



## Efectos neuroprotectores de los antipsicóticos de segunda generación

► El uso de los *antipsicóticos de segunda generación* (ASG) o *antipsicóticos atípicos* inició en Europa en 1972 y en Estados Unidos en 1988 tras la introducción de la clozapina; se ha expandido desde entonces hasta contar con un repertorio de 11 fármacos. Estos fármacos han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de diversos trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo esquizofrenia, manía, depresión bipolar, trastornos del espectro autista y, también, en terapia adjunta de la depresión mayor resistente a tratamiento. Debido al fuerte antagonismo a receptores de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> y a la rápida disociación de los receptores de dopamina D<sub>2</sub>, los ASG tienen menor riesgo de causar efectos adversos como síntomas extrapiramidales y discinesia tardía, en comparación con los antipsicóticos típicos o de primera generación (APG).

Mientras que los APG se asocian a múltiples efectos neurotóxicos; investigaciones recientes han demostrado que, además de su eficacia para tratar alucinaciones y delirios, los ASG ofrecen efectos neuroprotectores.

En esta revisión se incluyeron 24 estudios, mismos que se dividieron en tres categorías.

### Estudios preclínicos *in vitro*

- La administración en modelos de ratón de *perospirona*, *quetiapina* y *ziprasidona* conjuntamente con interferón- $\gamma$  mostró efectos antiinflamatorios significativos al inhibir la activación microglial; esto sugiere que hay efectos benéficos relacionados con la neurogénesis y la disminución de la neurotoxicidad.
- El tratamiento de células de un neuroblastoma dopaminérgico humano con *aripiprazol* ha tenido efectos neuroprotectores cuando se aumentan las concentraciones de BDNF, GSK-3 $\beta$  y Bcl-2. Asimismo, en un modelo animal ha ofrecido protección, en dosis dependiente de la neurotoxicidad inducida por glutamato, a neuronas corticales embrionarias. Además, los antagonistas selectivos del receptor de dopamina D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> generan neuroprotección por sí mismos, y tienen un efecto aditivo al coadministrarse con aripiprazol.
- El tratamiento de células de neuroblastoma dopaminérgico humano con antipsicóticos (*haloperidol*, *risperidona*, *paliperidona*, *olanzapina*) ofrece diferentes efectos neuroprotectores contra la neurotoxicidad por estrés oxidativo inducido por A $\beta$ 23-35, MPP+ y peróxido de hidrógeno. Todos los grupos tratados con antipsicóticos y expuestos a A $\beta$ 23-35 mostraron una disminución dosis dependiente

de la muerte neuronal al comparar con un grupo control; la *paliperidona* mostró eficacia a menor dosis, la *olanzapina* tuvo la mayor eficacia a dosis altas y el haloperidol tuvo la menor eficacia incluso a dosis altas. El tratamiento con *haloperidol*, *paliperidona* y *olanzapina* tras la exposición a MPP+ tuvo una disminución dosis dependiente significativa de la muerte neuronal al comparar con el grupo control; la *paliperidona* mostró eficacia a menor dosis, la *olanzapina* tuvo la mayor eficacia a dosis altas y el haloperidol la menor eficacia incluso a dosis altas. En relación con la exposición a peróxido de hidrógeno, únicamente el tratamiento con *paliperidona* a dosis altas mostró eficacia en la reducción de la muerte neuronal al comparar con controles.

- El tratamiento con *paliperidona* tuvo efecto neuroprotector tras la inducción de neurotoxicidad mediada por MK-801 en un modelo animal; se sugiere que este ASG atenúa la elevación de las concentraciones de Ca<sup>+</sup> inducida por MK-801 retardando la inhibición del crecimiento neuronal y revierte la disminución de la expresión génica y fosforilación mediadas por este agente.
- La administración de *clozapina* y *quetiapina* protege contra la inhibición de la diferenciación de células progenitoras de *oligodendrocitos a oligodendrocitos maduros* inducida por **cuprizona** (agente quelador de Ca<sup>+</sup>) en neuronas corticales de embriones de rata.

