

ISSN 1666 6690 // en línea 1851-8710

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA // DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER // AÑO 18 - N°110 - AGOSTO 2019



psicofarmacología 110

Psicofarmacología

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia.
Cuatro números en el año.

La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL.

DIRECTOR

Prof. Dr. Luis María Zieher

Director de la Maestría de Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.

Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología clínica, FEFYM.

Sumario

Sección de ética

04 | **Introgencia institucional**

Prof. Dr. Luis Allegro

Artículos y revisiones

05 | **Revisión sistemática de la asociación entre enfermedad mental, sobrepeso, obesidad y su tratamiento. Segunda parte**

Dr. Daniel Serrani

17 | **La neurobiología de la esquizofrenia**

Dra. María Sol Pérez de Vargas

Objetivo de la publicación

La edición y publicación de la revista Psicofarmacología, subtitulada Publicación Latinoamericana de Neurociencias y Psicofarmacología, fijó sus objetivos, desde el inicio, en hacer entender la psicofarmacología sobre bases neurocientíficas.

Al reduccionismo de lo puramente clínico por un lado y al de los dogmas genético-moleculares por el otro, se opone la neurociencia de sistemas permitiendo una integración del uno con el otro. Necesitamos comprender las bases de las disfunciones neurales para diseñar tratamientos racionales y efectivos para las mal llamadas "enfermedades mentales" y los trastornos neurodegenerativos.

La interacción de los genes con el entorno nos explica, la bien demostrada mayor eficacia de los tratamientos farmacológicos asociados con psicoterapias (sobre todo las de aproximación cognitiva).

Ese es el substrato conceptual de esta publicación de revisiones científicas, en las que se aúnan los aspectos neurobiológicos con las consecuencias clínicas (y viceversa), para ayudar a los profesionales de la salud mental a entender las bases patofisiológicas de los tratamientos farmacológicos, prevenir eventos adversos y/o potenciar los efectos terapéuticos con un balance adecuado de la relación costo-beneficio del tratamiento, el que deberá ser conocido y consentido por el paciente para su mejor aceptación (*compliance*), cumpliendo los principios fundacionales de la ética médica.

DIRECTOR ASOCIADO

Dr. Pablo Terrens

Director Editorial Sciens.

Médico, Universidad de Buenos Aires (UBA).

EDITOR EN JEFE PARA LA REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY

Dra. Laura Sarubbo

Médica Psiquiatra. Prof. Agregada de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina Universidad de la República Oriental del Uruguay. Máster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro, Argentina.

SECCIÓN ÉTICA

Prof. Dr. Luis Allegro

Presidente de honor de la Sociedad de Ética en Medicina, AMA.

Miembro del Consejo Académico de Ética en Medicina, Academia Nacional de Medicina.

CONSEJO CIENTÍFICO

Dr. Alvano, Sebastián Alejandro - Argentina

Dr. Allegro, Fabián - Argentina

Dra. Antúnez, Paula - Argentina

Dra. Bondolfi, Edith - Argentina

Dra. Brió, María Cristina - Argentina

Dr. Campos Cervera, Harry - Argentina

Dr. Cohen, Diego - Argentina

Dra. D'Alessio, Luciana - Argentina

Dra. Derito, María Norma Claudia - Argentina

Dr. Fadel, Daniel - Argentina

Dra. Fernández Pinto, Victoria - Argentina

Dr. Finvarb, Gustavo - Argentina

Dra. Genaro, Ana María - Argentina

Dr. Martín Gómez, Fernando - Argentina

Dr. Groisman, Rafael - Argentina

Dra. Hansen, Federica - Argentina

Dr. Heinze M, Gerhard - México

Dra. Jufe, Gabriela - Argentina

Dra. Kabanchik, Alicia - Argentina

Dr. López-Costa, Juan José - Argentina

Dr. Marchand, Néstor - Argentina

Prof. Dr. Medina, Jorge - Argentina

Dra. Moncaut, Mariana - Argentina

Prof. Dr. Monchablon Espinoza, Alberto - Argentina

Dra. Sánchez Toranzo, Adriana - Argentina

Dr. Sarasola, Diego - Argentina

Dr. Sayús, Alejandro - Argentina

Dra. Serfaty, Edith - Argentina

Dr. Serra, Héctor Alejandro - Argentina

DR. Serrani, Daniel - Argentina

Dr. Tamosiunas, Gustavo - Uruguay

Dr. Tenconi, Juan Cristóbal - Argentina

Dr. Zelaschi, Norberto - Argentina



SCIENS EDITORIAL

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB), Argentina. Tel/Fax. (54 11) 2092 1646 / sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710. Docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en la Psiconeurofarmacología de entidades, publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente. Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista *Psicofarmacología* representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto. Registro de propiedad intelectual N° 5236445 Ley 11.723.

Corrección de estilo y gramatical Romina Olmos, Diseño DCV Leandro Otero, Impreso en Artes Gráficas Buschi S.A., Ferré 2250/52 (C1437FUR) - CABA - Argentina.

Iatrogenia institucional

Iatrogenia: este término deriva del griego, iatros significa médico y genia, origen. El Diccionario de la Real Academia Española dice que es “toda alteración del estado del paciente producida por el médico”. Podemos hablar de iatrogenia institucional cuando es toda una institución la que provoca o agrava una patología.

Iatrogenia institucional

Hay una iatrogenia institucional que se manifiesta en la forma en que las instituciones médicas, especialmente las prepagas y las obras sociales, los hospitales, los sanatorios, administran la atención de los pacientes. Un problema muy importante que tiene efecto iatrogénico significativo es la demora excesiva en los tiempos cronológicos que transcurren entre las distintas etapas de la atención médica. No es infrecuente que concretar una asistencia pueda llevar dos, tres o más semanas. Algunas son logradas después de varios meses del primer llamado telefónico.

Un tratamiento o una atención médica **es un proceso** que se cumple por etapas. Estas pueden ser enumeradas así:

1) El **pedido de asistencia** que generalmente comienza con el *llamado telefónico* a la institución prepaga. En el caso de algunas empresas, esto suele convertirse en un calvario porque el único número telefónico destinado a esa función suele estar ocupado durante horas: es una excepción que el teléfono institucional destinado al pedido de turnos no suene ocupado. Esto se agrava cuando la institución no solamente atiende a sus propios abonados, sino que además recibe afiliados de otras prepagas, lo cual redundará en que los consultorios suelen estar abarrotados de pacientes y, por lo tanto, los turnos se efectivizan con una demora que puede llegar a ser de varias semanas.

2) La **consulta** propiamente dicha, o el primer contacto con el médico. Habitualmente nunca se concreta “a la hora señalada”, generalmente hay una demora que puede llegar a la hora y media, a dos horas, o más. Salvo excepciones, lo habitual es que en este primer contacto, el médico ordene los estudios necesarios para el diagnóstico.

3) La **etapa de estudios diagnósticos**, entre los que se encuentran los análisis biológicos, radiografías, ecografías, electrocardiogramas, etcétera. Cada estudio implica su propio turno, el cual se tramita en: 1) un nuevo llamado telefónico con la demora correspondiente; 2) la realización del estudio propiamente dicho; 3) la búsqueda del resultado, que habitualmente debe ser efectuada personalmente por el interesado, y 4) un nuevo turno –con un nuevo pedido telefónico– con el médico que ordenó el estudio y que será el responsable del

diagnóstico y del tratamiento ulterior. En algunos casos de mi conocimiento, esta etapa ha llegado a ocupar un lapso de dos meses.

4) El **diagnóstico propiamente dicho**. Cada uno de estos estudios significa un diagnóstico parcial del proceso que se está investigando: la síntesis de todos ellos que está subordinada al criterio clínico del médico responsable dará el diagnóstico completo de la patología.

5) La **etapa del tratamiento**. Por último se pasa al tratamiento. En esta etapa, estas situaciones pueden ser repetidas: siempre con la característica de la demora en el tiempo.

6) La **etapa del seguimiento del paciente** posterior a la finalización del tratamiento. Esta etapa es muy importante porque mantiene y prolonga la relación médico-paciente. Permite mantener un buen control sobre la evolución posterior del paciente y permite un abordaje precoz de una posible recidiva y la prevención y profilaxis de la aparición de nuevas patologías. Esto se hace más necesario en pacientes de edad madura y/o avanzada.

La demora como iatrogenia institucional

Veamos un ejemplo: un amigo mío tuvo una hemorragia intestinal el 26 de octubre. Consiguió la consulta con el gastroenterólogo el 6 de noviembre, es decir, 12 días después. Se le indicó un estudio endoscópico que fue realizado el 30 de noviembre, es decir, 24 días después de la consulta y 28 días después de la hemorragia. El nuevo contacto con el gastroenterólogo fue concretado el 18 de diciembre. Esto significa que entre el episodio de la hemorragia y la consulta con el médico para abordar el tratamiento transcurrió más de un mes y medio. Es mucho tiempo para esperar un tratamiento correspondiente.

Es obvio que las demoras inciden en el desarrollo del proceso patológico: **la patología no es la misma dos meses antes que después**.

Este es un problema interesante porque si se lo investiga adecuadamente, puede llegar a conceptuarse como un **factor etiológico** que se agrega e incide en la evolución propia de la patología principal, otorgándole una fisonomía particular al cuadro que afecta al paciente. Esta demora, si es abordada como factor etiológico que distorsiona el cuadro principal puede ser tratada también y solventada en forma favorable.

Un abordaje ético de esta problemática impone un estudio de ingeniería sanitaria institucional que permita encontrar formas de administrar y economizar los tiempos, adecuando los medios y funcionamientos institucionales en una forma más útil y provechosa.

Dr. Daniel Serrani

Médico psiquiatra y médico geriatra. Docente investigador UNR y U. Maimónides, Dr. en Psicología, Coordinador del Servicio de Salud Mental del Hospital Larcade de San Miguel, Presidente del capítulo de investigación en psiquiatría de APSA, Guest researcher Waterloo University (CA), vicepresidente de la Sociedad de Geriátrica y Gerontología de Rosario. Dirección de contacto: Ambrosetti 277 9° D (CABA), email: daniel.serrani@unr.edu.ar.

Fecha de recepción: 23 de marzo de 2018
Fecha de aceptación: 10 de mayo de 2018

Revisión sistemática de la asociación entre enfermedad mental, sobrepeso, obesidad y su tratamiento. Segunda parte

Resumen

Introducción: Pese a que existen algunos fármacos con probada eficacia antiobesidad, con mecanismos de acción heterogéneos (disminuyendo el apetito, alterando el metabolismo o inhibiendo la absorción calórica), los mismos exhiben en numerosas ocasiones severos efectos adversos y colaterales, que han obligado incluso a su retiro del mercado. Ejemplos de estos últimos son la sibutramina y el rimonabant. En consecuencia existen pocos fármacos aceptados. En los últimos años se han realizado progresos en dilucidar los mecanismos que controlan la obesidad, incluyendo el sistema digestivo y neural, además de las sustancias que intervienen en los mecanismos regulatorios como péptidos y hormonas.

Objetivo: revisar las nuevas actualizaciones en el tratamiento de la obesidad, teniendo en cuenta las asociaciones con los trastornos mentales. Se tomaron en cuenta las principales guías de consenso. Se señala el rol desempeñado por el hipotálamo como homeostato de los ciclos alimentarios y del peso corporal. Se analizan los fármacos que se encuentran aprobados y otros en fase de investigación para su uso terapéutico.

Material y métodos: se efectuó una búsqueda en bases de datos electrónicas PubMed, Ebsco, Host y OvidSP, utilizando como palabras clave los términos sobrepeso, obesidad, enfermedad mental, adultos, pacientes, comorbilidad, trastorno psiquiátrico, tratamiento. Se les dio prioridad a los trabajos que presentaban una estricta metodología científica; sobre todo, ensayos doble ciego aleatorizados controlados con placebo o metaanálisis, y que hubieran sido publicados en la última década, así como ensayos abiertos o reportes de casos considerados relevantes por consenso de expertos.

