *Biol Psychiatry.* 2010a;68(7):634-41.
189. Kegeles LS, Abi-Dargham A, Frankle WG, Gil R, Cooper TB, Slifstein M, Hwang DR, Huang Y, Haber SN, Laruelle M. Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2010b;67(3):231-9.
190. Kellendonk C, Simpson EH, Polan HJ, Malleret G, Vronskaya S, Winiger V, Moore H, Kandel ER. Transient and selective overexpression of dopamine D2 receptors in the striatum causes persistent abnormalities in prefrontal cortex functioning. *Neuron.* 2006;49(4):603-15.
191. Kendler KS, Heninger GR, Roth RH. Brain contribution to the haloperidol-induced increase in plasma homovanillic acid. *Eur J Pharmacol.* 1981;71(2-3):321-6.
192. Kerwin RW. The new atypical antipsychotics: a lack of extrapyramidal side-effects and new routes in schizophrenia research. *Br J Psychiatry.* 1994;164(2):141-8.
193. Kessler RM, Whetsell WO, Ansari MS, Votaw JR, de Paulis T, Clanton JA, Schmidt DE, Mason NS, Manning RG. Identification of extrastriatal dopamine D2 receptors in post mortem human brain with [125I]epidepride. *Brain Res.* 1993;609(1-2):237-43.
194. Kessler RM, Ansari MS, Riccardi P, Li R, Jayathilake K, Dawant B, Meltzer HY. Occupancy of striatal and extrastriatal dopamine D2/D3 receptors by olanzapine and haloperidol. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30(12):2283-9.
195. Kessler RM, Woodward ND, Riccardi P, Li R, Ansari MS, Anderson S, Dawant B, Zald D, Meltzer HY. Dopamine D2 receptor levels in striatum, thalamus, substantia nigra, limbic regions, and cortex in schizophrenic subjects. *Biol Psychiatry.* 2009;65(12):1024-31.
196. Kim C, Lee M, Lee P, Choe W, Pyo S. Correlation between psychopathology and dopamine transporter density in striatum before and after taking olanzapine assessed with IPT-SPECT in first episode schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2006;4:24-31.

197. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ, Morgan C, Jackson D, Boydell J, Murray RM, Jones PB. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet] 2012. [acceso 16 de marzo de 2015];7(3):e31660. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0031660>.
198. Kjelby E, Sinkeviciute I, Gjestad R, Kroken RA, Løberg EM, Jørgensen HA, Hugdahl K, Johnsen E. Suicidality in schizophrenia spectrum disorders: The relationship to hallucinations and persecutory delusions. *Eur Psychiatry*. 2015;30(7):830-6.
199. Klemm E, Grünwald F, Kasper S, Menzel C, Broich K, Danos P, Reichmann K, Krappel C, Rieker O, Briele B, Hotze AL, Möller HJ, Biersack HJ. [123I]IBZM SPECT for imaging of striatal D2 dopamine receptors in 56 schizophrenic patients taking various neuroleptics. *Am J Psychiatry*. 1996;153(2):183-90.
200. Knable MB, Hyde TM, Herman MM, Carter JM, Bigelow L, Kleinman JE. Quantitative autoradiography of dopamine-D1 receptors, D2 receptors, and dopamine uptake sites in postmortem striatal specimens from schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*. 1994;36(12):827-35.
201. Knable MB, Heinz A, Raedler T, Weinberger DR. Extrapyramidal side effects with risperidone and haloperidol at comparable D2 receptor occupancy levels. *Psychiatry Res*. 1997;75(2):91-101.
202. Kolachana BS, Saunders RC, Weinberger DR. Augmentation of prefrontal cortical monoaminergic activity inhibits dopamine release in the caudate nucleus: an in vivo neurochemical assessment in the rhesus monkey. *Neuroscience*. 1995;69(3):859-68.
203. Kosaka J, Takahashi H, Ito H, Takano A, Fujimura Y, Matsumoto R, Nozaki S, Yasuno F, Okubo Y, Kishimoto T, Suhara T. Decreased binding of [11C]NNC112 and [11C]SCH23390 in patients with chronic schizophrenia. *Life Sci*. 2010;86(21-22):814-8.
204. Kulisevsky J, Otermin P. Antipsicóticos y efectos extrapiramidales. *Neurologia*. 2003;18(5):262-8.
205. Kumakura Y, Cumming P, Vernaleken I, Buchholz HG, Siessmeier T, Heinz A, Kienast T, Bartenstein P, Gründer G. Elevated [18F]fluorodopamine turnover in brain of patients with schizophrenia: an [18F]fluorodopa/positron emission tomography study. *J Neurosci*. 2007;27(30):8080-7.
206. Kuroki T, Nagao N, Nakahara T. Neuropharmacology of second-generation antipsychotic drugs: a validity of the serotonin-dopamine hypothesis. *Prog Brain Res*. 2008;172:199-212.



207. Laakso A, Vilkmán H, Alakare B, Haaparanta M, Bergman J, Solin O, Peurasaari J, Rákköläinen V, Syvälahti E, Hietala J. Striatal dopamine transporter binding in neuroleptic-naive patients with schizophrenia studied with positron emission tomography. *Am J Psychiatry*. 2000;157:269–71.
208. Laakso A, Bergman J, Haaparanta M, Vilkmán H, Solin O, Syvälahti E, Hietala J. Decreased striatal dopamine transporter binding in vivo in chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001;52:115–20.
209. Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, McCance E, Rosenblatt W, Fingado C, Zoghbi SS, Baldwin RM, Seibyl JP, Krystal JH, Charney DS, Innis RB. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(17):9235-40.
210. Laruelle M, D'Souza CD, Baldwin RM, Abi-Dargham A, Kanes SJ, Fingado CL, Seibyl JP, Zoghbi SS, Bowers MB, Jatlow P, Charney DS, Innis RB. Imaging D2 receptor occupancy by endogenous dopamine in humans. *Neuropsychopharmacology*. 1997;17(3):162-74.
211. Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, Kegeles L, Innis R. Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol Psychiatry*. 1999;46(1):56-72.
212. Laruelle M. The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: implications from recent brain imaging studies. *Brain Res Rev*. 2000;31(2-3):371-84.
213. Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck C, Gil R, D'Souza DC, Krystal J, Seibyl J, Baldwin R, Innis R.. Dopamine and serotonin transporters in patients with schizophrenia: an imaging study with [(123)I]beta-CIT. *Biol Psychiatry*. 2000;47:371–9.
214. Laruelle M, Huang Y. Vulnerability of positron emission tomography radiotracers to endogenous competition. *New insights. Q J Nucl Med*. 2001;45(2):124-38.
215. Lavalaye J, Linszen DH, Booij J, Reneman L, Gersons BP, van Royen EA. Dopamine D2 receptor occupancy by olanzapine or risperidone in young patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1999;92(1):33-44.
216. Lavalaye J, Linszen DH, Booij J, Dingemans PM, Reneman L, Habraken JB, Gersons BP, van Royen EA. Dopamine transporter density in young patients with schizophrenia assessed with [123]FP-CIT SPECT. *Schizophr Res*. 2001;47:59–67.

