

Esquizofrenia

El tratamiento con antipsicóticos atípicos

La esquizofrenia es una de las enfermedades más discapacitantes. Es una enfermedad bastante frecuente, con una prevalencia del 1%. Las expectativas clínicas en el tratamiento de la esquizofrenia han aumentado considerablemente desde la introducción de los nuevos antipsicóticos atípicos.

El inicio de la esquizofrenia se sitúa, generalmente, entre la adolescencia y el principio de la edad adulta. Muchos pacientes tienen una evolución que alterna recaídas y remisiones con episodios de psicosis (delirios, alucinaciones y paranoia), que conduce a un deterioro gradual con distanciamiento social.

La esquizofrenia no es una enfermedad mortal, con lo que el tratamiento puede prolongarse durante un largo período.

El término «esquizofrenia» comprende un amplio abanico de trastornos cognitivos, emocionales y del comportamiento. Su sintomatología es heterogénea; dos pacientes diagnosticados de esquizofrenia pueden presentar síntomas totalmente distintos. La hipótesis de los dos síndromes de CROW clasifica estos síntomas como positivos y negativos. Los síntomas positivos se caracterizan por delirios, alucinaciones, trastornos formales del pensamiento y comportamiento estafalarario de inicio agudo, síntomas que se asocian comúnmente a una enfermedad psicótica.

Los síntomas negativos se caracterizan por aplanamiento afectivo, apatía, deficiencia de la atención, pobreza del contenido del pensamiento o discurso y alejamiento social. Por lo general, son más difíciles de tratar que los síntomas positivos.

La evolución clínica de la esquizofrenia es variable en todas las fases de la enfermedad. El inicio puede ser

agudo o insidioso. Algunos pacientes presentan una remisión completa y otros viven con grados variables de incapacidad. Algunos pacientes presentan un deterioro gradual y continuado de sus funciones.

La esquizofrenia es una enfermedad que afecta a la sociedad en todos los sentidos:

- Los pacientes presentan un deterioro notable de la calidad de vida y una mayor mortalidad por suicidio, respecto a la población general.
- Los familiares poseen una carga pesada que les afecta física y emocionalmente y les provoca importantes tensiones.
- El sistema sanitario soporta un alto coste, principalmente debido a hospitalizaciones y recaídas.
- La sociedad experimenta una pérdida de productividad por parte de los pacientes con esquizofrenia.

Tratamiento

Los antipsicóticos tradicionales (APS) tienen limitaciones considerables. El 30-40% de los pacientes presentan mala o insuficiente respuesta al tratamiento y las observaciones muestran que tienen bajo o nulo efecto sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia. Además, se asocian a efectos motores conocidos como síntomas extrapiramidales, término que engloba una variedad de síndromes motores y mentales, agudos y crónicos (como acatisia,

disonía, parkinsonismo y discinesia tardía causada por el bloqueo de los receptores dopaminérgicos en la región extrapiramidal del cerebro).

- La acatisia es un estado de profunda intranquilidad o ansiedad interna en el que el paciente presenta movimientos episódicos o constantes: balanceo, golpeteo de pies, movimientos rítmicos, etc. Es uno de los efectos secundarios más angustiantes del tratamiento con APS.
- La distonía es una postura anormal causada por una contracción muscular sostenida. Se observa con mayor frecuencia en los músculos de la cabeza y cuello. Puede ser dolorosa e interferir en las actividades cotidianas como hablar o comer.
- El parkinsonismo inducido por fármacos afecta aproximadamente a la mitad de los pacientes tratados con fármacos convencionales. Se caracteriza por temblor, rigidez y bradicinesia (movimientos lentos) y bradifrenia (retardo de los pensamientos). Los síntomas alteran la capacidad del paciente para desarrollar sus funciones sociales y dificultan su integración.
- La discinesia tardía es una reacción adversa de aparición tardía que, en algunos casos, puede ser irreversible. El paciente presenta una actividad muscular involuntaria en la cabeza, tronco y extremidades, experiencia angustiante y limitante. Por todo ello, el incumplimiento terapéutico es uno de los problemas

de los APS. Los efectos secundarios, en especial la acatisia, son la causa principal de abandono del tratamiento, aunque también intervienen otros factores relacionados con la enfermedad, como deficiencias motivacionales que dificultan el cumplimiento.

