

PSIQUIATRÍA

ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS: EFECTOS ADVERSOS, SUPERVIVENCIA NEURONAL Y NEUROGENESIS

Jesús Alexander Rivera Arenas*

SUMMARY

The use of atypical antipsychotics has significant improvements in the treatment of schizophrenia. Most patients do not experience extrapyramidal side effects of typical drugs, including frequent irreversible tardive dyskinesia and less sustained elevation of prolactin. However, serious adverse reactions may also occur with atypical antipsychotics without proper treatment monitoring. While the atypical antipsychotics have modest efficacy advantages over typical antipsychotics on positive symptoms of psychosis, they are more effective in

treating the negative symptoms. Furthermore, it has recently been proposed that this group of drugs improve cell survival and enhance neurogenesis.

INTRODUCCIÓN

Este grupo de fármacos, actualmente es de los más utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia. Se definió este nuevo grupo de fármacos por su eficacia antipsicótica en los síntomas productivos de la esquizofrenia, mayor eficacia sobre la sintomatología negativa,

Menor tasa de efectos adversos de tipo extrapiramidal. Además, parecen ser más beneficiosos en el tratamiento de pacientes con antecedentes de mala respuesta a los antipsicóticos convencionales o clásicos.^(1,15) El prototipo de antipsicótico atípico fue la clozapina. Si bien en la década de los 90 y hasta nuestros días se han introducido en terapéutica nuevos fármacos. La FDA tiene autorizados los siguientes: Aripiprazole, Asenapina, Clozapina, Iloperidona, Olanzapina, Paliperidona, Quetiapina, Risperidona y

* Médico General. Universidad de Costa Rica.

Ziprasidona.⁽¹²⁾

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos de los antipsicóticos suelen ser la extensión de sus muchas acciones farmacológicas, y por lo tanto de su perfil receptorial, así como del tiempo y la dosis que mantenemos el tratamiento farmacológico.^(7,11)

A) Efectos Neurológicos: Efectos motores extrapiramidales: Acatisia, Parkinsonismo, Reacciones distónicas agudas, discinesia tardía. Si bien, la incidencia se ha visto notablemente disminuida con la utilización de los agentes atípicos, no ha sido totalmente erradicada. De forma general y dentro del grupo de los atípicos, risperidona es el fármaco que con más frecuencia produce efectos de tipo extrapiramidal y en general guardan relación con las dosis empleadas (es frecuente detectar efectos de tipo extrapiramidal por encima de los 7-8 mg / día).^(1,5)

B) Efecto proconvulsivante. Los antipsicóticos disminuyen el umbral de convulsión, con el riesgo de desencadenar crisis convulsivas. Dentro del grupo de los atípicos es clozapina el que presenta una mayor incidencia, que además es dosis dependiente (4,4 % a dosis superiores a los 600 mg / día), el resto del grupo presenta una incidencia muy baja.

(1)

C) Síndrome Neuroléptico Maligno. Se caracteriza por hipertermia acompañada de rigidez muscular de tipo parkinsoniano, junto con una brusca elevación de la creatinina plasmática. El agente farmacológico más implicado es el haloperidol. En el caso de los atípicos, la incidencia es muy escasa, si bien se han descrito algunos casos puntuales especialmente asociados a clozapina, olanzapina y risperidona.^(1,2,13)

D) Sedación. Este efecto es particularmente acusado en el caso de olanzapina y quetiapina, dentro del grupo de los atípicos, y se manifiesta sobre todo al comienzo del tratamiento, disminuyendo progresivamente a lo largo del mismo.^(1,3)

E) Efectos vegetativos. Por bloqueo en distintos receptores del sistema nervioso autónomo. El bloqueo adrenérgico puede producir hipotensión ortostática y problemas en la eyaculación. De entre los atípicos risperidona, clozapina y quetiapina son los que con mayor frecuencia producen hipotensión ortostática. Este efecto suele presentar tolerancia y se evita con frecuencia realizando escalada gradual de la dosis. De entre los signos evidentes de bloqueo colinérgico, es el estreñimiento el que mayor se manifiesta y son clozapina y olanzapina los fármacos más

implicados.^(1,4,9)