### Estudios preclínicos *in vivo*

- El tratamiento vía oral (VO) con *risperidona* y *olanzapina* se asoció a proliferación neuronal en la zona subventricular en un modelo de rata.
- Las inyecciones con *olanzapina* y *clozapina* provocaron una elevación de la expresión de BDNF-RNA en el hipocampo (regiones CA1, CA3 y giro dentado) de ratas.
- La administración oral de *olanzapina* y *risperidona* en ratas produce menos cambios en los niveles de factores neurotróficos del cerebro, principalmente BDNF en el hipocampo, al comparar con un grupo tratado con *haloperidol* y *clorpromazina*. Asimismo, ambos ASG ayudan a restaurar los bajos niveles de BDNF en pacientes tratados previamente con haloperidol.
- El tratamiento con *risperidona* disminuye el daño cerebral secundario a isquemia en un modelo de rata.
- Con la finalidad de estimular cambios dendríticos por destrucción neurotóxica de las neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas como los que ocurren en la esquizofrenia, se aplicó 6-Hidroxidopamina (6-OHDA) en ratas. El tratamiento crónico con *olanzapina* revierte los cambios inducidos por 6-OHDA en las células dendríticas piramidales de la corteza prefrontal.
- La cuprizona se administra para simular inflamación y desmielinización relacionadas con esquizofrenia; la administración oral de *quetiapina* después de cuprizona, disminuyó la ruptura de mielina en un modelo animal.
- La administración oral de *paliperidona* se correlaciona con un aumento significativo en la proliferación neuronal del epitelio olfatorio y la región subventricular en ratas, lo cual sugiere un posible efecto neurogenerativo.

- El uso de *olanzapina* (agudo y crónico) en un modelo de rata expuesto a fenciclidina evita la sinapsis asimétrica en las capas II / III de la corteza prefrontal; se sugiere un efecto benéfico al mejorar la neuroplasticidad en esquizofrenia.
- La administración oral de *lurasidona*, aunado a exposición al estrés, aumenta la expresión de BDNF en la corteza prefrontal e hipocampo en un modelo de rata.
- El tratamiento con *risperidona* VO, tras la administración de fenciclidina para simular esquizofrenia en un modelo animal, ayuda a restaurar las alteraciones por estrés oxidativo.
- El tratamiento con *quetiapina* restaura la pérdida de mielina y oligodendrocitos en neuronas de la corteza frontal y el cuerpo calloso, inducida por cuprizona en un modelo de rata.
- El uso de *risperidona* se relaciona con disminución del daño cerebral por isquemia en un modelo animal.
- La *olanzapina* protege contra la pérdida de mielina y oligodendrocitos en neuronas, inducida por cuprizona en un modelo de rata.
- El tratamiento con *olanzapina* revierte significativamente las alteraciones genéticas (normalización de alteraciones de transcripción génica) inducidas por fenciclidina en un modelo de mono.
- La *quetiapina* protege contra pérdida de oligodendrocitos, activación de atrociitos y microglía y aumento de TNF- $\alpha$  e IL-6, inducidos por cuprizona en un modelo animal.

#### Estudios clínicos en humanos

- El tratamiento con *olanzapina* se asocia con la preservación del volumen cerebral tras un primer episodio psicótico en humanos, al comparar con tratamiento con haloperidol.
- El tratamiento crónico con *clozapina* (dosis dependiente) se asocia con un aumento en las concentraciones séricas de los niveles de BDNF en individuos con diagnóstico de esquizofrenia.
- Tras realizar estudios de resonancia magnética en individuos con esquizofrenia, a diferencia del tratamiento con APG, el tratamiento con ASG mostró resultados en la preservación del volumen cerebral.

Esta revisión demuestra que los ASG tienen múltiples efectos neuroprotectores. Los mecanismos a través de los cuales ofrecen esta neuroprotección incluyen neurogénesis, protección contra toxicidad, isquemia o agresión; aumentan la probabilidad de la supervivencia neuronal y de la preservación de la integridad del tejido neural. Algunos de los mecanismos propuestos son:

1. *Modulación del estrés oxidativo.* Disminuyen el estrés oxidativo al disminuir la formación de especies reactivas al oxígeno (ROS) y aumentar factores protectores de la oxidación como glutatión y superóxido dismutasa, prote-

giendo así contra apoptosis y pérdida de mielina y oligodendrocitos.

2. *Regulación al alta de factores neurotróficos como BDNF y NGF, principalmente en corteza prefrontal.* El incremento de estos factores activa vías de señalización como PI3K/Akt con el aumento subsecuente de Bcl-2 que ejerce una acción antiapoptótica y aumenta la supervivencia neuronal. El aumento de factores neurotróficos se debe probablemente al antagonismo 5HT2A de los ASG.

