El papel del tratamiento espaciado en la esquizofrenia

ARTÍCULOS científicos

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Bagó Innova

El papel del tratamiento espaciado en la esquizofrenia

Resumen objetivo elaborado sobre la base de: *Continuous versus Extended Antipsychotic Dosing in Schizophrenia: Less is More*
De: Servonnet A, Uchida H, Samaha A; integrantes de Université de Montreal, Montréal, Canadá; Keio University School of Medicine, Tokio, Japón
El artículo original fue publicado en Behavioural Brain Research 401:1-10, Mar 2021

Introducción

En general, se ha sostenido que el tratamiento de la esquizofrenia requiere el mantenimiento de concentraciones estables de antipsicóticos para lograr el control eficaz de los síntomas. Las concentraciones sostenidas de los antipsicóticos ocupan no menos del 65% de los receptores dopaminérgicos D2 (RD D2) del cuerpo estriado, lo que se considera eficaz para el tratamiento de las psicosis agudas y para prevenir las recaídas.

Sin embargo, el mantenimiento continuo de los antipsicóticos se asocia con mayor incidencia de efectos adversos, como complicaciones cardíacas, trastornos metabólicos, extrapiramidalismo y supersensibilización de los RD D2, lo que impacta en la calidad de vida del paciente.

Una corriente de investigación cuestiona la exposición continua a los antipsicóticos para obtener máxima eficacia y numerosos estudios se han enfocado en comparar los tratamientos antipsicóticos con concentraciones cerebrales sostenidas, con regímenes que logran concentraciones cerebrales regulares con dosis espaciadas (aumento del intervalo entre dosis).

En este último caso, el tratamiento farmacológico se administra en intervalos constantes, lo que logra picos y valles regulares en la concentración cerebral. Los estudios preclínicos efectuados en animales han mostrado que la variación regular de la concentración de las dosificaciones espaciadas no solo es más eficaz que la dosificación continua, sino que reduce el riesgo de efectos adversos.

En esta revisión, los autores analizaron los datos disponibles sobre la administración continua de antipsicóticos frente a la administración espaciada.

Concentración continua de antipsicóticos: más daño que beneficio

El mecanismo del efecto antipsicótico consiste en la reducción de la transmisión de señales mediadas por los RD D2. La información disponible indica que el bloqueo ≥ 65% de los RD D2 por los antipsicóticos aumenta la respuesta terapéutica en la fase aguda del tratamiento de la esquizofrenia. Este hecho ha llevado a la estrategia de dosificación continua para lograr una concentración estable del fármaco.

Los antipsicóticos se asocian con diversos efectos adversos que dependen de las dosis, entre ellos, extrapiramidalismo, muerte súbita por causa cardíaca y alteraciones cognitivas. La aparición de efectos adversos se correlaciona con un bloqueo del 80% de los RD D2, por lo que el rango entre 65% y 80% se ha establecido como la ventana terapéutica. Sin embargo, este rango se ha fijado para los pacientes en fase aguda, no en fase de mantenimiento, cuando se estima que los bloqueos menores de los RD D2 son eficaces.

Supersensibilización del RD

La estrategia convencional de dosificación de los antipsicóticos, tendiente a lograr una concentración estable, produce la "supersensibilización" de los RD D2, que se manifiesta por una recaída rápida de la psicosis ante la discontinuación del antipsicótico o una modificación de la dosis, por aparición de síntomas psicóticos nuevos o por el agravamiento de los existentes (psicosis por supersensibilización), por tolerancia creciente a la dosis habitual y por trastornos de los movimientos, especialmente discinesia tardía.

Se estima que la prevalencia de la psicosis por supersensibilización es del 30% en los pacientes con esquizofrenia con buena adhesión terapéutica (del 70% en los pacientes que no responden al tratamiento), y que la discinesia tardía es el factor predictivo más fuerte para la recaída psicótica. Según indican los autores, la información disponible sostiene que el tratamiento antipsicótico prolongado puede causar disfunción dopaminérgica, que se manifiesta con discinesia tardía o agravamiento de la psicosis.

Los estudios efectuados en ratas confirmaron que la exposición continua a los antipsicóticos puede producir la supersensibilización de los RD D2, con manifestaciones equivalentes a las que se observan en seres humanos.

Dosificación espaciada de antipsicóticos en la esquizofrenia

Se han evaluado diferentes estrategias de dosificación de los antipsicóticos para evitar la supersensibilización de los RD D2 y como alternativas a la dosificación continua convencional. Un metanálisis reciente ha informado que aproximadamente el 70% de los pacientes con esquizofrenia cumple el plan terapéutico; la mayoría, con exposición continua a los antipsicóticos. Una estrategia alternativa para reducir la exposición general a los antipsicóticos es la dosificación regular espaciada, en la cual el fármaco se administra de manera regular y predecible, pero con intervalos más largos entre las dosis (por ejemplo, una dosis día por medio en lugar de una dosis diaria); esta estrategia no incluye períodos libres del fármaco, sino períodos con una ocupación de los RD D2 < 65%.