217. Lee BH, Kang SG, Kim TW, Lee HJ, Yoon HK, Park YM. Hyperprolactinemia induced by low-dosage amisulpride in Korean psychiatric patients. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;66(1):69-73.
218. Lehmann HE, Ban TA. The history of the psychopharmacology of schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 1997 Mar;42(2):152-62.
219. Lehrer DS, Christian BT, Kirbas C, Chiang M, Sidhu S, Short H, Wang B, Shi B, Chu KW, Merrill B, Buchsbaum MS. 18F-fallypride binding potential in patients with schizophrenia compared to healthy controls. *Schizophr Res*. 2010;122(1-3):43-52.
220. Lester DB, Rogers TD, Blaha CD. Acetylcholine-dopamine interactions in the pathophysiology and treatment of CNS disorders. *CNS Neurosci Ther*. 2010;16(3):137-62.
221. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res*. 1999;35:51-68.
222. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;361(9369):1581-9.
223. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9657):31-41.
224. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-62.
225. Lewis R. Typical and Atypical Antipsychotics in Adolescent Schizophrenia: Efficacy, Tolerability, and Differential Sensitivity to Extrapyramidal Symptoms. *Can J Psychiatry*. 1998;43: 596-604.
226. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, Markwick A, Lloyd H, Jones PB. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2006;32(4):715-23.
227. Leysen JE, Janssen PM, Megens AA, Schotte A. Risperidone: a novel antipsychotic with balanced serotonin-dopamine antagonism, receptor occupancy profile, and pharmacologic activity. *J Clin Psychiatry*. 1994;55 (Supl):5-12.

228. Li YC, Kellendonk C, Simpson EH, Kandel ER, Gao WJ. D2 receptor overexpression in the striatum leads to a deficit in inhibitory transmission and dopamine sensitivity in mouse prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(29):12107-12.
229. Lieberman JA, Koreen AR, Chakos M, Sheitman B, Woerner M, Alvir JM, Bilder R. Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1996;57 Suppl 9:5-9.
230. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209-23.
231. Lindström LH, Gefvert O, Hagberg G, Lundberg T, Bergström M, Hartvig P, Långström B. Increased dopamine synthesis rate in medial prefrontal cortex and striatum in schizophrenia indicated by L-(beta-11C) DOPA and PET. *Biol Psychiatry*. 1999;46(5):681-8.
232. Lisman JE, Coyle JT, Green RW, Javitt DC, Benes FM, Heckers S, Grace AA. Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. *Trends Neurosci*. 2008;31(5):234-42.
233. López-Muñoz F, Álamo C, García-García P, Boya J. Relevancia histórica de la teoría neuronal un siglo después del Nobel de Cajal: implicaciones psiquiátricas y psicofarmacológicas. *Psiquiatr Biol*. 2006;13(5):167-82.
234. López-Sendón JL, Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism in the elderly: incidence, management and prevention. *Drugs Aging*. 2012;29(2):105-18.



235. Maas JW, Bowden CL, Miller AL, Javors MA, Funderburg LG, Berman N, Weintraub ST. Schizophrenia, psychosis, and cerebral spinal fluid homovanillic acid concentrations. *Schizophr Bull*. 1997;23(1):147-54.
236. Maguire GA. Prolactin elevation with antipsychotic medications: mechanisms of action and clinical consequences. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(Suppl 4):56-62.

237. Mamo D, Kapur S, Shammi CM, Papatheodorou G, Mann S, Therrien F, Remington G. A PET Study of Dopamine D2 and Serotonin 5-HT<sub>2</sub> Receptor Occupancy in Patients With Schizophrenia Treated With Therapeutic Doses of Ziprasidone. *Am J Psychiatry*. 2004;161:818–25.
238. Mamo D, Graff A, Mizrahi R, Shammi CM, Romeyer F, Kapur S. Differential effects of aripiprazole on D(2), 5-HT(2), and 5-HT(1A) receptor occupancy in patients with schizophrenia: a triple tracer PET study. *Am J Psychiatry*. 2007;164(9):1411-7.
239. Mané A, Gallego J, Lomeña F, Mateos JJ, Fernandez-Egea E, Horga G, Cot A, Pavia J, Bernardo M, Parellada E. A 4-year dopamine transporter (DAT) imaging study in neuroleptic-naive first episode schizophrenia patients. *Psychiatry Res*. 2011;194(1):79-84.
240. Martinez D, Gil R, Slifstein M, Hwang DR, Huang Y, Perez A, Kegeles L, Talbot P, Evans S, Krystal J, Laruelle M, Abi-Dargham A. Alcohol dependence is associated with blunted dopamine transmission in the ventral striatum. *Biol Psychiatry*. 2005;58(10):779-86.
241. Martinez D, Narendran R, Foltin RW, Slifstein M, Hwang DR, Broft A, Huang Y, Cooper TB, Fischman MW, Kleber HD, Laruelle M. Amphetamine-induced dopamine release: markedly blunted in cocaine dependence and predictive of the choice to self-administer cocaine. *Am J Psychiatry*. 2007;164(4):622-9.
242. Martinot JL, Peron-Magnan P, Huret JD, Mazoyer B, Baron JC, Boulenger JP, Loc'h C, Maziere B, Caillard V, Loo H, et al. Striatal D2 dopaminergic receptors assessed with positron emission tomography and [76Br]bromospiperone in untreated schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1990;147(1):44-50.
243. Martinot JL, Paillère-Martinot ML, Loc'h C, Hardy P, Poirier MF, Mazoyer B, Beaufils B, Mazière B, Allilaire JF, Syrota A. The estimated density of D2 striatal receptors in schizophrenia. A study with positron emission tomography and 76Br-bromolisuride. *Br J Psychiatry*. 1991;158:346-50.
244. Martinot JL, Paillère-Martinot ML, Loc'h C, Lecrubier Y, Dao-Castellana MH, Aubin F, Allilaire JF, Mazoyer B, Mazière B, Syrota A. Central D2 receptors and negative symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1994;164(1):27-34.
245. Mateos JJ, Lomeña F, Parellada E, Font M, Fernandez E, Pavia J, Prats A, Pons F, Bernardo M. Decreased striatal dopamine transporter binding assessed with [123I] FP-CIT in first-episode schizophrenic patients with and without short-term antipsychotic-induced parkinsonism. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;181(2):401-6.
246. Mateos JJ, Lomeña F, Parellada E, Mireia F, Fernandez-Egea E, Pavia J, Prats A, Pons F, Bernardo M. Lower striatal dopamine transporter binding in neuroleptic-naive schizophrenic patients is not related to antipsychotic treatment but it suggests an illness trait. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;191(3):805-11.