Los APS no tratan la esquizofrenia de forma adecuada. Los fármacos novedosos deberían poseer las siguientes características:

- Eficacia en el tratamiento de los síntomas positivos. El paciente debe ser capaz de reintegrarse socialmente sin suponer una amenaza contra sí mismo o para otros.
- Eficacia en el tratamiento de los síntomas negativos primarios, para que el paciente pueda empezar a reconstruir sus habilidades sociales.
- Buena tolerabilidad para proteger al paciente de algunos signos negativos secundarios y reducir, considerablemente, el riesgo de recaída psicótica, al mejorar el cumplimiento de las pautas.

Las expectativas clínicas en el tratamiento de la esquizofrenia han aumentado considerablemente desde la introducción de los nuevos antipsicóticos atípicos, que producen una incidencia menor de efectos extrapiramidales y ejercen un efecto terapéutico más efectivo sobre los síntomas negativos. Estos fármacos comparten con los APS la capacidad de bloquear los receptores de dopamina D2 en el sistema límbico, pero difieren en sus propiedades farmacológicas globales. Incluyen amisulpride, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, sertindol y ziprasidona.

La clozapina es el prototipo de antipsicótico atípico. Se le llamó así, porque fue el primer fármaco, desde el descubrimiento de clorpromazina, que ofreció una mayor eficacia terapéutica con una reducción de los síntomas extrapiramidales. La base de la investigación de nuevos antipsicóticos se basa en tres categorías principales:

- Separación de las curvas dosis/respuesta correspondientes a las actividades (conductuales o farmacológicas) predictivas de actividad antipsicótica e inducción de síntomas extrapiramidales, respectivamente.
- Especificidad anatómica de acción por su unión en una región determinada del sistema nervioso y no en otra.
- Perfiles de unión a los neuroreceptores que muestran una selectividad a los receptores asociados a su eficacia, pero no a los receptores asociados a efectos secundarios.

Hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia

La hipótesis dopaminérgica propone que la esquizofrenia se produce a consecuencia de un exceso de actividad en la sinapsis dopaminérgica del cerebro y que los fármacos neurolepticos controlan los síntomas mediante el antagonismo de la dopamina en los receptores sinápticos. Los orígenes de esta hipótesis se sitúan en los años cincuenta cuando se descubrieron los siguientes hechos complementarios:

- La anfetamina y otros agentes psicoestimulantes inducen o exacerbaban la psicosis.
- La clorpromazina y otros neurolepticos son eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia.

Los fármacos psicoestimulantes, como la anfetamina o la cocaína,

ejercen una acción indirecta como antagonistas en los receptores dopaminérgicos, al aumentar la concentración de dopamina en las sinapsis. A dosis altas, los psicoestimulantes producen un estado psicótico que es muy semejante a la esquizofrenia paranoide. Si se administran a enfermos esquizofrénicos, estos fármacos producen una recaída o un empeoramiento de su afección.

Las psicosis inducidas por psicoestimulantes, aparentemente, reflejan una actividad dopaminérgica excesiva. Los fármacos eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia disminuyen la actividad dopaminérgica. A medida que la investigación farmacológica y clínica ha avanzado, se ha visto que la hipótesis dopaminérgica es una simplificación, al menos en su forma original. A pesar de ello, no se ha propuesto ninguna nueva hipótesis general y los investigadores se han centrado en el desarrollo de otras perspectivas de la función desempeñada por la dopamina. Aunque otros neurotransmisores, por ejemplo, la serotonina, pueden desempeñar funciones importantes en la mediación de los efectos de algunos fármacos antipsicóticos, es probable que estos sistemas adicionales interactúen directamente con los mecanismos neuronales de la dopamina.

Hasta el momento no se ha identificado ningún antipsicótico eficaz, que no tenga un mecanismo de antagonismo con la actividad dopaminérgica. Por ello, es probable que la dopamina continúe ocupando un sitio clave en la investigación de la esquizofrenia y del mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos. ■

Amisulpride*

Amisulpride es un antipsicótico atípico que difiere de los otros compuestos atípicos por su alta selectividad por los receptores de la dopamina D2 y D3. Su actividad antipsicótica ha sido probada en una amplia serie de ensayos clínicos y su perfil atípico ha sido bien caracterizado. ■

* Una amplia revisión farmacológica de este principio activo será publicada en el próximo número.