El concepto subyacente a esta estrategia de dosificación espaciada es que el bloqueo continuo de los RD D2 no es indispensable para mantener la eficacia

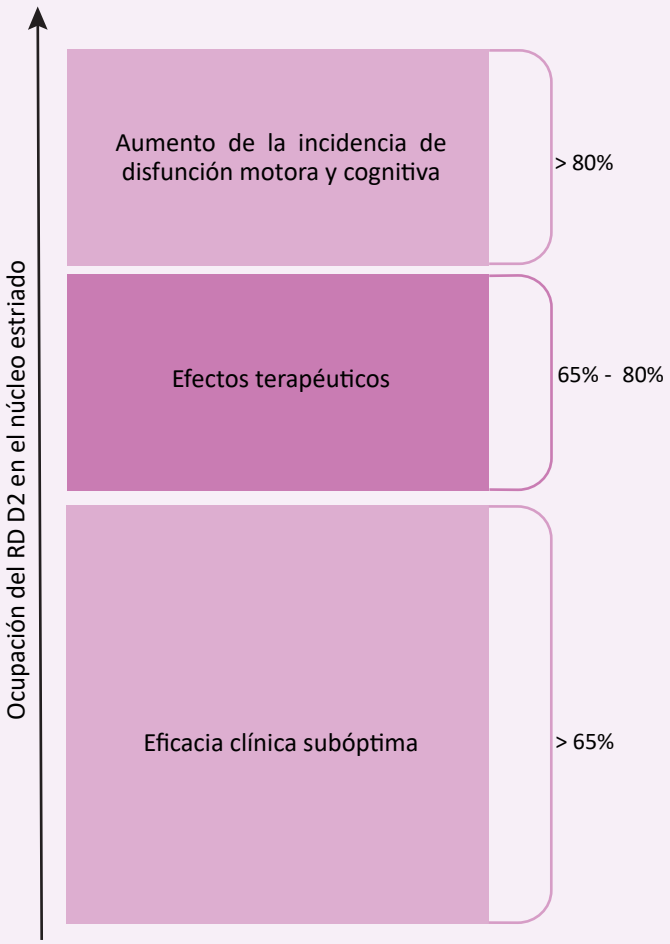

Figura 1. Relación entre la ocupación del receptor dopaminérgico D2 (RD D2) en el cuerpo estriado y la evolución clínica del tratamiento antipsicótico. En la fase aguda del tratamiento de la esquizofrenia, la mayoría de los antipsicóticos muestra eficacia terapéutica y no aumenta el riesgo de efectos extrapiramidales y déficit cognitivo, con dosis que producen una ocupación entre el 65% y 80% de los RD D2 del núcleo estriado. La clozapina y la quetiapina son excepciones para estas características.

clínica de los antipsicóticos. Los antipsicóticos atípicos (clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol) mantienen la eficacia clínica y, a la vez, su farmacocinética se caracteriza por disociarse más rápidamente de los RD D2 que los antipsicóticos convencionales (constante cinética de disociación más rápida). La constante cinética de disociación más rápida parece explicar que la tendencia a producir discinesia tardía y otras manifestaciones extrapiramidales sea menor. Estas hipótesis se han confirmado con datos obtenidos de estudios de observación o de ensayos clínicos pequeños.

Los estudios con modelos animales han arrojado resultados similares a los mencionados. Según los autores, varias investigaciones en animales han informado que la dosificación continua pierde eficacia antipsicótica con el tiempo, característica que no se observa con la dosificación espaciada. La dosificación continua de antipsicóticos promueve la tolerancia al fármaco y

la supersensibilización dopaminérgica, mientras que la dosificación espaciada mantiene la eficacia en el tiempo, produce menos supersensibilización de los RD D2 y reduce la exposición total al antipsicótico.

Dosificación espaciada de antipsicóticos frente a dosificación continua: efectos neurobiológicos

Los mecanismos neurobiológicos subyacentes a los efectos de la dosificación espaciada frente a las dosis continuas aún se desconocen. Los estudios en animales han indicado que la dosificación continua de un antipsicótico aumenta el número de RD D2 y su actividad, lo que influye en las funciones celulares mediadas por este receptor.

El uso espaciado de haloperidol en ratas (y no el uso continuo) aumenta las concentraciones de ARN mensajero en el núcleo caudado y en el putamen, lo que se asocia con la activación de los genes y con efectos sobre el comportamiento de los animales. La información disponible sugiere que el tratamiento prolongado y continuo con un antipsicótico impacta sobre la estimulación dopaminérgica, mientras que el tratamiento con dosis espaciadas no lo hace.

La exposición continua o espaciada a un antipsicótico influye en otros sistemas neurobiológicos que modifican de manera indirecta la dopamina. La neurotensina es un neuropéptido opuesto a los efectos de la dopamina. La activación de los receptores de neurotensina disminuye la afinidad de los RD D2 por la dopamina, aunque todavía están en investigación las consecuencias clínicas de estas observaciones.

Según los autores, algunas áreas de interés clínico para las investigaciones futuras son:

1. el impacto de la dosificación espaciada sobre la tasa de efectos adversos, tanto neuropsiquiátricos como de otros órganos y sistemas;
2. el incremento del tamaño de las muestras de los estudios;
3. los tiempos más prolongados de seguimiento;
4. los estudios comparativos deben incluir varios antipsicóticos;
5. los diseños de los ensayos clínicos tendrán que ser más rigurosos;
6. enfoque en la cinética de los RD D2;
7. evaluar otras estrategias de dosificación espaciada (como espaciamiento irregular);
8. medición de la ocupación de los RD D2 por técnicas por imágenes, ya que las concentraciones plasmáticas pueden no reflejar adecuadamente este parámetro;
9. identificación de factores que predigan una dosificación individual óptima para cada paciente;
10. diseño de modelos animales que reflejen más acabadamente la farmacocinética humana.

Conclusiones

Los datos disponibles en la actualidad permiten sugerir que las estrategias de dosificación espaciada de antipsicóticos en pacientes esquizofrénicos son al menos tan eficaces como la dosificación continua; además, disminuyen los efectos adversos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021