F) Efectos cardiacos. Todos los antipsicóticos pueden presentar alteraciones cardiacas manifestándose generalmente en el ECG como alargamiento del segmento QT. De entre todos los atípicos son ziprasidona y quetiapina los que mayor prolongación del intervalo QT manifiestan. La monitorización de este intervalo con realizaciones periódicas de ECG pueden ser necesarias en los pacientes en tratamiento con estos fármacos.^(1,12)

G) Efectos metabólicos. El bloqueo dopaminérgico central afecta a la secreción de GH, TSH y fundamentalmente a Prolactina. Los niveles altos de prolactina pueden traducirse en galactorrea, anomalías en el ciclo menstrual, incluido amenorrea y disfunción sexual. De entre los antipsicóticos atípicos el que de forma más significativa produce hiperprolactinemia –que además es dosis dependiente– es risperidona.^(8,13)

a. Aumento de peso. La ganancia de peso es uno de los efectos más comunes que se manifiestan durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos. La incidencia depende notablemente del fármaco empleado siendo clozapina y olanzapina los más significativos, mientras que la incidencia es prácticamente nula para ziprasidona.^(9,13)

b. Alteraciones del metabolismo lipídico y de la glucosa.

Los datos actuales sugieren que olanzapina es, quizá, el fármaco más implicado en alteraciones del colesterol, triglicéridos y producción de diabetes. Sin embargo, este hecho no es exclusivo de este fármaco, por lo que se hace necesario un seguimiento de estos parámetros en todos los pacientes tratados con antipsicóticos.⁽¹⁾

H) Alteraciones Hematológicas.

La capacidad de clozapina de provocar discrasias sanguíneas se estima en un 1% por lo que requiere una frecuente monitorización hematológica del paciente.^(1,3)

SUPERVIVENCIA NEURONAL Y LA NEUROGÉNESIS

La esquizofrenia se ha encontrado por ser una enfermedad de reducción progresiva de la materia gris y entre más se haya perdido, peor será el resultado. Pacientes sin tratamiento con medicamentos tienen bajos los niveles de neurotrofinas, por ejemplo: Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), Neurotrofina 3 (NT-3), Factor de crecimiento de Nervio (NGF). Los fármacos antipsicóticos alteran los niveles de estas neurotrofinas.⁽⁶⁾ El haloperidol, de los antipsicóticos típicos, causa

la apoptosis neuronal inducida por un mecanismo de radicales libres, con la participación de: gen Bcl-XS, P53, el citocromo c, translocación y activación de la caspasa 3. El Haloperidol también disminuye los niveles de BDNF, reduciendo la neuroprotección en el cerebro permitiendo los efectos tóxicos del haloperidol.⁽⁶⁾

Los fármacos atípicos tienen efectos opuestos. Aumentan los niveles de BDNF, mejorando la supervivencia de las células y mejorando la neurogénesis. Los fármacos atípicos también pueden prevenir o revertir los efectos de la toxicidad inducida por el haloperidol. El mecanismo implica el agonismo inverso de los receptores 5-HT, particularmente los del subgrupo 2A, pero la situación es mucho más complicada.^(6,10)

Los perfiles farmacológicos más representativos de los antipsicóticos atípicos se pueden identificar por la gran afinidad a los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, D₂, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, y α_1 . Otras de sus características incluyen la habilidad de aumentar la Dopamina y Acetilcolina en el espacio extracelular de la corteza prefrotal, lo cual ayuda a su efectividad en el manejo de síntomas negativos de la psicosis y a disminuir el impedimento en la capacidad cognitiva.^(14,10)