Resultado: se analizan las principales opciones terapéuticas, incluyendo el papel de los fármacos, así como las limitaciones en su uso agudo y crónico.

Palabras clave

Obesidad – Farmacoterapia – Mecanismos de acción.

Serrani Daniel. "Revisión sistemática de la asociación entre enfermedad mental, sobrepeso, obesidad y su tratamiento. Segunda parte". Psicofarmacología 2018;110:5-16.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista Psicofarmacología en sciens.com.ar

Tratamiento de la obesidad

En vista de la alta prevalencia de obesidad entre pacientes con distintas enfermedades psiquiátricas, los psiquiatras frecuentemente enfrentan la necesidad de encarar simultáneamente el tratamiento para ambas patologías. Hay suficiente evidencia de que los psiquiatras no siempre cuentan con la suficiente preparación para el manejo de sus pacientes obesos (1, 8).

Por otra parte, es sumamente frecuente que el psiquiatra en su práctica diaria aborde el tratamiento conjunto de los dos problemas, el trastorno psiquiátrico de base y la obesidad, ya

sea por obesidad primaria o secundaria al uso de psicofármacos. Las guías internacionales para el manejo de la obesidad recomiendan los siguientes criterios (9, 12).

Reducción y el mantenimiento del peso corporal

El tratamiento integral para adelgazar (y para mantener el peso corporal) debe incluir la combinación de alimentación baja en calorías, aumento de la actividad física y terapia conductual (13, 17). La reducción de la ingesta alimentaria para producir un balance energético negativo constituye el componente fundamental del tratamiento del sobrepeso y la obe-

sidad. Con dietas bajas en calorías se busca la creación de un balance energético negativo para reducir el excedente de triglicéridos existente en el tejido adiposo. Sin embargo, la disminución exclusiva de la grasa alimentaria sin disminuir la ingestión de energía no es suficiente para producir adelgazamiento. La reducción de la grasa junto con los hidratos de carbono en la dieta puede facilitar la disminución de la energía alimentaria (18, 20). Una dieta planificada individualmente para ayudar a crear un déficit diario de 500 a 1 000 kcal deberá ser parte integrante de cualquier programa dirigido a conseguir un adelgazamiento de 0,5-1 kg de peso semanal. Se recomienda que la actividad física forme parte del tratamiento global para la reducción y el mantenimiento de peso porque:

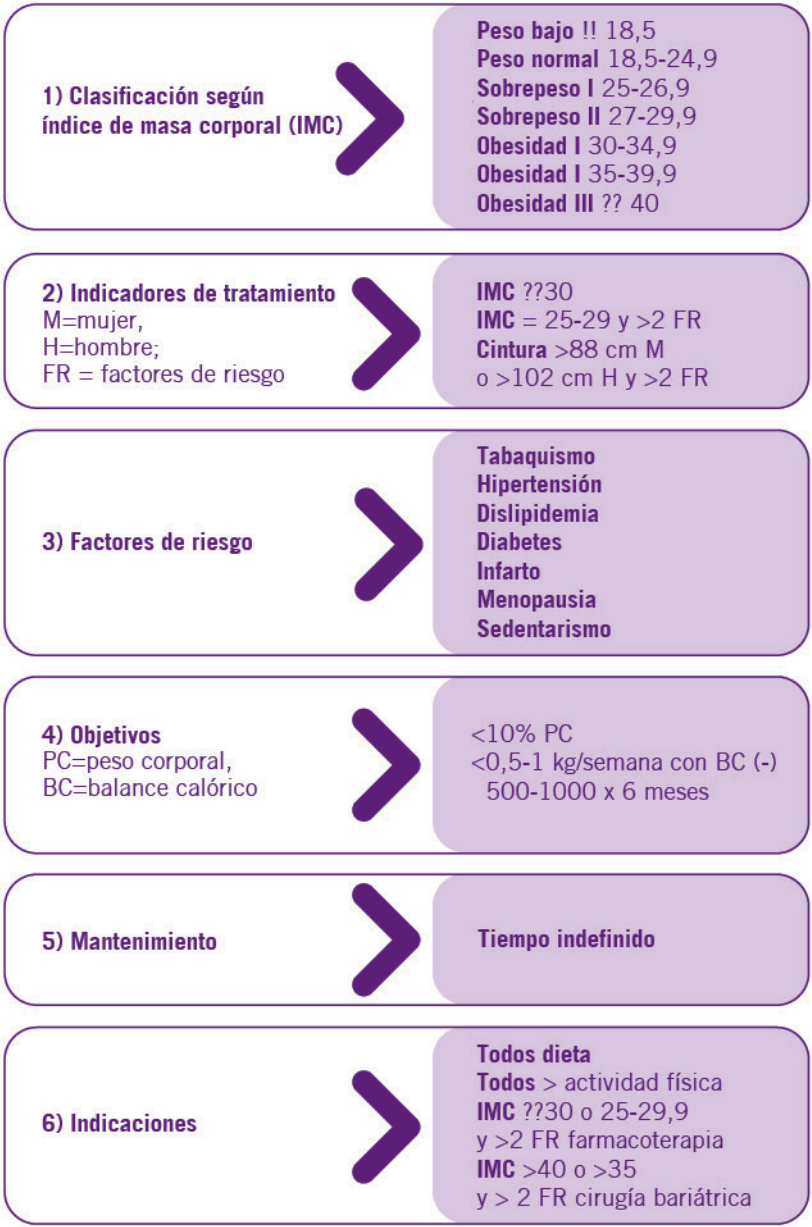
1) contribuye a la disminución de peso en los adultos con

sobrepeso y obesidad;

- 2) puede reducir la grasa abdominal;
- 3) aumenta la competencia cardiorrespiratoria, y
- 4) puede ayudar en el mantenimiento del peso perdido.

Inicialmente debe animarse al paciente para realizar actividad física durante 30 a 45 minutos, de 3 a 5 días semanales. A largo plazo todos los adultos deberían establecer el objetivo de acumular 30 minutos o más de actividad física de moderada intensidad la mayoría de los días de la semana, incluso preferiblemente todos los días. Se recomienda la combinación de una dieta baja en calorías y un aumento de actividad física porque la reducción de peso que producen puede acompañarse, además, de disminución de la grasa abdominal y de aumento de la competencia cardiorrespiratoria.

Figura 1



La terapia conductual constituye un complemento útil cuando se incorpora al tratamiento para la reducción y el mantenimiento del peso. Con objeto de tomar las medidas apropiadas para motivar al paciente es necesario que el médico valore su disposición para incorporarse al tratamiento y para ejecutar el plan. Los tratamientos cognitivos comportamentales generalmente incluyen 3 componentes: cambio en la dieta, aumento de la actividad física y técnicas de terapia cognitiva comportamental, tales como fijación de metas, automonitoreo y control de estímulos. Además de la pérdida de peso, el objetivo de las intervenciones es introducir cambios en el comportamiento y estilos de vida que aumenten la probabilidad de perder peso y mantenerlo. Un programa estándar de pérdida de peso incluye 12 a 16 sesiones que cubren estrategias específicas, como registro diario de alimentos y consumo de calorías, evitar desencadenantes para comida no saludable, aumento de la actividad física, obtener apoyos social y familiar y modificación de pensamientos y emociones que se contraponen a la pérdida de peso. Las intervenciones sobre el comportamiento generalmente reducen el peso entre 8% y 10% del peso inicial. Las anteriores medidas para la obesidad deben contemplarse cuando se tienen valores de IMC = 27 kg/m², mientras que la farmacoterapia debería añadirse con un IMC = 30 kg/m² y otras comorbilidades; en tanto que con un IMC ≥ 35 kg/m² con comorbilidades o un IMC absoluto ≥ 40 kg/m² debería contemplarse la posibilidad de una cirugía bariátrica, además de las técnicas de modificación de conducta para reducir la ingesta calórica y aumentar la actividad física, cuando esto fuera posible.

Fármacos y obesidad

Antidepresivos

Los antidepresivos varían considerablemente con respecto a su potencial de aumento de peso a largo plazo. En un reciente metaanálisis Serretti y Mandelli evaluaron el riesgo relativo de aumento de peso asociado a cada uno de los principales antidepresivos (21). La paroxetina es considerada como el ISRS que produce el mayor incremento a largo plazo en el peso corporal, en tanto que la amitriptilina es el más potente inductor de ganancia de peso entre los antidepresivos tricíclicos y mirtazapina es el antidepresivo dual serotoninérgico y noradrenérgico que se asocia con el mayor aumento de peso a largo plazo. Otro antidepresivo tricíclico que se ha asociado con aumento de peso incluye la nortriptilina, mientras que el efecto de la imipramina parece ser neutral. Los ISRS como fluoxetina y sertralina se han asociado con pérdida de peso durante el tratamiento agudo (4-12 semanas) y con efecto neutro sobre el peso en la fase de mantenimiento (>4 meses). Para el citalopram y escitalopram no se pudo observar ningún efecto significativo en el peso corporal. Entre los duales inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, la venlafaxina y la duloxetina aumentan ligeramente el peso corporal en el tratamiento a largo plazo, aunque los datos para la venlafaxina son escasos. El bupropión inhibe selectivamente la recaptación de la dopamina y, en menor medida, de la no-

radrenalina. Es el único antidepresivo que regularmente causa pérdida de peso. Originalmente, fue aprobado para tratar la depresión y para inducir el cese del tabaquismo. Durante los ensayos clínicos, se observó que suprimía el apetito y el antojo por alimentos, junto con lo cual disminuyó significativamente el peso corporal (22). En una revisión sistemática reciente solo se pudo demostrar aumento de peso con amitriptilina (1,8 kg) y mirtazapina (1,5 kg), en tanto que se observó pérdida de peso con bupropión (-1.3 kg) y con fluoxetina (-1.3 kg). La evidencia de cambios en el peso asociada con los otros antidepresivos fue de baja calidad.

Antipsicóticos

Aunque son mejor tolerados que los antipsicóticos más antiguos, muchos de los nuevos agentes antipsicóticos atípicos tienen como efecto colateral frecuente el aumento de peso. Este aumento de peso resulta de interés clínico porque interfiere con el cumplimiento del paciente y tiene consecuencias perjudiciales para la salud en los pacientes que a menudo padecen sobrepeso u obesidad (23). El efecto diferencial de los antipsicóticos atípicos sobre los receptores de histamina (H1), los efectos anticolinérgicos y los efectos antagonistas sobre los receptores de serotonina tipo 2C pueden explicar las diferencias en ganancia de peso entre los diferentes antipsicóticos. Henderson et al. demostraron que la ganancia de peso asociada con la clozapina se prolongó durante 46 meses y se acompañó por un aumento significativo en los niveles de triglicéridos y un aumento de 37% en la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 durante un período de 5 años de observación (24). En un ensayo aleatorizado investigando la efectividad de cinco antipsicóticos se encontró que el aumento de peso > 7% desde el inicio de tratamiento se produjo en el 30% de los que tomaban olanzapina, en 16% de los que tomaban quetiapina, en el 14% de los que tomaban risperidona, en el 12% de los que tomaban perfenazina y en el 7% de las personas que tomaban ziprasidona (25). Los pacientes perdieron peso cuando se pasó de la olanzapina a ziprasidona, y esta pérdida de peso se asoció con mejoras en su tolerancia a la glucosa y en el perfil de lípidos. En un ensayo de 6 semanas, doble ciego, los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir ziprasidona (n=136) u olanzapina (n=133). El peso corporal aumentó significativamente en aquellos que tomaron olanzapina (3,6 kg) en comparación con aquellos que tomaron ziprasidona (1,0 kg) (26). Una revisión de nueve ensayos aleatorizados que comparaban ziprasidona con amisulprida, clozapina, olanzapina, quetiapina y risperidona demostró que ziprasidona produce menos aumento de peso que la olanzapina (5 ensayos controlados aleatorizados; n = 1659; con una diferencia media estimada de -3.82, IC 95% -4.69 a -2.96), quetiapina (2 ensayos controlados aleatorizados; n=754; con un riesgo relativo de 0,45; IC 95% 0,28 a 0,74), o risperidona (3 ensayos controlados aleatorizados; n = 1063; riesgo relativo 0.49; IC 95% 0.33 a 0,74). La ziprasidona también se asoció con menos aumento del colesterol que la olanzapina, quetiapina y risperidona (27). Finalmente, una revisión de

34 estudios clínicos de antipsicóticos en jóvenes con psicosis y trastorno bipolar encontró que el aumento de peso varió de 3.8 a 16,2 kg con olanzapina, 0.9 a 9.5 kg con clozapina, 1,9 a 7,2 kg con risperidona, 2.3 a 6.1 kg con quetiapina y 0 a 4,4 kg con aripiprazol. A pesar del efecto variable en la ganancia de peso entre los agentes antipsicóticos, el efecto prodiabético puede ser similar para todos los antipsicóticos a través de mecanismos independientes del peso.

