

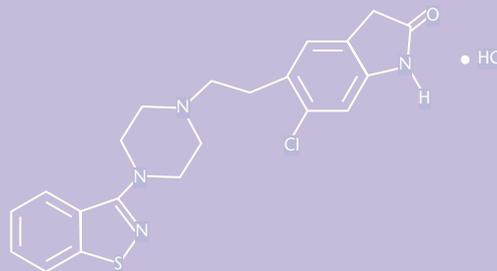
MARIÁN CARRETERO COLOMER

VOCAL DEL COF DE BARCELONA.

Ziprasidona

Para mejorar los síntomas psicóticos de la esquizofrenia

Ziprasidona es un nuevo antipsicótico atípico para el tratamiento de la esquizofrenia. Su estructura química es nueva y no está relacionada con ningún otro antipsicótico disponible. Se trata de una benzotiazolipiperazina con un perfil farmacológico distinto de otros antipsicóticos atípicos o convencionales.



La esquizofrenia es una enfermedad mental grave que se manifiesta mediante síntomas diversos y complejos. Se trata de un trastorno psicótico de síntomas, evolución y desenlace variables. Es una enfermedad que en la mayoría de los casos es grave, crónica y debilitante. Los síntomas suelen manifestarse por primera vez al final de la adolescencia o al inicio de la edad adulta y persisten durante toda la vida. La incidencia mundial de la esquizofrenia es del 1%.

La presentación clínica de la esquizofrenia varía de un individuo a otro y también varía durante la enfermedad. Los síntomas principales de la esquizofrenia representan un exceso o distorsión de la función mental normal (síntomas positivos), una disminución o pérdida de la función mental normal (síntomas negativos), o 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, los individuos con esquizofrenia muestran signos cognitivos y síntomas de depresión y ansiedad. Los síntomas cognitivos incluyen trastornos de la memoria, de la atención y del procesamiento de la información. Los síntomas del estado de ánimo incluyen síntomas depresivos, ansiedad y pensamiento suicida.

Mecanismo de acción

Ziprasidona posee un perfil único de unión a receptores. Está dotado de una afinidad mucho mayor por el receptor 5HT_{2A} que por el receptor D₂, es un potente agonista del receptor 5HT_{1A} y un potente antagonista de los receptores 5HT_{1D} y 5HT_{2C}. El fármaco también inhibe moderadamente la recaptación de 5HT y de noradrenalina. Ziprasidona tiene una afinidad despreciable por el receptor M₁ y una afinidad modesta por los receptores α ₁ y H₁. Ziprasidona se diferencia del resto de antipsicóticos por este perfil distinto de unión a receptores y explica su eficacia en el tratamiento de los síntomas positivos, negativos y del estado de ánimo de la esquizofrenia, con un bajo potencial de síntomas extrapiramidales, hipotensión postural, sedación y afectación cognitiva.

Al comparar las afinidades relativas de ziprasidona, olanzapina y risperidona por los receptores serotoninérgicos, adrenérgicos, histamínicos y muscarínicos, se observan diferencias sustanciales en relación con sus afinidades predominantes por receptores distintos de los receptores 5HT_{2A} y D₂.

Ziprasidona es también un modesto inhibidor de la recaptación de 5HT y noradrenalina, efecto que comparte con antidepressivos con-

convencionales, como amitriptilina o imipramina.

Farmacocinética

La farmacocinética de ziprasidona se ha investigado en estudios de dosis única y de dosis múltiple realizados en voluntarios sanos, pacientes con esquizofrenia y en individuos con diversos procesos médicos.

La absorción de ziprasidona oral aumenta de modo significativo en presencia de alimentos. En diversos estudios se ha observado que la biodisponibilidad absoluta de ziprasidona administrada conjuntamente con alimentos ricos en grasas es aproximadamente el doble que la observada en pacientes en ayunas, mientras que la administración 2 h después mostró una biodisponibilidad 1,5 veces mayor que la de pacientes en ayunas.

Ziprasidona tiene una farmacocinética lineal en estado de equilibrio en un rango de dosis de 40-160 mg/día. Los valores del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo tras la administración oral de dosis múltiples de 40, 80 y 160 mg/día de ziprasidona, divididas en 2 tomas diarias, inmediatamente después de una comida estándar, fueron 462,768 y 1.551 ng·h/ml, respectivamente. Los valo-

res correspondientes de la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) fueron de 66, 116 y 202 ng/ml.

