

Esquizofrenia

Tratamiento con un nuevo antipsicótico atípico

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave que se manifiesta a través de diversos síntomas complejos. Es un trastorno psicótico de evolución y desenlace variables. La esquizofrenia es, por lo general, una enfermedad grave, crónica y debilitante. Los síntomas suelen aparecer al final de la adolescencia o al inicio de la edad adulta y persisten durante toda la vida. Recientemente, un nuevo antipsicótico atípico, la ziprasidona, ha venido a incorporarse al arsenal farmacológico para el tratamiento de la esquizofrenia.



La presentación clínica de la esquizofrenia es variable. Los síntomas se dividen en positivos: representan un exceso o distorsión de la función mental normal; y negativos: representan una disminución o pérdida de la función mental normal. En algunos casos se da una combinación de ambos.

Entre los síntomas positivos se incluyen las alucinaciones y las ideas delirantes y entre los negativos, la falta de motivación, la anhedonia y la retracción social. En muchos casos, las personas que tienen esquizofrenia presentan también síntomas cognitivos y síntomas de depresión o ansiedad. Los síntomas del estado de ánimo también incluyen síntomas depresivos, ansiedad y pensamiento suicida.

Causas

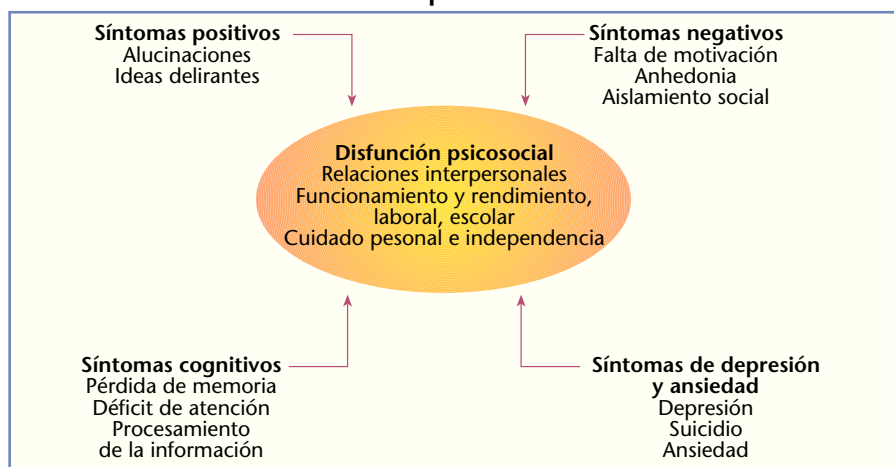
No se conoce la causa exacta de la esquizofrenia, aunque hay evidencias de que se trata de un trastorno del neurodesarrollo cerebral. Las teorías relacionadas con causas psicológicas y sociales han sido descartadas. Algunas teorías relacionan la enfermedad con anomalías genéticas, anomalías cere-

brales estructurales, anomalías neuroquímicas y complicaciones obstétricas. Es posible que la causa de la esquizofrenia sea multifactorial.

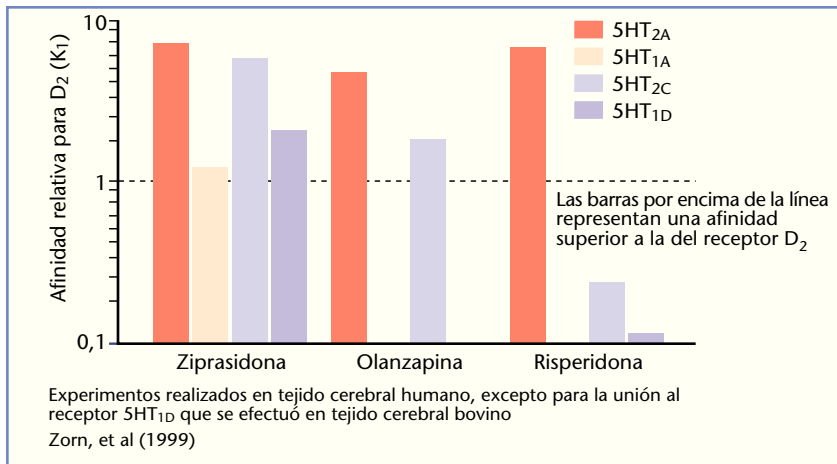
Las principales líneas de investigación, sin embargo, se centran en las anomalías neuroquímicas del cerebro, que implican una disfunción central de la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica.

