

Tendencias actuales en el tratamiento con antipsicóticos

La asenapina presenta mayor eficacia, respecto de otros antipsicóticos atípicos, para mejorar las capacidades cognitivas, controlar los episodios de manía en combinación con el valproato o el litio, reducir los síntomas de ansiedad y de depresión, así como las alteraciones en el estado de ánimo.

Autor: Marazziti D, Piccini A, Dell'Osso L y colaboradores *Current Medicinal Chemistry* 23(21):2204-2216, 2016

Página 1

► Introducción

Los antipsicóticos de segunda generación (ASG) como la asenapina y la paliperidona, fueron desarrollados para el tratamiento de los trastornos psicóticos (esquizofrenia, trastorno bipolar [TBP] y depresión psicótica), en los cuales los pacientes manifiestan ideas y percepciones anormales que causan distorsión de la realidad, alucinaciones, delirios y alteraciones en el estado de ánimo.

En dicho contexto, los ASG presentan mayor eficacia que los antipsicóticos de primera generación (APG), ya que no sólo antagonizan a los receptores de dopamina D2 sino también a los receptores de serotonina 2A (5-HT_{2A}) y, en particular la asenapina, actúa sobre un amplio espectro de dichos receptores: 5-HT_{1A}, 1B, 1D y 1E, 5-HT_{2B}, 5-HT₃, 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇, y al igual que la mirtazapina, sobre receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, H1 y adrenérgicos alfa-2.

Es importante destacar que, a diferencia de los APG, los ASG presentan una **baja probabilidad** de provocar efectos secundarios extrapiramidales (EPS) como distonía, parkinsonismo, discinesia tardía y acatisia (su afinidad por receptores D2 es muy baja), de producir alteraciones hormonales como la hiperprolactinemia, agudizar cuadros de depresión o, en ciertos casos, el síndrome neuroléptico maligno que puede conducir a la muerte del paciente.

Asimismo, la tolerabilidad de los ASG es mayor, sin embargo, su capacidad de interacción con una diversidad amplia de receptores puede afectar la regulación de otros mecanismos y provocar efectos adversos, como alteraciones metabólicas graves (diabetes [DBT]), aumento de peso o problemas cardiovasculares.

Si bien con los ASG se ha logrado aumentar la tolerabilidad y reducir los efectos adversos provocados por el bloqueo de las vías mesocortical, tuberoinfundibular y nigroestriatal de los circuitos neuronales efectuado por los APG, existen ciertos trastornos psicóticos, como la esquizofrenia, en la cual la sintomatología no puede ser controlada en un 30% de los pacientes.

En este sentido, la asenapina ha sido desarrollada para el tratamiento de esquizofrenia y manía aguda, y su capacidad diferencial en la interacción con otros tipos de receptores de serotonina, determina la necesidad de profundizar en las características de sus efectos bajo condiciones en las cuales otros antipsicóticos no son eficaces.

El objetivo del presente trabajo fue describir el perfil farmacológico de la asenapina y su utilización y aplicación potencial en el tratamiento de los trastornos psicóticos.

► Características del antagonismo de la asenapina

La capacidad de la asenapina para producir mayor tolerabilidad respecto de otros ASG, como la olanzapina y la clozapina, es su baja afinidad a receptores muscarínicos, M1, M2, M3 y M4, responsables de mediar los efectos anticolinérgicos y el síndrome metabólico. Por otra parte, su eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia radica en el bloqueo que la asenapina ejerce sobre los receptores adrenérgicos alfa-2 y de serotonina 5-HT_{2A} y 5-HT₆, lo que permite una mayor normalización de las facultades mentales y, en los receptores 5-HT_{2C} y 5-HT₇, con un mejor control de las alteraciones del estado de ánimo, la depresión y la ansiedad.

En este sentido, la asenapina puede contrarrestar estos síntomas negativos al bloquear a los receptores adrenérgicos alfa-2, y los 5-HT_{1B}- 1D y 5-HT₇, lo que redundará en un aumento de los niveles de noradrenalina, dopamina y serotonina y, al presentar características similares a las monoaminas respecto de los mecanismos de acción que activa.