Antirecurrencias (AR)

Los AR asociados con pérdida de peso son el felbamato, topiramato y zonisamida, en tanto que los AR asociados con aumento de peso son gabapentina, pregabalina, ácido valproico, vigabatrina y carbamazepina. Los AR neutros para el aumento de peso son lamotrigina, levetiracetam y fenitoína. En la práctica clínica, es fundamental pesar a los pacientes con regularidad y la selección de AR debe basarse en el perfil de cada paciente sin sacrificar la eficacia terapéutica. El ácido valproico ha demostrado causar aumento de peso en adultos y niños. Un estudio retrospectivo a largo plazo sobre aumento de peso en pacientes epilépticos adultos en mono o politerapia con ácido valproico demostró un aumento de peso de leve a moderado (5 a 10% del peso inicial) en el 24% de los pacientes, mientras que un aumento de peso marcado (> 10% ganancia del peso inicial) fue demostrado en el 47% de los pacientes (27,28). En un estudio sobre pacientes que tomaron gabapentina durante 12 meses o más se mostró que de los 44 pacientes, 57% ganó más del 5% del peso corporal basal; de estos, 10 pacientes (23%) obtuvo más del 10% de su peso inicial. En una revisión sistemática se documentó un aumento de peso con gabapentina de 2,2 kg después de 1.5 meses de uso, y para divalproex un riesgo relativo de aumento de peso de 2.8 (IC 95%: 1.30 a 6.02) (29). Carbamazepina es uno de los AR más antiguos y también se ha asociado con aumento de peso, aunque no tan importante como el ácido valproico o gabapentina. En un estudio de 66 pacientes que tomaron AR se demostró que 66.7% de los que tomaron carbamazepina tuvo una media de aumento de peso de 1,5 kg a lo largo de un seguimiento de 6 a 8 meses (30).

Miscelánea

Hay una gran variedad de otras clases de drogas aprobadas para usos específicos que se han utilizado, sin embargo, para promover pérdida de peso en pacientes obesos. Las categorías de estas drogas incluyen a los anticonvulsivos como topiramato y zonisamida. Zonisamida en un estudio aleatorizado doble ciego de 1 año sobre 225 pacientes zonisamida 200 g redujo -4.4 kg (-3.9%) y zonisamida 400 mg redujo -7.3 kg (-6.8%) comparado con -4.0 kg (-3.7%) para placebo (31).

El topiramato ha sido comercializado para el tratamiento de epilepsia y profilaxis de migraña, en tanto para reducción de peso en pacientes obesos con o sin diabetes 2 e hipertensión arterial. En un ensayo aleatorizado de 56 semanas, se compararon dosis de 7.5 mg fentermina/46 mg topiramato y 15 mg fentermina/92 mg topiramato. A las 56 semanas, el cambio

en peso fue -1.4 kg (-1.2%), -8.1 kg (-7.8%) y -10.2 kg (-9.8%) respectivamente para placebo, fentermina 7.5/topiramato 46 mg y fentermina 15 mg/topiramato 92 mg, con un descenso de >10% de peso para el 7%, 37% y 48% de los participantes en cada uno de los 3 grupos. Los efectos adversos fueron sequedad bucal, parestesias, constipación, insomnio y mareos, además de disgeusia, y ansiedad (32). Los hipoglucemiantes como la metformina (33), agonistas de GLP-1, exenatida y liraglutida (34), antidepresivos como bupropión (35), además de fármacos empelados para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad como el metilfenidato (36) y, finalmente, las hormonas tiroideas (37) junto con betahistina (agonista H1/antagonista H3) especialmente controlando los efectos obesogénicos de los antipsicóticos atípicos (38). Los tratamientos combinando una o más de estas drogas no siempre cuentan con evidencia de alto nivel respaldando su uso, aunque su beneficio se ha documentado en reportes de caso. Si se decide prescribir un medicamento para la pérdida de peso que no esté aprobado para esta indicación por la FDA o no esté aprobado para su administración crónica, se debería advertir a los pacientes que este tratamiento no ha sido evaluado para seguridad y eficacia y no está aprobado por la FDA. Esta intervención y los detalles de los riesgos y beneficios de la estrategia sugerida de tratamiento deben documentarse en el expediente médico. El proveedor debe seleccionar en primer lugar medicamentos aprobados para bajar de peso y en caso de optar por otra estrategia se debería discutir los pro y contra junto con el paciente y justificar el por qué un medicamento fuera de aprobación fue el elegido. Las prácticas de venta de medicamentos para pérdida de peso de manera privada deberían evitarse porque podría interpretarse como un conflicto de intereses para el proveedor.

Mecanismo de acción de los agentes farmacológicos

De acuerdo con un reciente artículo sobre obesidad y su manejo farmacológico, los nuevos tratamientos antiobesidad deben apuntar hacia diferentes factores. Se requiere identificar fármacos que puedan selectivamente afectar el deseo y disfrute de comer, la plenitud y satisfacción. Las intervenciones diseñadas específicamente para modular estos procesos podrían ayudar a reducir la experiencia aversiva de la dieta y maximizar la capacidad de privilegiar la pérdida de peso por sobre el apetito. Se sabe muy poco sobre los efectos comportamentales de los fármacos antiobesidad en desarrollo, y existen pocas certezas sobre la eficacia de los nuevos tratamientos para tratar las causas subyacentes de la obesidad (39). Los fármacos para el tratamiento de la obesidad se clasifican, de acuerdo con sus mecanismos de acción, en 3 grandes categorías:

- a) reducción de la ingesta calórica;
- b) modificación del metabolismo intermediario y
- c) aumento del gasto calórico.

Agentes noradrenérgicos

Norepinefrina (NE): puede incrementar o disminuir la ingesta calórica dependiendo del sitio de acción. La acción de NE sobre receptores adrenérgicos tipo $\alpha 1$ localizados en neuronas del núcleo ventro-medial del hipotálamo disminuye la ingesta de alimentos. Los antagonistas de receptores adrenérgicos $\alpha 1$ y agonistas de $\alpha 2$ aumentan el peso, como terazozin. Los agonistas de receptores $\beta 2$ -adrenérgicos en el área perifornical, en cambio, disminuye la ingesta calórica y tiene un reducido efecto termogénico, como terbutalina, clenbuterol y salbutamol. Los agonistas de receptores adrenérgicos $\beta 3$ reducen la ingesta calórica a nivel central y periférico y estimulan débilmente la termogénesis. Los fármacos noradrenérgicos, con excepción de mazindol, se derivan de la β -feniletilamina, cuya estructura química es similar a los neurotransmisores dopamina, epinefrina y norepinefrina. El fármaco prototipo de este grupo es la anfetamina. La modificación de la estructura de β -feniletilamina permite la obtención de una amplia gama de compuestos con diversas respuestas farmacológicas incluyendo la liberación de NE y dopamina de las vesículas presinápticas (benzfetamina, fendimetrazina, fentermina, y dietilpropión), la inhibición de la recaptación de NE (mazindol) (40) o la acción agonista sobre receptores adrenérgicos (fenilpropanolamina). Estos agentes reducen el peso corporal entre un 3 a 8% comparado con placebo y más del 5 % del peso corporal inicial, sin embargo, la posibilidad de desarrollar adicción, tolerancia y múltiples efectos adversos como xerostomía, constipación, insomnio, euforia, palpitaciones, arritmias, hipertensión arterial, isquemia miocárdica y valvulopatías los convierte en poco confiables y de uso limitado para el tratamiento crónico de la obesidad.

Fenilpropanolamina (1R, 2S)-2-amino-1-fenilpropan-1-ol): es agonista de los receptores alfa- y beta-adrenérgicos y agonista parcial de los receptores dopaminérgicos D1. Fue retirada del mercado por aumentar el riesgo de ictus hemorrágico en mujeres jóvenes (41).

Fentermina (1,1-Dimetil-2-Fenietilamina): es un derivado β -fenil-amínico con perfil simpaticomimético que actúa en el núcleo para ventricular del hipotálamo a través de la interacción con 2 tipos de receptores $\beta 1$ y $\beta 2$. Es agonista de receptores noradrenérgicos y dopaminérgicos y suprime las señales de hambre y apetito. La fentermina fue aprobada para el tratamiento de la obesidad en el corto plazo, pero no en forma crónica, lo cual representa un obstáculo para los clínicos dado que es probable que ocurra una ganancia de peso luego de su suspensión. Para ello se lo puede emplear en forma intermitente lo que funciona mejor si el paciente está expuesto a factores ambientales circunstanciales que promueven ganancia de peso. Es, actualmente, el fármaco más prescripto para reducir el peso, asociado a su bajo costo comparativo (42). No hay datos fiables sobre seguridad a largo plazo aunque algunos datos recientes sobre 269 pacientes tratados sugieren un bajo potencial adictivo (43). Una dosis de 15 mg diaria es capaz de reducir > 7% el peso a los 6 meses. La dosis de inicio es de 7.5 mg que puede aumentarse progresivamente hasta

15 mg/d o más si no se obtienen beneficios significativos. Se sugiere un seguimiento mensual durante la escalada de dosis y luego cada 3 meses durante la fase de mantenimiento. Se prescribe con frecuencia fuera de indicación (*off-label*) por periodos largos de tiempo (6-12 meses) (44). Se administra a la dosis de 37,5 mg por la mañana (antes o 1-2 horas después del desayuno, pero no a última hora de la tarde). Hay pocos ensayos clínicos controlados en monoterapia con una duración ≥ 6 meses y los que describen sus efectos a largo plazo sobre los factores de peso cardiovascular incluyen muy pocos pacientes. En un ensayo doble ciego de 36 semanas de duración, la fentermina producía una pérdida de peso de 12,2 kg (4,8 kg el placebo) (45) y en un metaanálisis de 6 estudios de entre 2 y 24 semanas de duración, la fentermina (15-30 mg/d) producía una pérdida de peso adicional en relación a placebo de 3,6 kg, siendo la pérdida media del peso total de 6,3 kg (46). En otro ensayo controlado con placebo realizado en mujeres obesas tratadas con 30 mg de fentermina diariamente o de forma intermitente (en meses alternos) durante 36 semanas, la reducción del peso era similar con ambas pautas de tratamiento (12,2 y 13,0 kg, respectivamente, vs 4,8 kg con placebo). Cerca del 51% de los pacientes abandonaron el tratamiento (8% en el grupo placebo) debido a reacciones adversas centrales (47). Además, fentermina produce taquicardia y aumenta la presión arterial, estando contraindicado su uso en pacientes con enfermedades cardiovasculares o con glaucoma. Los efectos secundarios comprometen el sistema nervioso central (estimulación, inquietud, nerviosismo, insomnio, temblores, mareos y cefaleas, raramente euforia seguida por fatiga y depresión, los episodios psicóticos y alucinaciones), el aparato cardiovascular (disnea de esfuerzo, taquicardia, palpitaciones, hipertensión, dolor precordial, accidentes cerebrovasculares, hipertensión pulmonar primaria, angina, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y paro cardíaco), aparato gastrointestinal (náuseas, vómitos, boca seca, dolores abdominales, gusto desagradable, diarrea, constipación), trastornos en la micción, rash, impotencia, cambios de la libido, edema facial. Las contraindicaciones para su uso están dadas por la presencia de hipertensión arterial pulmonar, hipertensión arterial, enfermedad cerebrovascular, hipertiroidismo, manía o depresión, glaucoma, uso concomitante de IMAO.