247. Mattei C, Rapagnani MP, Stahl SM. Ziprasidone hydrochloride: what role in the management of schizophrenia? *J Cent Nerv Syst Dis*. 2011;3:1-16.
248. McGowan S, Lawrence AD, Sales T, Quedsted D, Grasby P. Presynaptic dopaminergic dysfunction in schizophrenia: a positron emission tomographic [<sup>18</sup>F]fluorodopa study. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(2):134-42.
249. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* [Internet] 2004. [acceso 26 de octubre de 20012];2. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/2/13>
250. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30:67-76.
251. McQuade RD, Ford D, Duffy RA, Chipkin RE, Iorio LC, Barnett A. Serotonergic component of SCH 23390: in vitro and in vivo binding analyses. *Life Sci*. 1988;43(23):1861-9.
252. Meisenzahl EM, Dresel S, Frodl T, Schmitt GJ, Preuss UW, Rossmüller B, Tatsch K, Mager T, Hahn K, Möller HJ. D2 receptor occupancy under recommended and high doses of olanzapine: an iodine-123-iodobenzamide SPECT study. *J Psychopharmacol*. 2000;14(4):364-70.
253. Meisenzahl EM, Schmitt GJ, Scheuerecker J, Möller HJ. The role of dopamine for the pathophysiology of schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*. 2007;19(4):337-45.
254. Melamed E, Achiron A, Shapira A, Davidovicz S. Persistent and progressive parkinsonism after discontinuation of chronic neuroleptic therapy: an additional tardive syndrome? *Clin Neuropharmacol*. 1991;14:273-8.
255. Meltzer HY, Stahl SM. The dopamine hypothesis of schizophrenia: a review. *Schizophr Bull*. 1976;2(1):19-76.
256. Meltzer HY, Goode DJ, Schyve PM, Young M, Fang VS. Effect of clozapine on human serum prolactin levels. *Am J Psychiatry*. 1979;136(12):1550-5.
257. Meltzer HY. Biological studies in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(1):77-111.
258. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. The ratios of serotonin-2 and dopamine-2 affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs. *Psychopharmacol Bull*. 1989;25:390-2.
259. Meltzer HY. Mechanism of Action of Atypical Antipsychotic Drugs. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, editors. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. 5ed. Philadelphia: Lippincott, Williams, & Wilkins; 2002. p. 810-31



260. Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27:1159-72.
261. Meyer-Lindenberg A, Miletich RS, Kohn PD, Esposito G, Carson RE, Quarantelli M, Weinberger DR, Berman KF. Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nat Neurosci*. 2002;5(3):267-71.
262. Missale C, Russel NS, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*. 1998;78:189-225.
263. Miyamoto S, Duncan GE, Goff DC, Lieberman JA. Therapeutics Of Schizophrenia. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C. Editors. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Philadelphia: Lippincott, Williams, & Wilkins; 2002. p. 775-807.
264. Mizrahi R, Agid O, Borlido C, Suridjan I, Rusjan P, Houle S, Remington G, Wilson AA, Kapur S. Effects of antipsychotics on D3 receptors: a clinical PET study in first episode antipsychotic naive patients with schizophrenia using [11C]-(+)-PHNO. *Schizophr Res*. 2011;131(1-3):63-8.
265. Moody CA, Granneman JG, Bannon MJ. Dopamine transporter binding in rat striatum and nucleus accumbens is unaltered following chronic changes in dopamine levels. *Neurosci Lett*. 1996;217(1):55-7.
266. Moresco RM, Cavallaro R, Messa C, Bravi D, Gobbo C, Galli L, Lucignani G, Colombo C, Rizzo G, Velonà I, Smeraldi E, Fazio F. Cerebral D2 and 5-HT2 receptor occupancy in Schizophrenic patients treated with olanzapine or clozapine. *J Psychopharmacol*. 2004;18(3):355-65.
267. Mozley PD, Kim HJ, Gur RC, Tatsch K, Muenz LR, McElgin WT, Kung MP, Mu M, Myers AM, Kung HF. Iodine-123-IPT SPECT imaging of CNS dopamine transporters: nonlinear effects of normal aging on striatal uptake values. *J Nucl Med*. 1996;37(12):1965-70.
268. Mozley PD, Acton PD, Barraclough ED, Plössl K, Gur RC, Alavi A, Mathur A, Saffer J, Kung HF. Effects of age on dopamine transporters in healthy humans. *J Nucl Med*. 1999;40(11):1812-7.
269. Musil R, Obermeier M, Russ P, Hamerle M. Weight gain and antipsychotics: a drug safety review. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(1):73-96.