► Farmacocinética y efectos adversos de la asenapina

La asenapina se administra por vía sublingual (biodisponibilidad del 37%), ya que su biodisponibilidad por vía oral es de solo 2% (elevado metabolismo hepático de primer paso); su concentración plasmática máxima es de 5.18 ng/ml luego de 0.75 h de haber sido administrada. Se metaboliza en el hígado, en el cual se encuentran implicadas las enzimas de la familia del sistema citocromo P450 (CYP1A2 y CYP2D6) y, por acción de la enzima UDP-glucuronosiltransferasa 1-4 se producen los metabolitos N-desmetilasenapina, N+-glucurónido de asenapina y N-carbamoil glucurónido de N-

desmetilasezapina, que pueden ser excretados en la orina. La vida media de eliminación es de 24 h y la tasa de eliminación es de 52 l/h.

Es importante destacar que su tolerabilidad es buena, con independencia de factores como la edad, el sexo, el grupo racial y la función renal; no obstante, se encuentra contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Con respecto a los efectos adversos, se realizaron estudios en pacientes que presentaban esquizofrenia o TBP. Se observó que, con respecto al grupo control (pacientes que utilizaban placebo), la asepina provocó en el 5% o más de los pacientes, irritabilidad, discinesia, sedación, depresión, hipoestesia oral, aumento de peso y vómitos y, en el 10% o más de los sujetos, temblor, parkinsonismo, constipación, náuseas, mareos y depresión. No obstante, la asenapina no alteró la concentración plasmática de triglicéridos y colesterol, los que se mantuvieron dentro de rangos normales.

Asimismo, las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, al igual que el incremento en los niveles de prolactina, fueron comparables a los provocados por la olanzapina y la clozapina, respectivamente. Su uso no se asocia con la prolongación del intervalo QTc. Es importante destacar que los pacientes que utilizaron asenapina presentaron una menor propensión a experimentar DBT tipo 2, dislipidemia y aumento de peso, en comparación con aquellos en tratamiento con olanzapina.

► Estrategia terapéutica en el tratamiento con asenapina

La asenapina es eficaz en el tratamiento del TBP y la esquizofrenia, y presenta una menor incidencia de efectos adversos

En la monoterapia del TBP tipo I, la asepina disminuyó los valores de las escalas que establecen la gravedad de los síntomas de manía: Young Mania Rating Scale (YMRS), Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (CGI-BP) y Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, en una magnitud equivalente a la olanzapina, y presentó significación estadística respecto de lo observado en el grupo control (pacientes que utilizaban placebo).

Asimismo, en individuos con esquizofrenia, la administración de dos dosis diarias de 5 mg de asenapina durante 6 semanas permitió mayor aumento de las capacidades cognitivas de los pacientes, principalmente en el aprendizaje oral, la velocidad de procesamiento del conocimiento y la memoria (respecto de la risperidona), efecto que se diferenció, en forma significativa, del producido por el placebo. Por otra parte, la asenapina ha sido utilizada en pacientes que presentan TBP con episodios mixtos o de manía, con el objetivo de reforzar el tratamiento con litio o valproato.

En este sentido, la administración combinada de dos dosis diarias de 5 mg o 10 mg de asepina con litio o valproato permitió reducir significativamente el puntaje YMRS y aumentar las tasas de respuesta (de 34.4% a 47.7%) y remisión (de 30.1% a 43.2%), en la tercera semana de tratamiento, respecto del grupo que utilizaba litio o valproato más placebo.

También se señalaron efectos positivos de la asenapina en el tratamiento del componente depresivo del TBP y en los estados de manía aguda. Algunos estudios fármaco-económicos también favorecieron a la asenapina por encima de la olanzapina en términos de rentabilidad.

La asenapina ha demostrado su eficacia en el tratamiento de pacientes con trastorno límite de la personalidad, en los que se observa una reducción significativa de los valores del CGI-BP y en el puntaje de la Brief Psychiatric Rating Scale, la cual comprende los dominios psicopatológicos generales.

► Conclusión

De los resultados de las diferentes observaciones realizadas, se desprende que la asenapina es eficaz en el tratamiento del TBP y la esquizofrenia, y presenta una menor incidencia de efectos adversos que otros ASG como la olanzapina. Dichas condiciones son el resultado del amplio espectro de la asenapina en el bloqueo de receptores, lo cual permite, asimismo, el estudio de este fármaco en el control del TBP y el TBP tipo I con episodios mixtos o de manía (la administración sublingual logra un rápido efecto en pacientes con episodios de manía). No obstante, es necesario realizar investigaciones adicionales que corroboren la eficacia de la asenapina en los cuadros clínicos antes mencionados, de manera de mejorar la estrategia terapéutica a aplicar en cada cuadro clínico en particular.

♦ SIIC- Sociedad Iberoamericana de Información Científica