Dietilpropión ($\pm$)-2-(dietil-amino)-1-fenilpropan-1-ona): su mecanismo de acción es similar al de los otros supresores del apetito, pero sus efectos son más débiles que la dextro-anfetamina, la cual es de hecho 6 a 11 veces más fuerte que el dietilpropión cuando se administra por vía oral, y 10 a 20 veces más fuerte cuando se administra por inyección subcutánea. El dietilpropión (a través de la elevación de catecolaminas) eleva indirectamente los niveles de leptina e inhibe al neuropéptido Y (orexígeno). Tiene un bajo potencial adictivo dado que su actuación principal es a nivel hipotalámico. Se emplea habitualmente como complemento de restricción calórica en el tratamiento a corto plazo (6 semanas) de la obesidad exógena y con IMC inicial ≥ 30 kg/m² que no han

respondido a la dieta y/o ejercicio. Se administra a corto plazo en monoterapia para obesidad, y también se lo ha empleado para reducir el *craving* por cocaína y aliviar el dolor de artritis de rodilla. La dosis habitual es de 25 mg tres veces al día; 75 mg al día de una formulación de liberación controlada con una eficacia y seguridad similar a la de la fentermina. En un estudio aleatorizado los participantes obesos que recibieron una dosis de 75 mg de dietilpropión durante 6 meses tuvieron una reducción del peso corporal del 9,8 % y del 10,6% y al cabo de 6 y 12 meses de tratamiento, respectivamente en comparación con el 3,2% del grupo placebo. En un metaanálisis de 9 estudios con un reducido número de pacientes y un seguimiento de entre 6 y 52 semanas, dietilpropión (75 mg/d) producía una pérdida media de peso de 6,5 kg (3 kg con placebo) (48). Tanto fentermina y dietilpropión también producen una reducción de peso significativa cuando se utilizan de forma intermitente (en meses alternos). Sus efectos adversos incluyen aumento (leve) de la frecuencia cardíaca o la presión arterial y, por ello, es una buena opción para los pacientes con presión arterial alta. Otros efectos adversos incluyen mareos, sequedad de boca y estreñimiento. Otros como euforia, temblores musculares o dificultad para dormir se observaron en un 3%. Como efectos adversos mayores se mencionan accidente cerebrovascular y ataques isquémicos transitorios, ginecomastia y en algunos casos se desarrolla psicosis de tipo orgánico. Debido a su potencial adictivo no debe prescribirse a personas con antecedentes de abuso de drogas, especialmente debido al desarrollo de tolerancia a las acciones estimulantes de la droga. El dietilpropión no está recomendado para uso en niños menores de 12 años. Al interactuar con alcohol aumenta las sensaciones de estimulación, con IMAO está contraindicada, dado que puede producir crisis hipertensivas graves, además la administración posterior o previa a un IMAO debe hacerse mínimo con 14 días de intervalo entre ambos fármacos. Con bloqueadores beta puede estimular receptores α -adrenérgicos y amplificar los efectos colaterales asociados a su estimulación. Con antidepresivos tricíclicos se pueden presentar arritmias cardíacas, retención urinaria, constipación. Con fenotiazinas atenúan o anulan sus efectos. Con digital causa arritmias. No debe administrarse durante el embarazo ni lactancia.

Benzafetamina (*N-Benzil-N, a-dimetilbenzenoetanamina*): se transforma en el organismo en anfetamina y metanfetamina, por lo que presenta el riesgo de abuso (pertenece al grupo III del *U.S. Controlled Substance Act*). Se administra en dosis de 25 y 50 mg 1-3 veces al día, en dos estudios de 12 semanas de duración producía una pérdida de peso similar al de la fentermina (35). La fendimetrazina (35 mg 2-3 veces al día; 105 mg por la mañana de una formulación de liberación retardada) presenta una eficacia y seguridad similares a las de fentermina. Al igual que la benzafetamina pertenece al grupo III del *U.S. Controlled Substance Act* y ambos fármacos están contraindicados durante el embarazo.

Agentes serotoninérgicos

Dexfenfluramina y fenfluramina (*N-etil-1-[3-(trifluorometil)-fenil] propan-2-amina*): tienen actividad agonista de receptores serotoninérgicos (d-norfenfluramina y clorofenilpiperazina). Los receptores 5-HT₁ y 5-HT₂ están involucrados de modo principal en la regulación del balance energético. La estimulación de receptores tipo 5-HT_{1A} del núcleo del rafe dorsal estimula la ingesta de alimentos en tanto que los agonistas de receptores 5-HT_{1B/2C} disminuyen los niveles de neuropéptido Y (NPY) y, por tanto, reducen la ingestión calórica. Al igual que los agentes noradrenérgicos, los fármacos serotoninérgicos tienen acciones agonista y de bloqueo de la recaptación, pero carecen de efectos estimulantes y adictivos. La fenfluramina es una mezcla racémica y dexfenfluramina su dextroisómero. Estas drogas producen disminución de 6 al 10% del peso corporal después de 1 año con mejora de las comorbilidades asociadas a la obesidad, tales como insulino-resistencia e intolerancia a la glucosa, que fueron independientes de la pérdida de peso. Sin embargo, el desarrollo de tolerancia después de los 6 meses (efecto meseta) y otros efectos adversos como exacerbación de la manía, pérdida de la memoria e hipertensión pulmonar y valvulopatías promovieron su retiro del mercado (49, 50).

Lorcaserina: es un agente serotoninérgico agonista de los receptores 5-HT_{2c} que en el hipotálamo modulan la ingesta de alimentos mediante la activación del sistema de la proopiomelanocortina, induciendo una reducción del apetito. Al igual que fenfluramina y dexfenfluramina, lorcaserina actúa sobre los receptores 5-HT_{2b}, pero con menor afinidad. En diversos estudios preclínicos y clínicos, la lorcaserina, en dosis de 10 y 15 mg una vez por día y 10 mg dos veces por día, redujo el peso corporal > 5% del peso basal a las 4 y 12 semanas de duración (51). Su seguridad y eficacia se evaluaron en tres estudios aleatorizados, controlados con placebo que incluyeron a casi 8.000 pacientes obesos y con sobrepeso, con y sin diabetes tipo 2. En comparación con el placebo, el tratamiento durante un año estuvo asociado con una reducción promedio del peso del 3% al 3,7%. Hubo un 23% de pacientes que perdió el 10% de su peso inicial.

Agentes histaminérgicos

Betahistina: betahistina [N-metil-2-(piridina-2-il)-etanamina] es un agonista parcial H₁ y antagonista de receptores H₂ y H₃ pre-sinápticos produciendo su regulación decreciente. Dado que el receptor H₁ post sináptico se encuentra en el núcleo periventricular y el hipotálamo ventromedial y H₃ es un autoreceptor inhibitorio y regula la secreción de histamina y otros neurotransmisores, betahistina puede inhibir la ingesta alimentaria actuando sobre dichos receptores. Se absorbe rápidamente por vía oral y se metaboliza a ácido 2-piridilacético (2-PAA) (sin actividad farmacológica), alcanzando su pico máximo 1 hora después de la ingesta, con una vida media de 3.7 horas y una unión a proteínas plasmáticas menor a 5%. Tiene una farmacocinética lineal sin saturación metabólica. Se emplea habitualmente en el tratamiento de la enfermedad

de Meniere y en algunos estudios ha reducido la ganancia de peso asociada con olanzapina. Es una molécula bien tolerada y no se asocia habitualmente con abandonos de tratamiento por efectos colaterales. Puede ser una estrategia segura y relativamente económica para el manejo del aumento de peso especialmente en pacientes tratados con quetiapina (52).

Agentes duales (noradrenérgicos/serotoninérgicos)

Sibutramina: fue sintetizada en 1980 para ser empleada como antidepresivo, pero se encontró que reduce la ingesta de alimento en animales de experimentación incrementando la termogénesis. Sibutramina es una amina terciaria (N-[1-[(4-clorofenil) ciclobutil]-3-metilbutil]-n, n-dimetilamina-monhidrato-clorhidrato) que se desdobra en 2 compuestos farmacológicamente activos (aminas secundarias) y se metaboliza en el hígado por desmetilación. *In vitro* es un potente inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (NE), serotonina (5-HT) y Dopamina (DA). Sin embargo, estos efectos son indirectos, porque in vivo, sibutramina se comporta como un débil inhibidor de la recaptación de monoaminas comparado con desipramina, imipramina, nomifensina y amitriptilina. La sibutramina y sus metabolitos activos no estimulan la liberación de NE, 5-HT o DA, lo cual la diferencia de dexfenfluramina y D-anfetamina; carece de actividad sobre la enzima MAO y presenta afinidad por una amplia variedad de receptores: α_1 , β_2 , β_3 adrenérgicos, receptores de serotonina 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, receptores de dopamina D1, D2, receptores muscarínicos, histaminérgicos tipo H1 y de benzodiazepinas (53). El principal mecanismo de acción farmacológico de sibutramina es como inhibidor de la recaptación y agonista de receptores adrenérgicos y sobre todo serotoninérgicos tipo 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} situados en el núcleo arcuato del hipotálamo. Como resultado inhibe la liberación del neuropéptido Y (NPY) y disminuye la ingesta de alimentos. A diferencia de los compuestos anfetamínicos que reducen el apetito, sibutramina reduce la ingesta de alimentos prolongando la saciedad. La dosis oscila entre 10 y 15 mg diarios una vez al día generalmente en la mañana. En caso de buena respuesta (pérdida ponderal > 2 kg en 4 semanas) se continuará con la misma dosis. En caso de respuesta insuficiente (pérdida ponderal < 2 kg en 4 semanas) se puede incrementar la dosis a 15 mg/d, siempre que haya habido buena tolerancia a la dosis anterior. En caso de respuesta insuficiente a 15 mg/d de sibutramina (pérdida ponderal < 2 kg en 4 semanas) se suspenderá el tratamiento. La continuidad del tratamiento corresponde solamente para los pacientes que reduzcan > 5% del peso corporal inicial en 3 meses de tratamiento farmacológico y en los que mantengan en adelante pérdidas > 5% de su peso inicial. Duración del tratamiento: hasta un máximo de un año, y no deben existir contraindicaciones clínicas o psicológicas. El tratamiento con sibutramina debe suspenderse cuando la disminución de peso sea < 5 Kg en 3 meses o se recuperen > 3 Kg después de haber adelgazado o tras un año de tratamiento continuo. La eficacia del tratamiento con sibutramina se basa en una reducción de 6-10% con respecto al

peso corporal inicial, con recuperación de peso después de 18 meses en menor porcentaje con respecto al placebo; además mejora el perfil metabólico por disminución de glicemia basal, insulina, péptido C, HbA1c, ácido úrico, triacilglicéridos y VLDLc, sin disminución de LDLc ni aumento de HDLc. Los efectos secundarios son leves a moderados en las primeras 4 semanas de tratamiento. Los más frecuentes son boca seca, náuseas, mareos, constipación, insomnio y cefalea. Dentro de los efectos adversos sobre el sistema cardiovascular se encuentran aumento de la presión arterial sistólica y diastólica (+/- 2 mmHg dosis de 10-15 mg) taquicardia y palpitaciones por el aumento del gasto cardíaco (6-13 latidos por minuto), sin asociarse a infarto miocárdico o accidente cerebrovascular, por lo cual, la presión arterial y el pulso deben ser cuidadosamente monitoreados en los pacientes obesos con hipertensión que inician la farmacoterapia con sibutramina pues en las primeras 8 semanas de tratamiento se reportan elevaciones de estos parámetros. No se han descrito efectos adversos como hipertensión pulmonar, valvulopatía, adicción y/o síndrome de abstinencia; si se ha descrito en algunos pacientes el desarrollo de amnesia. No debe considerarse la utilización de sibutramina en pacientes con historia de enfermedad cardiovascular, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, trastorno bipolar, insuficiencia renal o hepática; ni en pacientes en tratamiento con fármacos inhibidores de la MAO, o que sean metabolizados por citocromo p450, como ketocozol, eritromicina y cimetidina, entre otras. La sibutramina ha sido retirada del mercado a partir del 2010 debido a sus efectos perjudiciales sobre el aparato cardiovascular.