## N

270. Nagatsu T, Levitt M, Udenfriend S. Tyrosine Hydroxylase. The Initial Step In Norepinephrine Biosynthesis. *J Biol Chem.* 1964;239:2910-7.
271. Nanni C, Fanti S, Rubello D. 18F-DOPA PET and PET/CT. *J Nucl Med.* 2007;48(10):1577-9.
272. Natesan S, Reckless GE, Barlow KB, Nobrega JN, Kapur S. Amisulpride the 'atypical' atypical antipsychotic--comparison to haloperidol, risperidone and clozapine. *Schizophr Res.* 2008;105(1-3):224-35.
273. Neve KA, Seamans JK, Trantham-Davidson H. Dopamine receptor signaling. *J Recept Signal Transduct Res.* 2004;24(3):165-205.
274. Nordström A-L, Farde L, Weisel F A, Forslund K, Pauli S, Halldin C, Uppfeldt G. Central D2 dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double blind PET study of schizophrenic patients. *Biological Psychiatry.* 1993;33:227-35.
275. Nordström AL, Farde L, Eriksson L, Halldin C. No elevated D2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients revealed by positron emission tomography and [11C]N-methylspiperone. *Psychiatry Res.* 1995a;61(2):67-83.
276. Nordström AL, Farde L, Nyberg S, Karlsson P, Halldin C, Sedvall G. D1, D2, and 5-HT2 receptor occupancy in relation to clozapine serum concentration: a PET study of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 1995b;152(10):1444-9.
277. Nozaki S, Kato M, Takano H, Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Okumura M, Fujimura Y, Matsumoto R, Ota M, Takano A, Otsuka A, Yasuno F, Okubo Y, Kashima H, Suhara T. Regional dopamine synthesis in patients with schizophrenia using L-[beta-11C]DOPA PET. *Schizophr Res.* 2009;108(1-3):78-84.
278. Nyberg S, Farde L, Halldin C, Dahl ML, Bertilsson L. D2 dopamine receptor occupancy during low-dose treatment with haloperidol decanoate. *Am J Psychiatry.* 1995;152(2):173-8.
279. Nyberg S, Farde L, Halldin C. A PET study of 5-HT2 and D2 dopamine receptor occupancy induced by olanzapine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology.* 1997;16(1):1-7.
280. Nyberg S, Eriksson B, Oxenstierna G, Halldin C, Farde L. Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D2 and 5-HT2A receptor occupancy in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1999;156:869-75.

## O

281. O'Keane V, Meaney AM. Antipsychotic drugs: a new risk factor for osteoporosis in young women with schizophrenia? *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(1):26-31.
282. Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, Kobayashi K, Inoue O, Terasaki O, Someya Y, Sassa T, Sudo Y, Matsushima E, Iyo M, Tateno Y, Toru M. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature*. 1997;385(6617):634-6.

## P

283. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(3):247-53.
284. Pappa S, Dazzan P. Spontaneous movement disorders in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychoses: a systematic review. *Psychol Med*. 2009;39(7):1065-76.
285. Parellada E. Introducción a las aplicaciones del SPECT cerebral en psiquiatría. *Rev Psiquiatría Fac Med Barna*. 2001;28(1):16-21.
286. Parsey RV, Oquendo MA, Zea-Ponce Y, Rodenhiser J, Kegeles LS, Prapat M, Cooper TB, Van Heertum R, Mann JJ, Laruelle M. Dopamine D(2) receptor availability and amphetamine-induced dopamine release in unipolar depression. *Biol Psychiatry*. 2001;50(5):313-22.
287. Pearce RK, Seeman P, Jellinger K, Tourtellotte WW. Dopamine uptake sites and dopamine receptors in Parkinson's disease and schizophrenia. *Eur Neurol*. 1990;30 Suppl 1:9-14.
288. Pedro BM, Pilowsky LS, Costa DC, Hemsley DR, Ell PJ, Verhoeff NP, Kerwin RW, Gray NS. Stereotypy, schizophrenia and dopamine D2 receptor binding in the basal ganglia. *Psychol Med*. 1994;24(2):423-9.
289. Perez V, Catafau AM, Corripio I, Martin JC, Alvarez E. Preliminary evidence of striatal D2 receptor density as a possible biological marker of prognosis in naive schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27(5):767-70.

290. Peroutka, SJ, Snyder, SH. Relationship of neuroleptic drug effects at brain dopamine, serotonin, alpha-adrenergic and histaminergic receptors to clinical potency. *Am J Psychiatry*. 1980;137:1518-22.
291. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs*. 2014;28(5):421-53.
292. Piccini PP. Dopamine transporter: basic aspects and neuroimaging. *Mov Disord*. 2003;18 Suppl 7:S3-8.
293. Pickar D, Breier A, Kelsoe J. Plasma homovanillic acid as an index of central dopaminergic activity: studies in schizophrenic patients. *Ann N Y Acad Sci*. 1988;537:339-46.
294. Pickar D, Breier A, Hsiao JK, Doran AR, Wolkowitz OM, Pato CN, Konicki PE, Potter WZ. Cerebrospinal fluid and plasma monoamine metabolites and their relation to psychosis. Implications for regional brain dysfunction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(7):641-8.
295. Pilowsky LS, Costa DC, Ell PJ, Murray RM, Verhoeff NP, Kerwin RW. Antipsychotic medication, D2 dopamine receptor blockade and clinical response: a 123I-IBZM SPECT (single photon emission tomography) study *Psychological Medicine*. 1993;23 (3):791– 97.
296. Pilowsky LS, Costa DC, Ell PJ, Verhoeff NP, Murray RM, Kerwin RW. D2 dopamine receptor binding in the basal ganglia of antipsychotic-free schizophrenic patients. An 123I-IBZM single photon emission computerised tomography study. *Br J Psychiatry*. 1994;164(1):16-26.
297. Pilowsky LS, Busatto GF, Taylor M, Costa DC, Sharma T, Sigmundsson T, Ell PJ, Nohria V, Kerwin RW. Dopamine D2 receptor occupancy in vivo by the novel atypical antipsychotic olanzapine--a 123I IBZM single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996;124(1-2):148-53.
298. Pilowsky, L.S., Mulligan, R.S., Acton, P.D., Ell, P.J., Costa, D.C., Kerwin, R.W. Limbic selectivity of clozapine. *Lancet*. 1997;350:490–1.
299. Pimlott SL, Sutherland A. Molecular tracers for the PET and SPECT imaging of disease. *Chem Soc Rev*. 2011;40(1):149-62.
300. Pivonello R, Ferone D, Lombardi G, Colao A, Lamberts SW, Hofland LJ. Novel insights in dopamine receptor physiology. *Eur J Endocrinol*. 2007;156 (Suppl 1):S13-21.
301. Pogarell O, Koch W, Karch S, Dehning S, Müller N, Tatsch K, Poepperl G, Möller HJ. Dopaminergic neurotransmission in patients with schizophrenia in relation to positive and negative symptoms. *Pharmacopsychiatry*. 2012;45 Suppl 1:S36-41.