Muchos de los mecanismos propuestos y descritos siguen siendo teóricos. Es necesario llevar a cabo estudios clínicos para explorar la etiología de los beneficios neuroprotectores de estos fármacos.

En general, los efectos neuroprotectores de los ASG parecen ser dosis dependientes, con mayores efectos a mayor dosis; sin embargo, existen excepciones como la risperidona. Los estudios en humanos que hoy existen son limitados y aún se necesitan estudios clínicos para determinar las dosis óptimas para obtener la mayor neuroprotección y conocer la farmacodinamia involucrada.

A pesar de que la efectividad clínica de los APG y los ASG es comparable, los datos existentes hoy en día están a favor del uso de ASG como tratamiento de primera línea por su perfil neuroprotector. Ya que los pacientes con psicosis activa experimentan una degeneración progresiva del tejido neuronal debido a la fisiopatología de la enfermedad, es importante analizar seriamente la elección del fármaco que se vaya a utilizar en el tratamiento.

Aunque algunos estudios en modelos animales y en cultivos celulares no pueden generalizarse a humanos, las evidencias en dichos estudios parecen ser consistentes.

Podemos concluir que los ASG tienen propiedades neuroprotectoras, aunado a que atenúan la neurodegeneración asociada con la psicosis; además de su eficacia ya establecida para el tratamiento de los síntomas, con bajo riesgo de producir, como efectos secundarios, síntomas extrapiramidales y discinesia tardía; los ASG deben ser elegidos como tratamiento antipsicótico de primera línea. Se debe promover la realización de estudios controlados con la finalidad de establecer un algoritmo claro para la selección de los antipsicóticos a utilizar en pacientes con esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados.

Sofía Vidal de la Fuente

#### Bibliografía

- Chen, A. T., & Nasrallah, H. A. (2019). Neuroprotective effects of the second generation antipsychotics. *Schizophrenia Research*, 208, 1-7. doi: 10.1016/j.schres.2019.04.009

# 5 razones para prescribir

# Selective®

Escitalopram

## 1 Rapidez de acción:

Provee **mejoría significativa** en los síntomas core de la depresión **desde la 1ª semana** de tratamiento.<sup>1</sup>



## 2 Altas tasas de remisión:

**85%** de los pacientes remiten a la semana 8 de tratamiento.<sup>2</sup>



## 3 Bajo riesgo de interacciones medicamentosas:

Útil en pacientes con depresión y otras **comorbilidades y/o pacientes polimedicados.**<sup>3</sup>



## 4

## Su perfil favorece la adherencia al tratamiento:

**98.7%** de los pacientes alcanzaron tasas de cumplimiento superiores al 80%.<sup>4</sup>



## 5

## Economía:

Selective® es la marca de escitalopram **más accesible del mercado.**<sup>5</sup>



SSA 223300202X2068

1. Wade A, Pils Andersen M. The onset of effect for escitalopram and its relevance for the clinical management of depression. *Curr Med Res Opin.* 2009 Nov;22(11):2101-10. doi: 10.1185/03007990903148019. PMID: 19270970. 2. Wade A, Michael Lemming O, Bang Pedersen K. Escitalopram: 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002 May;17(3):95-102. doi: 10.1097/JCP.0000000000000001. PMID: 11981549. 3. Cappelletti L. Escitalopram: A New SSRI for the Treatment of Depression in Primary Care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2002 Dec;4(6):209-214. doi: 10.4088/pcc.v04n0601. PMID: 15014711. PMID: PMC315490. 4. Jiang K, Li L, Wang X, Fang M, Shi J, Cao Q, He J, Wang J, Tan W, Fu C. Efficacy and tolerability of escitalopram in treatment of major depressive disorder with anxiety symptoms: a 24-week, open-label, prospective study in Chinese population. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017 Feb;17:13-515-526. doi: 10.2147/NDT.S120190. PMID: 28255239. PMID: PMC5022810. 5. Tomado de precios promedio de Selective y otras marcas de escitalopram en Farmacias San Pablo, Del Ahorro, Guadalupe y Benavides a diciembre 2022.

# Fluoxac®

Fluoxetina

## PRECISIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN



POTENTE Y SEGURO



TABLETA  
BIRANURADA