Modificación del metabolismo intermediario

Orlistat (tetrahidrolipstatina): es el único inhibidor de la absorción intestinal de grasa aprobado por la FDA, para el tratamiento de la obesidad. Se trata de un derivado hidrogenado (liptastina) producido por streptococcus toxutricini. Este componente altamente lipofílico, actúa como un potente inhibidor de la mayoría, sino todas, las lipasas de mamíferos. Se administra a una dosis de 120 mg tres veces con las comidas. Orlistat actúa en la cavidad gástrica y en la luz del intestino delgado formando un enlace covalente con el sitio activo de las lipasas gástrica y pancreática, inhibiendo la escisión de los triacilglicéridos en ácidos grasos libres y monoglicéridos absorbibles, de tal manera que 30% de las grasas ingeridas se eliminan junto a las materias fecales, resultando en un déficit calórico, que promueve la pérdida de peso. En estudios aleatorizados doble ciego controlados con placebo, los pacientes tratados con orlistat, mostraron una reducción de peso entre 8,5 y 10,2 % con respecto al peso corporal inicial, durante el primer año (grupo placebo 5,5- 6,6%). En el segundo año, la pérdida de peso con Orlistat se mantuvo superior al 5% (7,6 y 7%), en contraste al grupo placebo (4,5-7,6%); demostrándose una reducción gradual y mantenida durante el primer año, y una ganancia ponderal de rebote más lenta (53). A diferencia de sibutramina, orlistat disminuye los niveles de LDL en un 4-11% además del colesterol total, triacilglicéridos

y cifras tensionales. Muestra además mejoras en los niveles de glicemia basal y pospandrial, HbA1c e insulina, contribuyendo al control de los pacientes diabéticos obesos. Debido a su alta liposolubilidad, la absorción de orlistat es mínima (1%), siendo su principal vía de eliminación la excreción fecal. La porción absorbida sufre metabolismo gastrointestinal, que origina 2 metabolitos (M1 y M3) farmacológicamente inactivos, los cuales se excretan por vía biliar. Debido a su mecanismo de acción, disminuye la absorción de vitaminas liposolubles y análogos (A, D, E, y K), por lo cual deben administrarse suplementos de estos, 2 horas antes o después del empleo del fármaco (54). En virtud de su mínima absorción, orlistat no afecta las propiedades farmacocinéticas de digoxina, fenitoína, warfarina, gliburide, anticonceptivos orales, alcohol ni tampoco de antihipertensivos como furosemida, captopril, atenolol y nifedipino. Sin embargo, se debe tener cuidado al administrar orlistat conjuntamente con pravastatina y ciclosporina porque aumenta la disponibilidad de las mismas así como sus efectos farmacológicos. Sus principales efectos secundarios son gastrointestinales y se manifiestan durante las primeras 6 semanas de tratamiento, después de las cuales desaparecen o son bien tolerados. Estos incluyen: dolor abdominal, aumento de la frecuencia de defecaciones (11%), flatulencia (24%) manchas oleosas (27%) urgencia fecal (22%) esteatorrea (20%) e incontinencia fecal (8%); todos los cuales aumentan con el mayor consumo de lípidos en las comidas.

Metformina: este agente derivado de las biguanidas produce pérdida de peso por múltiples mecanismos entre los cuales se cuenta un cambio fenotípico inducido por la proteínquinasa de nicotinamida activada sobre la fosforibosil-transferasa-sirtuina-1, la cual media los cambios en el metabolismo y la reducción de peso. En el programa de prevención de Diabetes la metformina (850 mg 2 x día) produjo una reducción de peso de 2.1 kg comparado con 0.1 kg en el grupo placebo. Otro estudio reciente comparando sitagliptina más metformina con pioglitazona en pacientes con DM2 mostró que la combinación sitagliptina-metformina redujo el peso (>1.4 kg) mientras que pioglitazona aumentó el peso (3.0 kg) (55,56).

Exenatida y liraglutida: estos agentes son agonistas de GLP-1 y promueven una pérdida moderada de peso. Un análisis retrospectivo de exenatida (n = 6280), sitagliptina (n = 5861), e insulina (n = 3398) indicó que el grupo exenatida perdió un promedio de 3.0 kg, el grupo sitagliptina perdió 1.1 kg, y el grupo insulina ganó peso (0.6 kg). Todos los agonistas GLP-1 también reducen el nivel de HbA1c cerca del 1%. En un ensayo de un año comparando dos dosis de liraglutida (1.2 y 1.8 mg) con glimepirida 8 mg, los sujetos perdieron 2.05 y 2.45 kg en los grupos de liraglutida de 1.2- y 1.8-mg, respectivamente, comparados con 1.12-kg de ganancia de peso en el grupo glimepirida. La hemoglobina glicosilada (HbA1c) disminuyó 0.84% con liraglutida 1.2 mg (P = .0014) y 1.14% con liraglutida 1.8 mg (P = .0001) comparadas con 0.51% con glimepirida. Un análisis de 17 ensayos controlados aleatorizados doble ciego mostró que todos los agonistas GLP-1

redujeron los niveles de HbA1c cerca de 1% (57).

Pramlintida: este es un análogo de amilina que reduce el peso aumentando la saciedad y disminuyendo la ingesta calórica. Indicada como adjunto a la insulina puede ayudar a la pérdida de peso. Un metaanálisis demostró una pérdida de peso de -2.57 kg para el grupo pramlintida vs el grupo control (58).

Acarbosa y miglitol: son inhibidores de glucosidasa y tienen efectos mínimos o neutros sobre el peso (59, 60).

Sitagliptina y vildagliptina: son inhibidores de DPP-4 y además de reducir la ingesta y el peso, también lo hacen con la HbA1c. En un metaanálisis de 25 estudios sitagliptina y vildagliptina redujeron la HbA1c aproximadamente 0.7 y 0.6%, respectivamente, en comparación con placebo (61). En una revisión reciente de comparaciones directas entre agentes hipoglucemiantes los inhibidores DPP-4 redujeron la HbA1c discretamente menos que metformina (aproximadamente 0.28%) y tuvieron similares efectos hipoglucemiantes que las tiazolidinadonas (62). Los inhibidores DPP-4 tienen mejor tolerancia gastrointestinal que la metformina y tienen un efecto neutral sobre el peso (63). Otro metaanálisis encontró un aumento del peso corporal (1.8 a 3.0 kg) con la mayoría de las terapias de segunda línea con la excepción de los inhibidores DPP-4, inhibidores de la α -glucosidasa, y los análogos de GLP-1 (+0.6 a -1.8 kg) (51).

Dapagliflozina y canagliflozina: los inhibidores de SGLT-2 son una nueva clase de hipoglucemiantes que reducen la reabsorción renal de glucosa en el túbulo contorneado proximal y aumentan la excreción urinaria de glucosa. En un reciente metaanálisis evaluó los efectos de estos medicamentos en la glicemia y en el peso corporal comparados con placebo. El porcentaje medio de cambio en el peso corporal desde la línea de base en 8 estudios de > 12 semanas comparando los inhibidores de SGLT-2 con placebo fue -2.37% (IC 95% -2.73 a -2.02). Canagliflozina produce ligeramente más pérdida de peso debido a que 3 estudios con dapagliflozina vs placebo mostraron una pérdida media de peso de -2.06% (IC 95 % -2.38 a -1.74), y 5 estudios de canagliflozina vs placebo mostraron una pérdida media de peso de -2.61% (IC 95% -3.09 a -2.13); sin embargo, no fue una diferencia estadísticamente significativa (64). Estos análisis podrían haber subestimado los efectos sobre la pérdida de peso de estas drogas dado que los estudios incluidos fueron de 12 semanas (65). En observaciones de 52 semanas no hubo ganancia de peso después de la pérdida máxima a las 24 semanas. Además, debido a que las medicaciones para reducir el peso no producen hipoglicemia de manera independiente, tienen un menor potencial para complicar un programa de ejercicios.

El ajuste de la intensidad de ejercicio solamente se requiere para insulina y medicamentos que pueden promover la secreción endógena de insulina a pesar de que la glicemia este baja, tal como es el caso para las sulfonilureas y agentes derivados de glinidas. De lo anterior surge que priorizar el uso de metformina, medicamentos derivados de incretina y SGLT-2 como agentes terapéuticos pueden reducir la hipoglicemia potencial por ejercicio y aumentar la seguridad y eficacia del

ejercicio en pacientes con diabetes, reforzando las estrategias de pérdida de peso.

Aumento del gasto calórico

Rimonabant (N-(Piperidin-1-il)-5-(4-clorofenyl)-1-(2,4-diclorofenyl)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida): fue descubierto en 1994 para el tratamiento de la obesidad debido a su efecto antagonista selectivo del receptor CB1; evitando o revirtiendo los efectos inducidos por su estimulación *in vivo* e *in vitro*. Tiene una afinidad para CB1 1000 veces mayor que para CB2. Inicialmente, se pensó que dichos efectos eran debidos al antagonismo de los cannabinoides endógenos como la anandamida (localizada en sistema nervioso central, adipocito e intestino), pero recientemente se descubrió que rimonabant posee actividad agonista inversa. Sus efectos centrales son mediados por endo cannabinoides agonistas de CB1; otras funciones son periféricas e incluyen: (a) regulación de la ingesta, actuando en centros hipotalámicos ya sea en forma directa o a través de CCK, CRH, NPY, oxitocina o leptina; (b) control endócrino activando la secreción de ACTH y glucocorticoides, e inhibiendo la liberación de gonadotropinas, GH, prolactina y TSH; (c) regulación de la microcirculación a través de sus acciones sobre la hematopoyesis. La administración de rimonabant durante 7 días demostró reducir la ingesta alimentaria, la sensación de hambre y el peso corporal en hombres con sobrepeso y obesos. Sin embargo, el efecto específico de rimonabant sobre el apetito (reduciendo el valor hedónico de los alimentos y su palatabilidad, o aumentando la sensación de saciedad) no ha sido aún completamente esclarecido. Por otra parte, en pacientes obesos de alto riesgo o pacientes con sobrepeso más dislipidemias, se demostró que incrementa significativamente las HDL, la sensibilidad a la insulina y disminuye los niveles plasmáticos de triacilglicéridos y aumenta significativamente los niveles de adiponectina. Un estudio reciente demostró que rimonabant es capaz de inhibir la proliferación y retrasar la maduración de preadipocitos de ratón en cultivo; esta pudiese ser una propiedad adicional de rimonabant como compuesto anti obesidad, particularmente asociado al efecto reductor de masa corporal grasa. Rimonabant ejerce un efecto directo en el consumo de energía asociado a un aumento en la producción de calor (termogénesis). Rimonabant fue retirado del mercado en 2008, luego que el Comité para Productos Médicos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos concluyó que los riesgos de su consumo superaban a sus beneficios potenciales, principalmente por haberse detectado un aumento significativo de casos notificados de trastornos psiquiátricos severos, depresión, incremento de pensamientos suicidas y suicidio consumados.

En la tabla 1 se muestran los principales fármacos empleados para el tratamiento de la obesidad en pacientes psiquiátricos (Tabla 1).