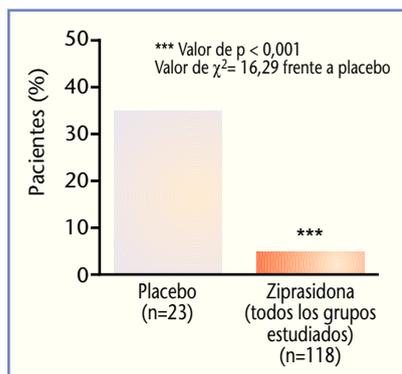
No se observaron diferencias clínicamente significativas entre pacientes jóvenes y ancianos ni entre mujeres y varones en lo que respecta a las concentraciones plasmáticas y la semivida de eliminación de ziprasidona. Las dosis de ziprasidona no precisaron de ajuste en función de la edad o el sexo.

Ziprasidona desarrolla un extenso metabolismo tras su administración oral, de forma que menos del 5% de la dosis administrada se excreta como fármaco inalterado por la orina y las heces.

Mediante técnicas de radiocromatografía se han identificado varios metabolitos de ziprasidona en orina y suero. La principal vía de eliminación, correspondiente a dos terceras partes del metabolismo, se produce mediante reducción por la aldehído oxidasa hasta el metabolito S-metil-hidroxiziprasidona. La segunda vía de eliminación, correspondiente a un tercio del metabolismo, se realiza a través de la oxidación catalítica de la isoenzima 3A4 del citocromo P450, que produce metabolitos inactivos.

La semivida de eliminación de ziprasidona tras dosis repetidas por vía oral es de 6,6 h (rango entre 3,2 y 10 h) y se alcanzan concentraciones plasmáticas estables en 1-3 días.

Porcentaje de pacientes que alcanzaron la situación de recaída tras 6 meses de tratamiento con ziprasidona (40-160 mg/día) frente a placebo



Ziprasidona no inhibe in vitro las isoenzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4.

Los estudios en voluntarios sanos confirman que ziprasidona cuenta con un potencial bajo de interacciones medicamentosas.

Eficacia clínica

Ziprasidona es clínica y estadísticamente más eficaz que el placebo en la reducción de síntomas positivos, negativos y del estado de ánimo. Los diversos estudios indican que ziprasidona mejora los síntomas psicóticos des-

de la primera semana de tratamiento y produce una mejoría progresiva durante las semanas siguientes. Los estudios indican también que el tratamiento con ziprasidona puede iniciarse con una dosis eficaz sin necesidad de ajuste de la dosis.

Se ha demostrado que el tratamiento a largo plazo con ziprasidona previene la exacerbación aguda y mejora los síntomas negativos y el funcionamiento global de los pacientes.

Tolerabilidad

La seguridad y la tolerabilidad de ziprasidona se ha evaluado ampliamente en su programa internacional de desarrollo clínico. En los diversos estudios se ha apreciado que ziprasidona es un fármaco bien tolerado.

La incidencia global de acontecimientos adversos en estudios clínicos a corto y largo plazo fue similar a placebo.

La mayoría de acontecimientos adversos asociados a ziprasidona son leves o moderados. El porcentaje de pacientes tratados con ziprasidona que experimentaron efectos adversos graves fue de un 8,4%, frente al 10,3% de los tratados con placebo.

Los abandonos por acontecimientos adversos fueron poco frecuentes, sólo un 4,1% de los pacientes tratados con ziprasidona frente a un 2,1% de los tratados con placebo.

El efecto adverso comunicado con mayor frecuencia fue cefalea, un 22% en ambos grupos. También se comunicó somnolencia transitoria, dispepsia y náuseas.

Ziprasidona presenta un bajo riesgo de inducir trastornos del movimiento y también de producir acontecimientos adversos asociados a otros fármacos antipsicóticos, como hipotensión postural, aumento de peso y disfunción sexual.

No se han observado cambios en las pruebas de laboratorio durante el tratamiento con ziprasidona. ■

Farmacocinética en estado de equilibrio y proporcional a la dosis de ziprasidona administrada por vía oral