302. Pohjalainen T, Rinne JO, Någren K, Syvälahti E, Hietala J. Sex differences in the striatal dopamine D2 receptor binding characteristics in vivo. *Am J Psychiatry*. 1998;155(6):768-73.
303. Popovic D, Benabarre A, Crespo JM, Goikolea JM, González-Pinto A, Gutiérrez-Rojas L, Montes JM, Vieta E. Risk factors for suicide in schizophrenia: systematic review and clinical recommendations. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130(6):418-26.
304. Proença, M.B., Dombrowski, P.A., Da Cunha, C., Fischer, L., Ferraz, A.C., Lima, M.M.S. Dopaminergic D2 receptor is a key player in the substantia nigra pars compacta neuronal activation mediated by REM sleep deprivation. *Neuropharmacology*. 2014;76:118–26

## R

---

305. Radomsky ED, Haas GL, Mann JJ, Sweeney JA. Suicidal behavior in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *Am J Psychiatry*. 1999;156(10):1590-5.
306. Raedler TJ, Knable MB, Lafargue T, Urbina RA, Egan MF, Pickar D, Weinberger DR. In vivo determination of striatal dopamine D2 receptor occupancy in patients treated with olanzapine. *Psychiatry Res*. 1999;90(2):81-90.
307. Raja M: Managing antipsychotic-induced acute and tardive dystonia. *Drug Saf*. 1998;19:57–72.
308. Regenthal R, Künstler U, Junhold U, Preiss R. Haloperidol serum concentrations and D2 dopamine receptor occupancy during low-dose treatment with haloperidol decanoate. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997;12(5):255-61.
309. Reith J, Benkelfat C, Sherwin A, Yasuhara Y, Kuwabara H, Andermann F, Bachneff S, Cumming P, Diksic M, Dyve SE, Etienne P, Evans AC, Lal S, Shevell M, Savard G, Wong DF, Chouinard G, Gjedde A. Elevated dopa decarboxylase activity in living brain of patients with psychosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(24):11651-4.
310. Ribe AR, Laursen TM, Charles M, Katon W, Fenger-Grøn M, Davydow D, Chwastiak L, Cerimele JM, Vestergaard M. Long-term Risk of Dementia in Persons With Schizophrenia: A Danish Population-Based Cohort Study. *JAMA Psychiatry*. 2015;7:1-7.

311. Riccardi P, Baldwin R, Salomon R, Anderson S, Ansari MS, Li R, Dawant B, Bauernfeind A, Schmidt D, Kessler R. Estimation of baseline dopamine D2 receptor occupancy in striatum and extrastriatal regions in humans with positron emission tomography with [18F] fallypride. *Biol Psychiatry*. 2008;63(2):241-4.
312. Richtand NM, Welge JA, Logue AD, Keck PE Jr, Strakowski SM, McNamara RK. Dopamine and serotonin receptor binding and antipsychotic efficacy. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(8):1715-26.
313. Riecher-Rössler A, Rybakowski JK, Pflueger MO, Beyrau R, Kahn RS, Malik P, Fleischhacker WW; EUFEST Study Group. Hyperprolactinemia in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis. *Psychol Med*. 2013;43(12):2571-82.
314. Rifkin A. Extrapyramidal side effects: a historical perspective. *J Clin Psychiatry*. 1987 Sep;48 Suppl:3-6.
315. Rosebush PI, Mazurek MF. Neurologic side effects in neuroleptic-naive patients treated with haloperidol or risperidone. *Neurology*. 1999;52(4):782-5.
316. Rosenheck RA, Leslie DL, Sindelar J, Miller EA, Lin H, Stroup TS, McEvoy J, Davis SM, Keefe RS, Swartz M, Perkins DO, Hsiao JK, Lieberman J; CATIE Study Investigators. Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics and perphenazine in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2006;163(12):2080-9.
317. Roth BL, Tandra S, Burgess LH, Sibley DR, Meltzer HY. D4 dopamine receptor binding affinity does not distinguish between typical and atypical antipsychotic drugs. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;120(3):365-8.
318. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. *Schizophr Bull*. 2012;38(1):167-77.
319. Rupniak NM, Jenner P, Marsden CD. Acute dystonia induced by neuroleptic drugs. *Psychopharmacology (Berl)*. 1986;88:403-419.

## S

---

320. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* [Internet] 2005. [acceso 15 de marzo de 2015];2(5). Disponible en: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0020141>.