CONCLUSIONES

Los antipsicóticos atípicos han mostrado mejor perfil de efectos adversos y eficacia-ventajas en algunos pacientes, y aunque muchos todavía no responden adecuadamente al tratamiento farmacológico de su psicosis, se prefieren los fármacos antipsicóticos atípicos debido a que la mayoría de los pacientes ya no experimenta efectos adversos extrapiramidales de los medicamentos típicos. Sin embargo, se debe tener en cuenta las posibles reacciones adversas como: aumento de peso, prolongación del QT, sedación, discrasias sanguíneas, alteración del metabolismo de lípidos, hipotensión ortostática, estreñimiento, disminución del umbral de convulsión, y raramente síndrome neuroléptico maligno; que podrían surgir con estos medicamentos para brindar una adecuada vigilancia del tratamiento. Además, recientemente se ha investigado sobre la supervivencia neuronal y neurogenesis y la forma en que los antipsicóticos la afectan, concluyendo que el grupo de los atípicos mejoran ambas a través de un aumento en neurotrofinas; sin embargo, todavía falta aclarar más mecanismos en este aspecto.

RESUMEN

El uso generalizado de los antipsicóticos atípicos tiene significativas mejoras en el tratamiento de la esquizofrenia. La mayoría de los pacientes ya no experimenta efectos adversos extrapiramidales de los medicamentos típicos, incluyendo la frecuente discinesia tardía irreversible y una menor elevación sostenida de prolactina. Sin embargo, serias reacciones adversas pueden ocurrir también con los antipsicóticos atípicos sin una monitorización adecuada del tratamiento. Mientras que los antipsicóticos atípicos tienen modestas ventajas de eficacia sobre los antipsicóticos típicos en los síntomas positivos de la psicosis, son más eficaces en el tratamiento de los síntomas negativos. Además, recientemente se ha propuesto que este grupo de fármacos mejoran la supervivencia de las células y mejoran la neurogénesis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Azadeño, G. (2004). Efectos adversos asociados al tratamiento con antipsicóticos atípicos. SESCAM.
2. Brunton, L. L., Chabner, B. A., & Knollmann, B. C. (2011). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e. E.U.: McGraw-Hill.
3. Furtado, V., Srihari, V., & Kumar, A. (2012). Atypical antipsychotics for people with both schizophrenia and depression. Cochrane Collaboration.
4. Garcia, M., & Medina, E. (2012). Treatment patterns in a major depressive disorder after an inadequate response to first line antidepressant treatment. BMC Psychiatry.
5. Hermes, E., & Sernyak, M. (2013). Use of second generation antipsychotic agents for sleep and sedation: a provider survey. Sleep, 36, 597-600.
6. Karandeep, N., & Agius, M. (2012). The differences between typical and atypical antipsychotics: the effects on neurogenesis. Psychiatria Danubia, 24, 95-99.
7. Keks, N. (2004). Are atypical antipsychotics advantageous? , 146-9.
8. Leonard, C. (2013). Antipsychotics and the risks of sudden cardiac death and all cause of death: Cohort Studies in Medicaid and Dually-Eligible. 10, 1-9.
9. Lobo, A., & De la Mata, J. (2010). Nuevos Antipsicóticos. Salud Mental y Psiquiatría.
10. Mailman, R. B., & Murthy, V. (2010). Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? Current Pharmaceutical Design, 488-501.
11. Medrano, J., Pacheco, L., & Zardoya, J. (2009). Uso No Autorizado de Psicofármacos. Real Decreto.
12. NICE. (2010). Schizophrenia. The NICE Guideline on Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Adults in Primary and Secondary care. British Library.
13. Nicolas, A., & et al. (2010). Efficacy of atypical vs typical antipsychotics in the treatment of early psychosis: meta-analysis. BJP(196), 434-9.
14. Sumiyoshi, T. (2013). Antipsychotic treatments, focus on Lurasidone. Frontiers in pharmacology, 1-7.
15. Tenjin, T., Miyamoto, S., & Ninomiya, Y. (2013). Profile of blonanserin for the treatment of schizophrenia. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 587-594.