DOSIS

Para las medicaciones aprobadas para uso crónico en obe-

sidad se recomiendan las siguientes dosis:

1. Orlistat: 120 mg 3 veces por día;
2. Fentermina: 30 mg por día (37.5 mg como resina)
3. Fentermina / topiramato: 7.5 mg/46 mg por día comenzando con 3.75 mg/23 mg una vez por día durante 2 semanas. Si se tolera adecuadamente se incrementa a 7.5 mg/46 mg y se aumenta en caso de que no haya repuesta como descenso de >3% del peso a las 12 semanas hasta 11.25 mg/69 mg, y luego hasta 15 mg/92 mg. Para la suspensión del medicamento se aconseja una supresión gradual durante una semana ya que la suspensión brusca de topiramato puede producir convulsiones especialmente en pacientes con epilepsia;
4. Lorcaserina: 10 mg 2 veces por día, aunque en algunos ensayos clínicos la dosis de 10 mg una vez por día produjo casi tanto descenso de peso como una dosis de 2 por día.
5. Naltrexona / bupropión: 8 mg/90 mg, 2 veces por día. Se debe comenzar con una tableta a la mañana y en 1 semana se agrega una tableta antes de la cena. Si se tolera se puede aumentar la dosis a 2 tabletas en la mañana en la tercera semana y 2 tabletas antes de la cena en la cuarta semana hasta un máximo de 2 tabletas 2 veces por día. Si se desarrollan efectos adversos como náuseas durante la escalada de dosis se debe aumentar más gradualmente. Si el paciente no ha perdido > 5% del peso a las 12 semanas se debe suspender.
6. Liraglutida: 3.0 mg SC una vez por día. Se debe comenzar con una dosis de 0.6 mg por día en inyección subcutánea. Se puede aumentar gradualmente 0.6 mg por semana hasta un máximo de 3.0 mg. Si se desarrollan efectos adversos como náuseas durante la administración se debe aumentar la dosis más gradualmente.

Implementación de la farmacoterapia en situaciones clínicas y dosis

Si tenemos un paciente con antecedentes cardiacos, hipertensivos o convulsiones no convendría usar fentermina o dietilpropión, ya que ambos se asocian con hipertensión arterial y taquicardia o convulsiones. Un agonista de receptor serotoninérgico HT2c y HT2b como lorcaserina sería una mejor opción para un paciente cardiaco. Un paciente con obesidad y depresión que estuviera tomando IRSS (inhibidores selectivos de recaptación de serotonina) o IRSN (inhibidores selectivos de recaptación de serotonina y noradrenalina duales) la lorcaserina no sería la mejor opción debido a la posibilidad de un síndrome serotoninérgico. Sería mejor emplear fentermina o fentermina/topiramato. Orlistat es más seguro en todas las circunstancias debido a su mecanismo de acción junto con la dieta y la modificación del comportamiento. Para los pacientes con obesidad y diabetes tipo 2 que requieren insulina se sugiere agregar al menos uno de los dos siguientes: metformina, pramlintida o agonistas GLP-1, aunque también pueden funcionar inhibidores DPP-4 o la sitagliptina para mitigar la ganancia de peso debida a la insulina. La insulina preferida en estos casos es la insulina glargina o detemir. De acuerdo con las guías de las distintas asociaciones para el manejo del sobrepeso/obesidad, los mejores resultados se obtienen con

Tabla 1

Principales fármacos antiobesidad						
Drogas	Dosis	Acción	Efectos	Estado	Efectos adversos	Contraindicaciones
FENTERMINA	(37.5 mg), 37.5 mg/d	Agonista NE	3% 1 año	Corto plazo	Cefalea, HTA, taqui- cardia, insomnio, boca seca, constipa- ción, ansiedad, temblores, diarrea, impotencia.	Psicosis, infarto, hipertensión arterial, glaucoma, convul- siones, uso IMAOS, embarazo, lactancia, hipertiroidismo, abuso drogas.
DIETILPROPIÓN	75 mg/d	Agonista NE	3% 1 año	Corto plazo	Ídem fentermina.	Ídem fentermina.
ORLISTAT	120 mg 3xd	Inhibidor lipasa pancreática y gástrica	5% 1 año	Uso crónico	Disminución absor- ción vitaminas lipo- solubles (A,D,E,K), esteatorrea,	Ciclosporina, mala absorción, embarazo, lactancia, colestasis, l-tiroxina, warfarina, antiepilépticos.
LORCASERINA	10 mg 2xd	Agonista receptor 5HT2c	5% 1 año	Uso crónico	Cefalea, náuseas, boca seca, mareos, constipación,	Embarazo, lactancia, ISRS, ISRSN, IMAO, bupropión, triptanos, dextrometorfano, hi- dromorfona, codeína.
FENTERMINA/ TOPIRAMATO(F/T)	F=3.75 mg (15)+ T=23 Mg (92) 2xd	(T) Modula receptor GABA (F) agonista NA	6-10% 1 año	Uso crónico	Insomnio, boca seca, constipación, parestias, mareos, disgeusia.	Embarazo lactancia, hipertiroidismo, glau- coma, IMAO, aminas simpaticomiméticas.
NALTREXONA/ BUPROPIÓN(N/B)	32/360 2xd	(B)Inhibe captación D/NE (N) antagoniza opioide	5% 1 año	Uso crónico	Náuseas, consti- pación, cefalea, vómitos, mareos.	Hipertensión no con- trolada, convulsiones, anorexia nerviosa o bulimia, uso alcohol, IMAO.
LIRAGLUTIDA	3.0 inyectable s.c.	Agonista GLP-1	5% 1 año	Uso crónico	Náuseas, vómitos, pancreatitis.	Historia Cáncer medular tiroides, neoplasias endócrinas múltiples.
BETAHISTINA	8-16 mg	Bloqueo H1, agonista H3	7% 6 meses	Corto plazo	Náuseas, cefaleas	Feocromocitoma, embarazo, lactancia, úlcera, asma, porfiria.
ZONISAMIDA		Bloqueo canal cálcico T	5% 6 meses	Corto plazo		
Tratamientos quirúrgicos para índice de masa corporal igual o mayor a cuarenta (40) kg/m2						
Acceden al tratamiento quirúrgico pacientes con los siguientes criterios de inclusión:			La información recabada en criterios de inclusión debe ser volcada en historia clínica que avale aptitud para la cirugía firmado y sellado por: cirujano de cirugía bariátrica, médico especializado en obesidad, médi- co nutricionista, psicólogo y/o psiquiatra			
- Edad de 21 a 65. - Índice de Masa Corporal (IMC) > 40 kg/m2. - Más de 5 años de obesidad no reductible demostrada por evaluacio- nes en los últimos 5 años. - Riesgo quirúrgico aceptable sin comorbilidades antes de la cirugía según escala ASA (<i>American Society of Anesthesiologists Physical Status Scale</i>). - Fracaso de otros métodos no quirúrgicos para control de obesidad bajo supervisión médica al menos 1 vez por mes por 24 meses en forma ininterrumpida. - Aceptación del procedimiento evaluado por equipo multidisciplinario y compromiso para sostener los cambios de estilo de vida asociados al <i>by pass</i>. - No adicción a drogas ni alcohol evaluado por equipo multidisciplinario. - Estabilidad psicológica. - Comprensión clara del tratamiento y visión positiva del mismo. - Consentimiento informado. - Disposición para seguir las instrucciones del grupo multidisciplinario tratante. - Buena relación médico-paciente.			- En caso de comorbilidad endócrina o psiquiátrica, el especialista debe firmar junto al equipo antes citado el pedido de cirugía, confir- mando la estabilidad del paciente. - Procedimientos quirúrgicos. - Banda gástrica ajustable (BGA). - <i>By pass</i> gástrico. - Contraindicaciones para la cirugía. - Adicción a drogas o alcoholismo. - Pacientes embarazadas, en lactancia. - Insuficiencias de órganos o sistemas incompatible con el riesgo anestesiológicos descrito con anterioridad. - Depresión severa, patología psiquiátrica con comportamiento auto- destrutivo. - Obesidad secundaria a otra patología ejemplo síndrome de Cushing, acromegaglia, hipogonadismo, enfermedad hipotalámica. - Riesgo quirúrgico elevado. - No entender o no estar dispuesto a seguir correctamente el trata- miento. - No aceptar firmar el consentimiento escrito de la cirugía.			

visitas regulares hasta un total de 16 visitas por año en encuentros cara a cara. Si la medicación es eficaz determinado por una reducción de $> 5\%$ del peso corporal a los 3 meses y no hay problemas de seguridad se recomienda continuar la medicación, pero si es ineficaz con $<5\%$ pérdida de peso en los 3 meses se recomienda cambiar el esquema. Tener presente que los medicamentos no son capaces de alterar por sí solos la fisiología subyacente a la obesidad de mane-

ra permanente, sino solo en la medida en que están siendo consumidos y no se pueden mantener los efectos solamente sobre la base de una modificación del comportamiento ya que no hay evidencia que apoye esta visión del mismo modo que ocurre con otros medicamentos como los anti-hipertensivos. Hay que tener en cuenta que la regulación corporal es un sistema complejo de sistemas de retroalimentación múltiples sobrepuestos.

Referencias bibliográficas

- 1. Patte KA, Davis CA, Levitan RD, Kaplan AS, Carter-Major J & Kennedy JL. A Behavioral Genetic Model of the Mechanisms Underlying the Link between Obesity and Symptoms of ADHD. *J Atten Disord*. 2016, 21. pii: 1087054715618793. [Epub ahead of print].
- 2. Rashid NA, Lim J, Lam M, Chong SA, Keefe RS & Lee J. Unraveling the relationship between obesity, schizophrenia and cognition. *Schizophrenia research* 2013, 151(1).
- 3. American Diabetes Association. (2004). Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes care*, 27(2), 596-601.
- 4. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute, 1998: p. i-228. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/nhlbi.htm>.
- 5. The National Heart, Lung, and Blood Institute Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med* 1998; 158:1855-67.
- 6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: a guideline developers' handbook. Edinburgh: SIGN, 2001. Disponible en: www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html.
- 7. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, North American Association for the Study of Obesity. The Practical Guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, North American Association for the Study of Obesity, NIH Publication n.o 00-4048, 2000; p. 1-77. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/practgde.htm>.
- 8. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2010;71: 1259-127.
- 9. Yanovski SZ & Yanovski JA. Naltrexone extended-release plus bupropion extended-release for treatment of obesity. *JAMA* 2015, 313(12), 1213-1214.
- 10. Himmerich H, Schuld A, Pollmächer T. Weight gain during treatment with antipsychotics: clinical relevance, pathophysiology, and therapeutical strategies. *Psychiatr Prax*. 2004; 31 Suppl 2:S233-7.
- 11. Nemani, K. L., Greene, M. C., Ulloa, M., Vincenzi, B., Copeland, P. M., Al-Khadari S & Henderson DC. Clozapine, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Risk and Mortality: Results of a 21-year Naturalistic Study in Patients with Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Clinical schizophrenia & related psychoses* 2017, doi:10.3371/CSRP.KNMG.111717. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29164928.
- 12. Samara MT, Dold M, Gianatsi M, Nikolakopoulou A, Helfer B, Salanti G & Leucht S. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: a network meta-analysis. *JAMA psychiatry* 2016, 73(3), 199-210.
- 13. Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 (suppl 7):22-31.
- 14. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA & Leucht S. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia research* 2010, 123(2), 225-233.
- 15. Fraguas D, Correll CU, Merchán-Naranjo J, Rapado-Castro M, Parellada M, Moreno C & Arango C. Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. *European Neuropsychopharmacology* 2011, 21(8), 621-645.
- 16. Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, Coppola G, Chiarelli F. Weight gain following treatment with valproic acid: pathogenetic mechanisms and clinical implications. *Obes Rev*. 2011; 12: e32-e43.
- 17. Gaspari CN, Guerreiro CA. Modification in body weight associated with antiepileptic drugs. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010; 68:277-281.
- 18. DeToledo JC, Toledo C, DeCerce J, Ramsay RE. Changes in body weight with chronic, high-dose gabapentin therapy. *Ther Drug Monit*. 1997; 19:394-396.
- 19. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy—a review. *Epilepsia*. 2007; 48 (suppl 9):42- 45.
- 20. Rakitin A, Köks S & Haldre S. Metabolic syndrome and anticonvulsants: A comparative study of valproic acid and carbamazepine. *Seizure* 2016, 38, 11-16.
- 21. Gadde KM, Kopping MF, Wagner HR, Yonish GM, Allison DB & Bray GA. Zonisamide for Weight Reduction in Obese Adults A 1-Year Randomized Controlled Trial. *Archives of Internal Medicine* 2012, 172(20), 1557-1564.
- 22. Apovian CM & Aronne LJ. Zonisamide for weight reduction in obese adults. *JAMA* 2013, 310(6), 637-638.
- 23. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwierts ML & Day WW. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011, 377, 1341-52.
- 24. McDonagh MS, Selph S, Ozpinar A & Foley C. Systematic review of the benefits and risks of metformin in treating obesity in children aged 18 years and younger. *JAMA pediatrics* 2014, 168(2), 178-184.
- 25. Hegedüs L, Moses AC, Zdravkovic M, Le Thi T & Daniels GH. GLP-1 and calcitonin concentration in humans: lack of evidence of calcitonin release from sequential screening in over 5000 subjects with type 2 diabetes or nondiabetic obese subjects treated with the human GLP-1 analog, liraglutide. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011, 96(3), 853-860.
- 26. Gadde KM, Parker CB, Maner LG, Wagner HR, Logue EJ, Drezner MK & Krishnan KR. Bupropion for weight loss: an investigation of efficacy and

tolerability in overweight and obese women. *Obesity Research* 2001; 9(9), 544-551.