321. Salamone JD, Correa M, Nunes EJ, Randall PA, Pardo M. The behavioral pharmacology of effort-related choice behavior: dopamine, adenosine and beyond. *J Exp Anal Behav.* 2012;97(1):125-46.
322. Salmi P, Ahlenius S. Further evidence for clozapine as a dopamine D1 receptor agonist. *Eur J Pharmacol.* 1996;307(1):27-31.
323. Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G, Anker M, Cooper JE, Day R. Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on determinants of outcome of severe mental disorders. *Psychol Med.* 1986;16(4):909-28.
324. Scherer J, Tatsch K, Schwarz J, Oertel W, Kirsch MC, Albus M. Striatal D2-dopamine receptor occupancy during treatment with typical and atypical neuroleptics. *Biol Psychiatry.* 1994;36(9):627-9.
325. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature.* 2014;511(7510):421-7.
326. Schlegel S, Schlösser R, Hiemke C, Nickel O, Bockisch A, Hahn K. Prolactin plasma levels and D2-dopamine receptor occupancy measured with IBZM-SPECT. *Psychopharmacology (Berl).* 1996;124(3):285-7.
327. Schmitt GJ, Meisenzahl EM, Dresel S, Tatsch K, Rossmüller B, Frodl T, Preuss UW, Hahn K, Möller HJ. Striatal dopamine D2 receptor binding of risperidone in schizophrenic patients as assessed by 123I-iodobenzamide SPECT: a comparative study with olanzapine. *J Psychopharmacol.* 2002;16(3):200-6
328. Schmitt GJ, Meisenzahl EM, Frodl T, et al. The striatal dopamine transporter in first-episode, drug-naïve schizophrenic patients: evaluation by the new SPECT-ligand[99mTc]-TRODAT-1. *J Psychopharmacol.* 2005;19:488–93.
329. Schmitt GJ, Frodl T, Dresel S, et al. Striatal dopamine transporter availability is associated with the productive psychotic state in first episode, drug-naïve schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006;256:115–21.
330. Schmitt GJ, la Fougere C, Dresel S, et al. Dual-isotope SPECT imaging of striatal dopamine: first episode, drug naïve schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 2008;101:133–41.
331. Schmitt GJ, Meisenzahl EM, Frodl T, La Fougère C, Hahn K, Möller HJ, Dresel S. Increase of striatal dopamine transmission in first episode drug-naïve schizophrenic patients as demonstrated by [(123)I]IBZM SPECT. *Psychiatry Res.* 2009;173(3):183-9.

332. Schoemaker H, Claustre Y, Fage D, Rouquier L, Chergui K, Curet O, Oblin A, Gonon F, Carter C, Benavides J, Scatton B. Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;280(1):83-97.
333. Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, Luyten WH, Van Gompel P, Lesage AS, De Loore K, Leysen JE. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology (Berl).* 1996;124(1-2):57-73.
334. Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, Wong K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature.* 1976;261:717-9.
335. Seeman P, Guan HC, VanTol HHM. Dopamine D4-receptors are elevated in schizophrenia. *Nature* 1993;365:441-5.
336. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry.* 2002;47(1):27-38.
337. Shapiro DA, Renock S, Arrington E, Chiodo LA, Liu LX, Sibley DR, Roth BL, Mailman R. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28(8):1400-11.
338. Shahid M, Walker GB, Zorn SH, Wong EH. Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature. *J Psychopharmacol.* 2009;23(1):65-73.
339. Shotbolt P, Stokes PR, Owens SF, Touloupoulou T, Picchioni MM, Bose SK, Murray RM, Howes OD. Striatal dopamine synthesis capacity in twins discordant for schizophrenia. *Psychol Med.* 2011;41(11):2331-8.
340. Sjöholm H, Bratlid T, Sundsfjord J. 123I-beta-CIT SPECT demonstrates increased presynaptic dopamine transporter binding sites in basal ganglia in vivo in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl).* 2004;173:27-31.
341. Slifstein M, Kegeles LS, Gonzales R, Frankle WG, Xu X, Laruelle M, Abi-Dargham A. [11C]NNC 112 selectivity for dopamine D1 and serotonin 5-HT(2A) receptors: a PET study in healthy human subjects. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007;(10):1733-41.
342. Smith M, Wolf AP, Brodie JD, Arnett CD, Barouche F, Shiue CY, Fowler JS, Russell JA, MacGregor RR, Wolkin A, et al. Serial [18F]N-methylspiroperidol PET studies to measure changes in antipsychotic drug D-2 receptor occupancy in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry.* 1988;23(7):653-63.
343. Sotomayor-Zarate R, Cruz G, Renard GM, Espinosa P, Ramirez VD. Sex hormones and brain dopamine functions. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2014;14(2):62-71.



344. Spector S, Sjoerdsma A, Udenfriend S. Blockade of endogenous norepinephrine Synthesis by alpha-methyl-tyrosine, an inhibitor of tyrosine hydroxylase. *J Pharmacol Exp Ther.* 1965;147:86-95.
345. Srivastava LK, Nair NPV, Lal S. Binding of levomepromazine and cyamemazine to human recombinant dopamine receptor subtypes. *Eur J Psychiat.* 2009;23(3):147-52.
346. Stahl SM. *Stahl's essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications.* 4ed. New York (NY): Cambridge University Press;2013.
347. Standaert DG, Galanter JM. Farmacologia da Neurotransmissão Dopaminérgica. In: Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. *Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia.* 2ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2009. p.166-185.
348. Stephenson CM, Bigliani V, Jones HM, Mulligan RS, Acton PD, Visvikis D, Ell PJ, Kerwin RW, Pilowsky LS. Striatal and extra-striatal D(2)/D(3) dopamine receptor occupancy by quetiapine in vivo. [(123)I]-epidepride single photon emission tomography(SPET) study. *Br J Psychiatry.* 2000;177:408-15.
349. Stip E. Happy birthday neuroleptics! 50 years later: la folie du doute. *Eur Psychiatry.* 2002;17:115-9.
350. Stip E, Zhornitsky S, Motesshafi H, Létourneau G, Stikarovska I, Potvin S, Tourjman V. Ziprasidone for psychotic disorders: a meta-analysis and systematic review of the relationship between pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical profile. *Clin Ther.* 2011;33(12):1853-67.
351. Stockmeier CA, DiCarlo JJ, Zhang Y, Thompson P, Meltzer HY. Characterization of typical and atypical antipsychotic drugs based on in vivo occupancy of serotonin<sub>2</sub> and dopamine<sub>2</sub> receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993;266(3):1374-84.
352. Stone JM, Davis JM, Leucht S, Pilowsky LS. Cortical dopamine D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptors are a common site of action for antipsychotic drugs--an original patient data meta-analysis of the SPECT and PET in vivo receptor imaging literature. *Schizophr Bull.* 2009;35(4):789-97.
353. Strange, PG. Antipsychotic drugs: importance of dopamine receptors for mechanisms of therapeutic actions and side effects. *Pharmacological Reviews.* 2001;53:119-33.
354. Strata P, Harvey R. Dale's principle. *Brain Res Bull.* 1999;50(5-6):349-50.
355. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Capuano GA, Rosenheck RA, Keefe RS, Miller AL, Belz I, Hsiao JK; CATIE Investigators. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE study. *Am J Psychiatry.* 2007;164(3):415-27.