La teoría de la dopamina ha sido actualizada recientemente con la inclusión de nuevas propuestas sobre los signos positivos de la enfermedad que podrían ser el resultado de un exceso relativo de neurotransmisión dopaminérgica en el mesocórtex, y sobre los signos negativos, que podrían ser resultado de un déficit relativo de la neurotransmisión dopaminérgica en la corteza prefrontal.

Síntomas fundamentales de la esquizofrenia



Afinidad por los receptores de la serotonina en relación con la afinidad por el receptor D₂



Hasta hace poco tiempo, se habían detectado dos clases de receptores de la dopamina: D1 y D2. Más recientemente, se han identificado hasta 5 genes distintos para los receptores neuronales de la dopamina, aunque no se ha determinado su papel con exactitud. Sí se ha observado que el receptor D2 podría estar relacionado con la psicosis. Además, se han determinado formas polimórficas del receptor D4; una de ellas está presente en una forma anormalmente elevada en el cerebro de personas que presentan esquizofrenia. Por todo ello, los fármacos que poseen altas afinidades con los receptores D2, D3 y D4 en sus formas apropiadas, parecen desempeñar un papel importante en el tratamiento de la esquizofrenia.

La serotonina (5HT) representa un papel importante en la regulación de la neurotransmisión dopaminérgica. Se ha argumentado en diversos artículos que la neurotransmisión serotoninérgica inhibe la neurotransmisión dopaminérgica en mesencéfalo y prosencéfalo y que el empleo de antagonistas de los receptores de la serotonina desinhibe la neurotransmisión de la dopamina en el cuerpo estriado y en la corteza prefrontal.

Se han identificado numerosos tipos de receptores de la 5HT y pocos fármacos selectivos para que puedan ser investigados in vivo. Por ello, no es posible afirmar con certeza cuáles

son los subtipos que median las respuestas terapéuticas y los acontecimientos adversos asociados a los fármacos antipsicóticos.

Sin embargo, se ha demostrado que el aumento del tono serotoninérgico puede reducir la neurotransmisión dopaminérgica y que el bloqueo de los receptores 5HT_{2A} puede moderar la reducción de la función dopaminérgica consecuencia del bloqueo de los receptores D2.

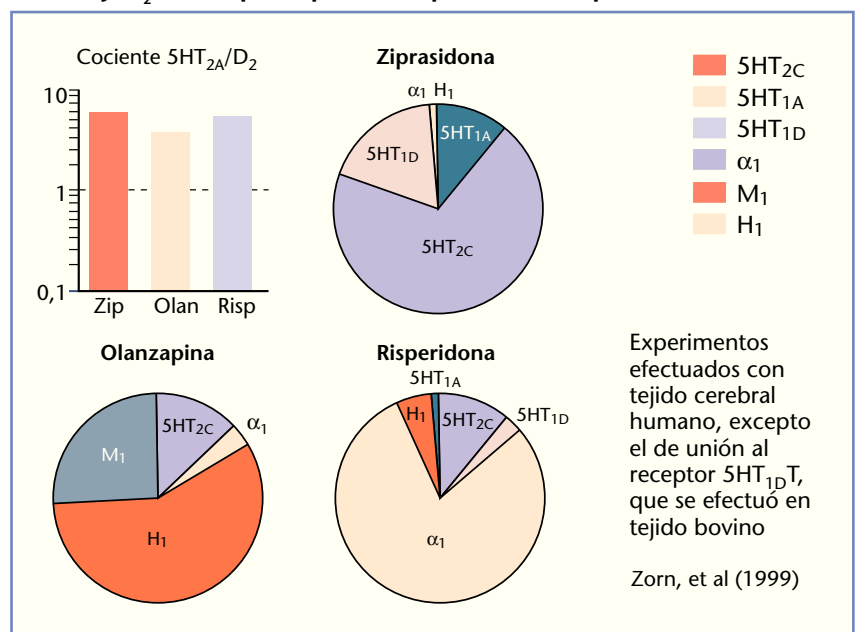
Los receptores 5HT_{1A} interactúan funcionalmente con los receptores 5HT_{2A} para modificar la liberación de dopamina en la corteza prefrontal; por ello, se ha sugerido que la activación de este receptor puede ser importante en el tratamiento de los signos negativos de la esquizofrenia.