- 27. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Jayne M, Franceschi D & Pappas N. "Nonhedonic" food motivation in humans involves dopamine in the dorsal striatum and methylphenidate amplifies this effect. *Synapse* 2002; 44(3), 175-180.
- 28. Krude H, Biebermann H, Schnabel D, Tansek MZ, Theunissen P, Mullis PE & Grüters A. Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH4-10. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88(10), 4633-4640.
- 29. Barak N. Betahistine: what's new on the agenda? Expert opinion on investigational drugs 2008; 17(5), 795-804.
- 30. Halford JC, Boyland EJ, Blundell JE, Kirkham TC & Harrold JA. Pharmacological management of appetite expression in obesity. *Nature Reviews Endocrinology* 2010; 6(5), 255.
- 31. Aotani D, Son C, Shimizu Y, Nomura H, Hikida T, Kusakabe T & Nakao K. Reevaluation of anti-obesity action of mazindol and elucidation of its effect on the reward system. *Neuroscience Letters* 2016; 633, 141-145.
- 32. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 1826-32.
- 33. Shin JH & Gadde KM. Clinical utility of phentermine/topiramate (Qsymia) combination for the treatment of obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6, 131-139.
- 34. Hendricks EJ, Srisurapanont M, Schmidt SL, et al. Addiction potential of phentermine prescribed during long-term treatment of obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38:292-298.
- 35. Hampp C, Kang EM, Borders-Hemphill V. Use of prescription antiobesity drugs in the United States. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 1299-1307.
- 36. Cercato C, Roizenblatt VA, Leança CC, et al. A randomized double-blind placebo controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int J Obes (London)* 2009; 33: 857-65.
- 37. Haddock CK, Poston WS, Dill PL, Foreyt JP, Ericsson M. Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 262-73.
- 38. Cosentino, G., Conrad, A. O., & Uwaifo, G. I. (2013). Phentermine and topiramate for the management of obesity: a review. *Drug design, development and therapy*, 7, 267.
- 39. Haddock CK, Poston WS, Dill PL, Foreyt JP, Ericsson M. Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 262-73.
- 40. Schulz, L.O.; Bennett, P.H.; Ravussin, E.; Kidd, J.R.; Kidd, K.K.; Esparza, J.; Valencia, M.E. Effects of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S. *Diabetes Care*, 2006, 29, 1866-71.
- 41. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:3067-3077.
- 42. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al. Multicenter, placebo- controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med*. 2010; 363:245-256.
- 43. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, et al. Randomized placebocontrolled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity* 2012; 20:1426-1436.
- 44. Serrani D. Efecto de betahistina sobre aumento de peso inducido por quetiapina. *Revista psicofarmacología* 2016 98:11.
- 45. Fanghänel G, Cortinas L, Sánchez-Reyes L, Berber A. Second phase of a double-blind study clinical trial on Sibutramine for the treatment of patients suffering essential obesity: 6 months after treatment cross-over. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25:741-747.
- 46. Anderson JW, Schwartz SM, Hauptman J, et al. Low-dose orlistat effects on body weight of mildly to moderately overweight individuals: a 16 week, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Pharmacother*. 2006; 40:1717-1723.
- 47. Xenical (orlistat) [prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech USA Inc. http://www.gene.com/download/pdf/xenical_prescribing.pdf. Consultado Mayo 2, 2016.
- 48. Alli (orlistat) [label]. Moon Township, PA: GlaxoSmithKline. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/021887lbl.pdf. Consultado Mayo 2, 2016.
- 49. Malin SK, Kashyap SR. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014; 21(5):323-329.
- 50. Caton PW, Kieswich J, Yaqoob MM, Holness MJ, Sugden MC. Metformin opposes impaired AMPK and SIRT1 function and deleterious changes in core clock protein expression in white adipose tissue of genetically-obese db/db mice. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13 (12):1097-1104.
- 51. Hollander P, Raslova K, Skjøth TV, Råstam J, Liutkus JF. Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptina and metformin: the TRANSITION randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13:268-275.
- 52. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med*. 2011; 5:e35-e48.
- 53. Wu D, Li L, Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16(1):30-37.
- 54. Wainstein J, Katz L, Engel SS, et al. Initial therapy with the fixeddose combination of sitagliptin and metformin results in greater improvement in glycaemic control compared with pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(5):409-418.
- 55. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozina on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:1020-1031.
- 56. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. Use of twice-daily exenatida in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2011; 154:103-112.
- 57. Aronne L, Fujioka K, Aroda V, Chen K, Halseth A, Kesty NC & Weyer C. Progressive reduction in body weight after treatment with the amylin analog pramlintide in obese subjects: a phase 2, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92(8), 2977-2983.
- 58. van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005; 28 (1):154-163.
- 59. Lee A, Patrick P, Wishart J, Horowitz M, Morley JE. The effects of miglitol on glucagon-like peptide-1 secretion and appetite sensations in obese type 2 diabetics. *Diabetes Obes Metab*. 2002; 4(5): 329-335.
- 60. Wu D, Li L, Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16 (1): 30-37.
- 61. Wainstein J, Katz L, Engel SS, et al. Initial therapy with the fixed dose combination of sitagliptin and metformin results in greater improvement in glycaemic control compared with pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(5):409-418.
- 62. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 2:CD006739.
- 63. Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab*. 2012; 38: 89-101.
- 64. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozina on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1020-1031.
- 65. Grandy S, Hashemi M, Langkilde AM, Parikh S, Sjöström CD. Changes in weight loss-related quality of life among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 645-650.

Dra. María Sol Pérez de Vargas

Médica de guardia del Hospital de Emergencias Psiquiátricas T. de Alvear.
Magister en Psiconeurofarmacología.

Fecha de recepción: 31 de mayo de 2018
Fecha de aceptación: 27 de julio de 2018

La neurobiología de la esquizofrenia

Resumen

En este trabajo realizado sobre la base de revisiones bibliográficas, se destaca la función de los distintos neurotransmisores en el individuo normal y en el paciente esquizofrénico en las áreas claves de la corteza cerebral y de los ganglios de la base.

Las disfunciones de los neurotransmisores y sus interacciones fisio-patológicas ocasionadas por causas genéticas y epigenéticas explicarían las diferentes hipótesis en el desarrollo de la neurobiología de la esquizofrenia.

Palabras clave

Esquizofrenia – Neurotransmisores – Disfunciones – Hipótesis – Genética – Epigenética – Neurobiología.

Pérez Vargas, María Sol. "Neurobiología de la esquizofrenia". *Psicofarmacología* 2018;110:17-29.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Desde el punto de vista teórico, la esquizofrenia es una afección del neurodesarrollo en la que intervienen la genética y la epigenética.

Ha sido sugerido que un anormal desarrollo o plasticidad de la conectividad del hipocampo afectaría el desarrollo y la función de la corteza prefrontal. Meyer y Lindenberg y col. pusieron en evidencia una alteración en la conectividad funcional en la esquizofrenia caracterizada por una hipofrontalidad y un incremento de la actividad témporohipocámpal. Es decir, que un daño ambiental y/o una tardía expresión genética en la vida serían necesarias para desarrollar totalmente el síndrome esquizofrénico (1).

Durante la pubertad, en que se produce el proceso de "poda" o pruning, se jerarquiza a determinado grupo de neuronas en detrimento de un 30 a 40% que van a ser eliminadas. Este proceso dependerá de qué tan bien constituidas y

mielinizadas estén las neuronas, ya que las mejor constituidas quedarán. Esto ocurre en un individuo normal (2).

En algunos casos, durante el período de la pubertad, antes de la etapa del pruning, es decir, en el período considerado prodrómico de la esquizofrenia, pueden observarse alteraciones de la conducta y trastornos motores como es la distonía de mano izquierda.

El proceso de *pruning* no se produce de la misma manera en un cerebro esquizofrénico que en un cerebro normal, por lo que pueden quedar neuronas anómalas, en lugar de neuronas bien constituidas. Esto se traduce en una menor cantidad de conexiones neuronales, debido a la menor cantidad de sinapsis y a que las neuronas son funcionalmente anómalas. Se encuentran alteraciones en los receptores y neurotransmisores, así como también presencia de espinas y dendritas aberrantes. Por ello, la plasticidad neuronal se encuentra afectada.

Todas estas alteraciones ocurren en la CPFDL (corteza prefrontal dorso lateral) particular y selectivamente (1).

La conducta apropiada depende del equilibrio de los neurotransmisores y del buen funcionamiento de receptores, a nivel del circuito córtico-estrio-tálamico-cortical.

A continuación se desarrollarán las hipótesis de la esquizofrenia actualizadas hasta la fecha:

• Hipótesis de la hipofunción NMDA

El receptor NMDA necesita para actuar D-serina o glicina y que el Mg++ desbloquee el receptor y, de esta manera, pueda entrar Ca++ cuando se desencadena el potencial de acción.

Los canales NMDA son fundamentales en la generación de EPSP (potenciales post sinápticos excitatorios) en las interneuronas GABAérgicas candelabro y basket. La inhibición aguda de estos canales resulta en una menor inhibición GABAérgica sobre las células piramidales (Figura 3 y 4).

Este fenómeno de inhibición, activa a las neuronas glutamatergicas con mayor síntesis y liberación de glutamato, que solo se vehiculiza post sinápticamente, vía AMPA/Kainato, y que su mayor aumento podría producir excitotoxicidad y convulsiones por la hipofunción NMDA.

Paralelamente a la hipofunción del receptor NMDA, que transmite a las interneuronas, que se sintetice menos GABA, hay un aumento de la síntesis y liberación de glutamato a nivel del

Figura 1

Durante la gestación noxas genéticas dejarían marcas evolutivas, a las cuales se sumarían probables alteraciones: la desnutrición materna, las infecciones virales durante períodos críticos del desarrollo fetal, la hipoxia fetal, otras complicaciones obstétricas. Se suma el nacimiento en épocas invernales y el uso de drogas psicoactivas alterando precozmente y posteriormente en forma crónica la conectividad cerebral.