356. Suhara T, Okauchi T, Sudo Y, Takano A, Kawabe K, Maeda J, Kapur S. Clozapine can induce high dopamine D(2) receptor occupancy in vivo. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;160(1):107-12.
357. Suhara T, Okubo Y, Yasuno F, Sudo Y, Inoue M, Ichimiya T, Nakashima Y, Nakayama K, Tanada S, Suzuki K, Halldin C, Farde L. Decreased dopamine D2 receptor binding in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(1):25-30.
358. Sunahara RK, Guan HC, O'Dowd BF, Seeman P, Laurier LG, Ng G, George SR, Torchia J, Van Tol HH, Niznik HB. Cloning of the gene for a human dopamine D5 receptor with higher affinity for dopamine than D1. *Nature*. 1991;350(6319):614-9.
359. Suzuki T, Graff-Guerrero A, Uchida H, Remington G, Caravaggio F, Borlido C, Pollock B, Mulsant B, Deluca V, Ismail Z, Mamo D. Dopamine D<sub>2/3</sub> occupancy of ziprasidone across a day: a within-subject PET study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;228(1):43-51.

## T

---

360. Taber MT, Das S, Fibiger HC. Cortical regulation of subcortical dopamine release: mediation via the ventral tegmental area. *J Neurochem*. 1995;65(3):1407-10.
361. Takano A, Suhara T, Kusumi I, Takahashi Y, Asai Y, Yasuno F, Ichimiya T, Inoue M, Sudo Y, Koyama T. Time course of dopamine D2 receptor occupancy by clozapine with medium and high plasma concentrations. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2006;30:75-81.
362. Talvik M, Nordström AL, Nyberg S, Olsson H, Halldin C, Farde L. No support for regional selectivity in clozapine-treated patients: a PET study with [(11)C]raclopride and [(11)C]FLB 457. *Am J Psychiatry*. 2001;158(6):926-30.
363. Talvik M, Nordström AL, Olsson H, Halldin C, Farde L. Decreased thalamic D2/D3 receptor binding in drug-naïve patients with schizophrenia: a PET study with [(11)C]FLB 457. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003;6(4):361-70.
364. Talvik M, Nordström AL, Okubo Y, Olsson H, Borg J, Halldin C, Farde L. Dopamine D2 receptor binding in drug-naïve patients with schizophrenia examined with raclopride-C11 and positron emission tomography. *Psychiatry Res*. 2006;148(2-3):165-73.
365. Tamminga CA, Lahti AC. Treatments for chronic psychosis. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2001;3(4):281-292.

366. Tandon R.. Safety and tolerability: how do newer generation “atypical” antipsychotics compare? *Psychiatr Q.* 2002;73:297–311.
367. Tarsy D. Tardive Dyskinesia. *Curr Treat Options Neurol.* 2000;2(3):205-214.
368. Tauscher J, Küfferle B, Asenbaum S, Fischer P, Pezawas L, Barnas C, Tauscher-Wisniewski S, Brücke T, Kasper S. In vivo 123I IBZM SPECT imaging of striatal dopamine-2 receptor occupancy in schizophrenic patients treated with olanzapine in comparison to clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology (Berl).* 1999;141(2):175-81.
369. Tauscher J, Küfferle B, Asenbaum S, Tauscher-Wisniewski S, Kasper S. Striatal dopamine-2 receptor occupancy as measured with [123I]iodobenzamide and SPECT predicted the occurrence of EPS in patients treated with atypical antipsychotics and haloperidol. *Psychopharmacology (Berl).* 2002;162(1):42-9.
370. Tauscher J, Hussain T, Agid O, Verhoeff NPLG, Wilson AA, Houle S, Remington G, Zipursky RB, Kapur S: Equivalent occupancy of dopamine D1 and D2 receptors with clozapine: differentiation from other atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1620–5.
371. Tauscher-Wisniewski S, Kapur S, Tauscher J, Jones C, Daskalakis ZJ, Papatheodorou G, Epstein I, Christensen BK, Zipursky RB. Quetiapine: an effective antipsychotic in first-episode schizophrenia despite only transiently high dopamine-2 receptor blockade. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(11):992-7.
372. Tenback DE, van Harten PN, Slooff CJ, Belger MA, van Os J; SOHO Study Group. Effects of antipsychotic treatment on tardive dyskinesia: a 6-month evaluation of patients from the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) Study. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(9):1130-3.
373. Thanvi B, Treadwell S. Drug induced parkinsonism: a common cause of parkinsonism in older people. *Postgrad Med J.* 2009;85(1004):322-6.
374. Togay B, Noyan H, Tasdelen R, Ucok A. Clinical variables associated with suicide attempts in schizophrenia before and after the first episode. *Psychiatry Res.* 2015;229(1-2):252-6.
375. Trichard C, Paillère-Martinot M-L, Attar-Levy D, Recassens C, Monnet F, Martinot J-L. Binding of antipsychotic drugs to cortical 5-HT<sub>2A</sub> receptors: a PET study of chlorpromazine, clozapine, and amisulpride in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 1998;155:505–8.
376. Truffinet P, Tamminga CA, Fabre LF, Meltzer HY, Rivière ME, Papillon-Downey C. Placebo-controlled study of the D<sub>4</sub>/5-HT<sub>2A</sub> antagonist fannanserin in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1999;156(3):419-25.
377. Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV. Genes, environment and schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl.* 2001;40:s18-24.