Tratamiento de la esquizofrenia

Los fármacos antipsicóticos convencionales son eficaces, por lo general, para el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia, pero no para el tratamiento de los síntomas negativos. Se admite que la presencia de síntomas negativos en el momento de ingreso hospitalario se asocia a una peor respuesta en el tratamiento.

El tratamiento con fármacos antipsicóticos no es curativo. Los fármacos antipsicóticos convencionales mejoran los síntomas de la esquizofrenia, pero están seriamente limitados, principalmente por su escasa eficacia y mala tolerancia, lo que dificulta el cumplimiento terapéutico.

Comparación de la afinidad por receptores distintos de los receptores 5HT_{2A} y D₂ de los principales antipsicóticos atípicos



La respuesta a los fármacos antipsicóticos convencionales es variable: sólo en un 15% de pacientes es plenamente satisfactoria. Otro 15% no responde en absoluto y un 70% experimenta una reducción de los síntomas positivos, en una respuesta parcial.

Muchos de los pacientes en tratamiento recaen tras una mejoría inicial.

Los pacientes con esquizofrenia muestran una amplia variedad de déficits cognitivos: afectación de la atención, de la memoria y del procesamiento de la información. Al parecer, los fármacos antipsicóticos convencionales empeoran la función cognitiva con la misma frecuencia con la que la mejoran, posiblemente por el requerimiento adicional de medicación anticolinérgica.

Los pacientes con esquizofrenia también presentan con frecuencia trastornos del estado de ánimo; un 25% presenta síntomas depresivos, lo que se asocia con un deterioro de la calidad de vida y con ideas suicidas.

Los fármacos antipsicóticos se asocian a múltiples efectos adversos: trastornos del movimiento, aumento de peso y disfunción sexual, entre otros.

La falta de cumplimiento terapéutico se da en un alto porcentaje, estimado en el 50%.

Es preciso desarrollar nuevos fármacos antipsicóticos que se toleren bien y produzcan rápida mejoría de los síntomas.

Nuevo antipsicótico atípico

La ziprasidona es un nuevo antipsicótico atípico con un perfil diferente de otros antipsicóticos atípicos o convencionales. No se encuentra relacionada con ningún otro antipsicótico disponible en la actualidad o en fase avanzada de desarrollo clínico.

El objetivo principal de la investigación de este fármaco fue desarrollar un potente antagonista de los receptores D2 y 5HT2A, pero con una mayor afinidad por los receptores 5HT2A que por los receptores D2. Un requisito esencial era la buena tolerancia y por ello era preciso que tuviese una afinidad muy baja por los receptores α_1 y M1 con el fin de disminuir la probabilidad de causar efectos secundarios adrenérgicos: hipotensión postural y disfunción sexual; y colinérgicos: estreñimiento y deterioro cognitivo. Durante el desarrollo del proyecto se determinó que también era deseable una elevada afinidad por los receptores 5HT1A, 5HT2C, y 5HT1D y la capacidad de inhibir la recaptación sináptica de las monoaminas.

La ziprasidona tiene un perfil único de unión a receptores. ■