378. Tune LE, Wong DF, Pearlson G, Strauss M, Young T, Shaya EK, Dannals RF, Wilson AA, Ravert HT, Sapp J, et al. Dopamine D2 receptor density estimates in schizophrenia: a positron emission tomography study with <sup>11</sup>C-N-methylspiperone. *Psychiatry Res.* 1993;49(3):219-37.
379. Tuppurainen H, Kuikka J, Viinamäki H, Husso-Saastamoinen M, Bergström K, Tiihonen J. Extrastriatal dopamine D 2/3 receptor density and distribution in drug-naive schizophrenic patients. *Mol Psychiatry.* 2003;8(4):453-5.
380. Turrone P, Kapur S, Seeman MV, Brown GM, Rahman MZ, Flint A. Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry.* 2002;159:133-5.

## U

---

381. Uchida H, Takeuchi H, Graff-Guerrero A, Suzuki T, Watanabe K, Mamo DC. Dopamine D2 receptor occupancy and clinical effects: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(4):497-502.

## V

---

382. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, Rosenbaum S, Correll CU. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry.* 2015;14(3):339-47.
383. Van Harten PN, Hoek HW, Kahn RS. Acute dystonia induced by drug treatment. *BMJ.* 1999;319:623-6.
384. Vassos E, Pedersen CB, Murray RM, Collier DA, Lewis CM. Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2012;38(6):1118-23.
385. Verhoeff NP, Kapur S, Hussey D, Lee M, Christensen B, C Psych, Papatheodorou G, Zipursky RB. A simple method to measure baseline occupancy of neostriatal dopamine D2 receptors by dopamine in vivo in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology.* 2001;25(2):213-23.

386. Vernaleken I, Fellows C, Janouschek H, Bröcheler A, Veselinovic T, Landvogt C, Boy C, Buchholz HG, Spreckelmeyer K, Bartenstein P, Cumming P, Hiemke C, Rösch F, Schäfer W, Wong DF, Gründer G. Striatal and extrastriatal D2/D3-receptor-binding properties of ziprasidone: a positron emission tomography study with [18F]Fallypride and [11C]raclopride (D2/D3-receptor occupancy of ziprasidone). *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(6):608-17.
387. Vernaleken I, Janouschek H, Raptis M, Hellmann S, Veselinovic T, Bröcheler A, Boy C, Cumming P, Hiemke C, Rösch F, Schäfer WM, Gründer G. Dopamine D2/3 receptor occupancy by quetiapine in striatal and extrastriatal areas. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(7):951-60.
388. Videbaek C, Toska K, Scheideler MA, Paulson OB, Moos Knudsen G. SPECT tracer [(123)I]IBZM has similar affinity to dopamine D2 and D3 receptors. *Synapse*. 2000;38(3):338-42.
389. Vieta E, Valentí M. Pharmacological management of bipolar depression: acute treatment, maintenance, and prophylaxis. *CNS Drugs*. 2013;27(7):515-29.
390. Volk DW, Lewis DA. Prenatal ontogeny as a susceptibility period for cortical GABA neuron disturbances in schizophrenia. *Neuroscience*. 2013;248:154-64.
391. Volkow ND, Gur RC, Wang G, Fowler JS, Moberg PJ, Ding Y, Hitzemann R, Smith G, Logan J. Association Between Decline in Brain Dopamine Activity With Age and Cognitive and Motor Impairment in Healthy Individuals. *Am J Psychiatry*. 1998;155:344-9.

## W

---

392. Waddington JL, O'Callaghan E: What makes an antipsychotic "atypical"? conserving the definition. *CNS Drugs*. 1997;7:341-6.
393. Williams AM, Park SH. Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management. *CNS Drugs*. 2015;29(2):101-11.
394. Woerner MG, Saltz BL, Kane JM, Lieberman JA, Alvir JM. Diabetes and development of tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1993;150:966-8.
395. Woerner MG, Alvir JM, Saltz BL, Lieberman JA, Kane JM. Prospective study of tardive dyskinesia in the elderly: rates and risk factors. *Am J Psychiatry*. 1998;155:1521-28.

396. Wolkin A, Barouche F, Wolf AP, Rotrosen J, Fowler JS, Shiue CY, Cooper TB, Brodie JD. Dopamine blockade and clinical response: evidence for two biological subgroups of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1989;146(7):905-8.
397. Wong DF, Wagner Jr HN, Tune LE, Dannals RF, Pearlson GD, Links JM, Tamminga CA, Broussolle EP, Ravert HT, Wilson AA, et al. Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug-naive schizophrenics. *Science*. 1986; 234(4783): 1558-63.
398. Woods SW, Morgenstern H, Saksá JR, Walsh BC, Sullivan MC, Money R, Hawkins KA, Gueorguieva RV, Glazer WM. Incidence of tardive dyskinesia with atypical versus conventional antipsychotic medications: a prospective cohort study. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(4):463-74.
399. World Medical Association General Assembly. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects (revised October 7, 2000). *HIV Clin Trials*. 2001;2(1):92-5.

## X

---

400. Xiberas X, Martinot JL, Mallet L, Artiges E, Loc'H C, Mazière B, Paillère-Martinot ML. Extrastriatal and striatal D(2) dopamine receptor blockade with haloperidol or new antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2001;179:503-8.

## Y

---

401. Yang YK, Yu L, Yeh TL, Chiu NT, Chen PS, Lee IH. Associated alterations of striatal dopamine D2/D3 receptor and transporter binding in drug-naive patients with schizophrenia: a dual-isotope SPECT study. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1496-8.
402. Yasuno F, Suhara T, Okubo Y, Sudo Y, Inoue M, Ichimiya T, Tanada S. Dose relationship of limbic-cortical D2-dopamine receptor occupancy with risperidone. *Psychopharmacology*. 2001;154(1):112-4.
403. Yasuno F, Suhara T, Okubo Y, Sudo Y, Inoue M, Ichimiya T, Takano A, Nakayama K, Halldin C, Farde L. Low dopamine d(2) receptor binding in subregions of the thalamus in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004 Jun;161(6):1016-22.

404. Yoder KK, Hutchins GD, Morris ED, Brashear A, Wang C, Shekhar A. Dopamine transporter density in schizophrenic subjects with and without tardive dyskinesia. *Schizophr Res.* 2004;71:371–5.

## Z

---

405. Zipursky RB, Reilly TJ, Murray RM. The myth of schizophrenia as a progressive brain disease. *Schizophr Bull.* 2013;39(6):1363-72.