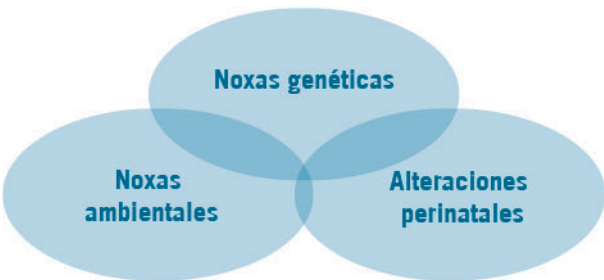
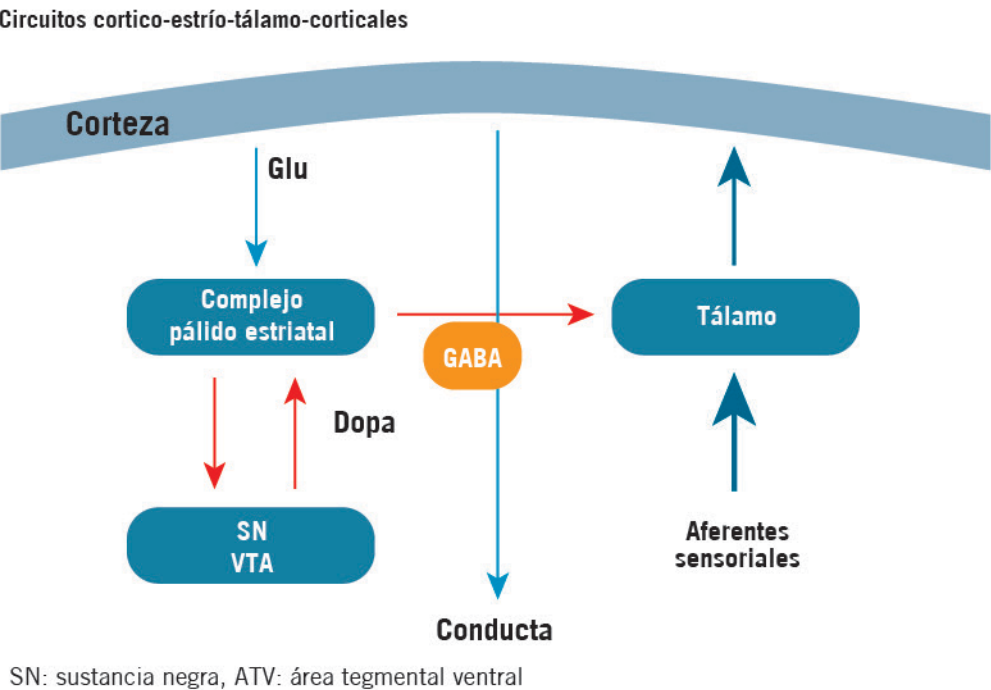


Figura 2



cortex prefrontal por la falta del freno GABAérgico (Figura 3).

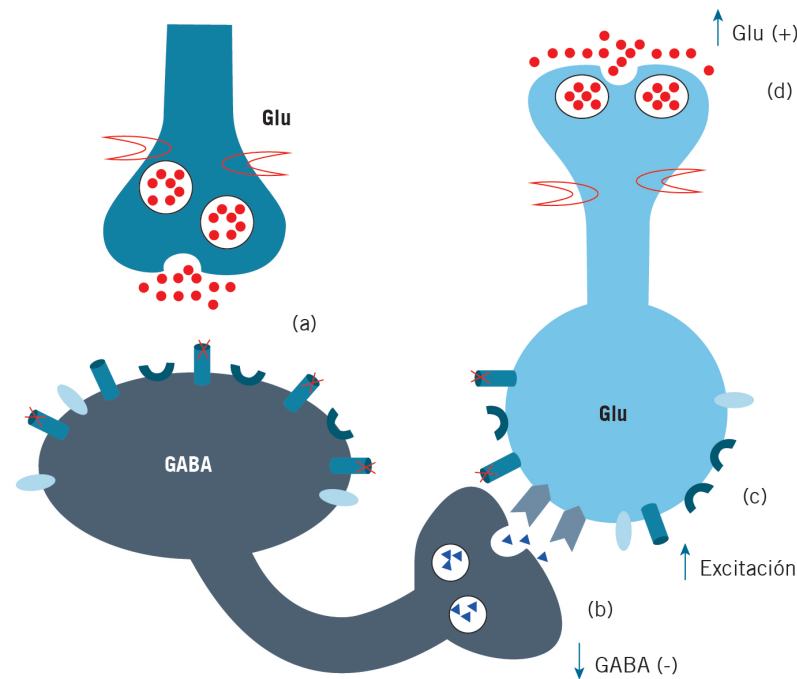
Las aberraciones de la señalización del receptor de glutamato NMDA fueron propuestas para ser consideradas como uno de los mecanismos subyacentes que contribuyen a los síntomas cognitivos de la esquizofrenia (3).

Los canales NMDA funcionan como “sensores” de la actividad de las células piramidales y la ejercen a través de la

GAD67 y la parvalbúmina de las interneuronas GABAérgicas. Si el sensor funciona mal, la interneurona sintetiza menos GABA y parvalbúmina en un intento de llevar la actividad de la célula piramidal a su nivel correcto, que en este contexto, resulta mal adaptativa, generando una sobreactividad de las células piramidales con aumento de la síntesis y liberación de glutamato, que determinaría el síndrome esquizofrénico (2) (Figura 3).

Figura 3

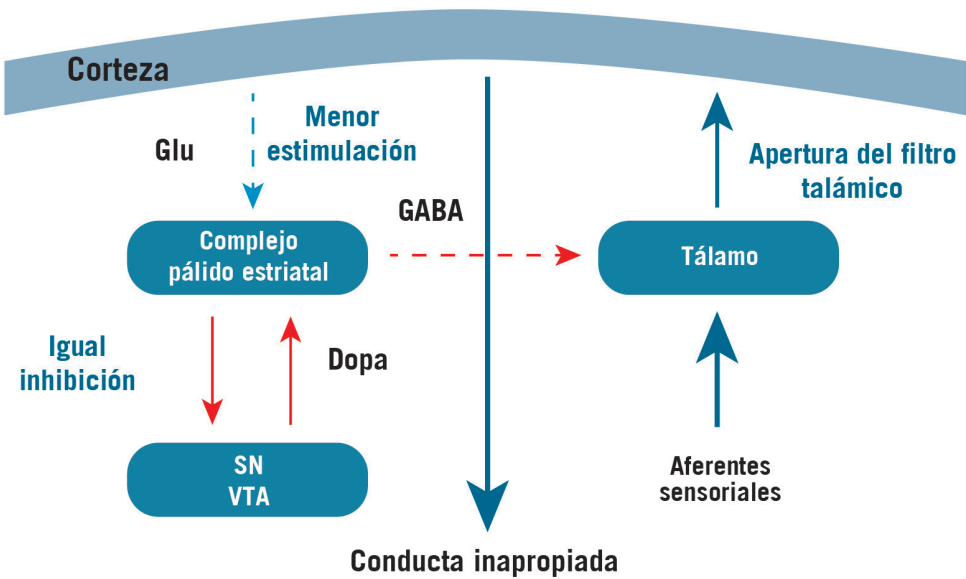
Modelo de microcircuito que subyace a la hipótesis de hipofunción NMDA de la esquizofrenia



Modificado de Conn et al., Trends Pharmacol Sci 2009; 30(1):25-31.

Figura 4

Funcionamiento del circuito con receptor NMDA hipofuncionante



SN: sustancia negra, ATV: área tegmental ventral

Habría menos Glu hacia el complejo pálido-estriatal y, por lo tanto, hay menos GABA hacia el tálamo. Esto determina que haya una mayor llegada de las aferencias sensoriales glutamatérgicas hacia la corteza, por falla del equilibrio en el filtro talámico, determinada por la menor llegada de GABA, produciéndose una alteración en la conducta (Figura 4).

• **Hipótesis dopaminérgica**

Respecto de la dopamina, (hipótesis de Carlsson en la década de 1960), Kapur formula la idea de las “saliencias aberrantes” de los eventos ambientales (delirios), o de representaciones internas (alucinaciones) otorgando un rol clave al estado hiperdopaminérgico desregulado (2).

Existiría una hiperdopaminergia en la vía mesolímbica de los esquizofrénicos, responsable de las alucinaciones y delirios y una hipodopaminergia mesocortical responsable de la sintomatología negativa y cognitiva, afectando en este último caso la *working memory* (habilidad para mantener transitoriamente en orden el material cognitivo, para guiarlo o conducirlo a una respuesta posterior) así como el alerta, vigilancia, aprendizaje verbal y no verbal (visual) y el razonamiento (Figura 6).

La hiperdopaminergia mesolímbica inhibe a las interneuronas, determinando que haya menos GABA hacia el tálamo, produciéndose un desequilibrio a favor de las aferencias sensoriales glutamatérgicas, con apertura del filtro talámico, ocasionado una conducta inapropiada.

En la CPF, el altamente organizado *input* DA sobre todas las dendritas de las neuronas piramidales, en los primates provee una manera de regular cercanamente la gran cantidad de aferentes glutamatérgicos que las neuronas piramidales reciben. La acción inhibitoria en individuos normales de la DA en la

CPF ocurriría por la excitación dopaminérgica de las interneuronas gabaérgicas que reciben inervación directa DA (4).

En el cuadro 6 tenemos integración glutamato y dopamina en la CPF.

Hay una disminución de la dopamina en CPF a través de la disminución de la activación del R D1 en la esquizofrenia (3).

La activación del receptor D1 facilita la respuesta de NMDA por medio de Ca²⁺ y la proteína quinasa A y las interacciones sinérgicas entre los dos receptores son críticas para la excitabilidad de la neurona piramidal y la función de la CPF (3) (Figura 7).

La DA, a través del receptor D1 y de la PK dependiente de AMPc, estimula la fosforilación de la DARPP-32 (Figura 8).

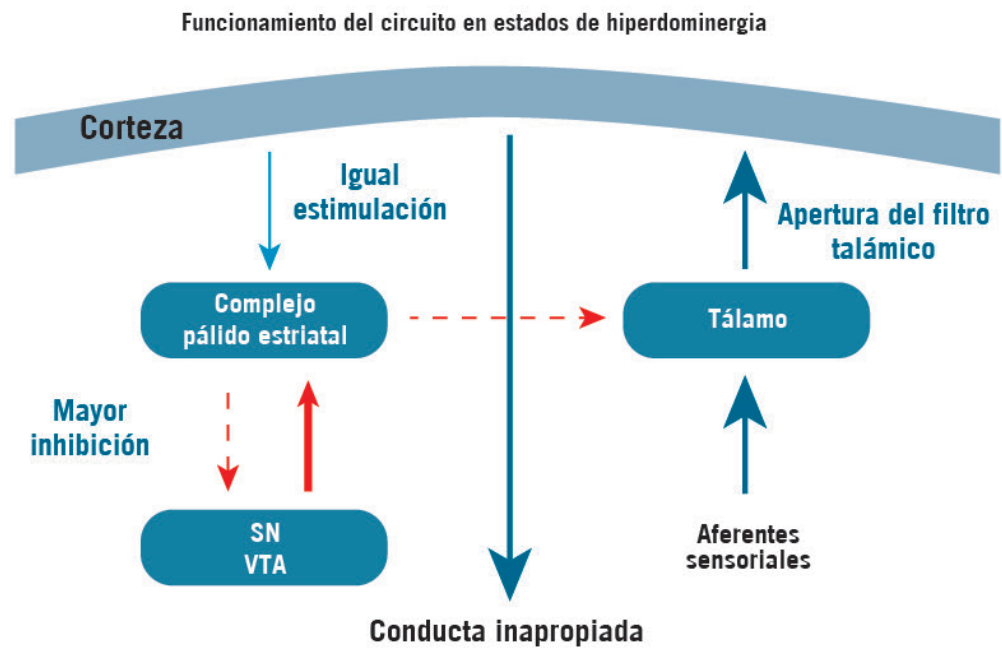
La DARPP-32 cumple un rol central en la mediatización de la transducción de la señal en las neuronas medio espinosas del estriado y en la CPF.

Ocuparía un lugar de “llave” regulatoria, jugando un rol importante en los cambios patofisiológicos de la función glutamatérgica y dopaminérgica de la CPF en la esquizofrenia.

En estado fosforilado, pero no en el desfosforilado, la DARPP-32 inhibe a la mayor serina/treonina protein fosfatasa 1 (PP1). A través de esta inhibición, la DARPP-32 controla el estado de fosforilación y de actividad fisiológica de distintas proteínas, canales de Na⁺ voltaje dependiente, canales de Ca⁺⁺ voltaje dependiente tipo L, P y N, la bomba de Na⁺/K⁺ ATPasa dependiente, el receptor NMDA tipo NR1, el receptor AMPA, el receptor GABA A y los factores de transcripción CREB p-fras (4).

En el estriado es donde se encuentran las neuronas medioespinosas (Figura 9).

Figura 5



SN: sustancia negra, ATV: área tegmental ventral

Figura 6

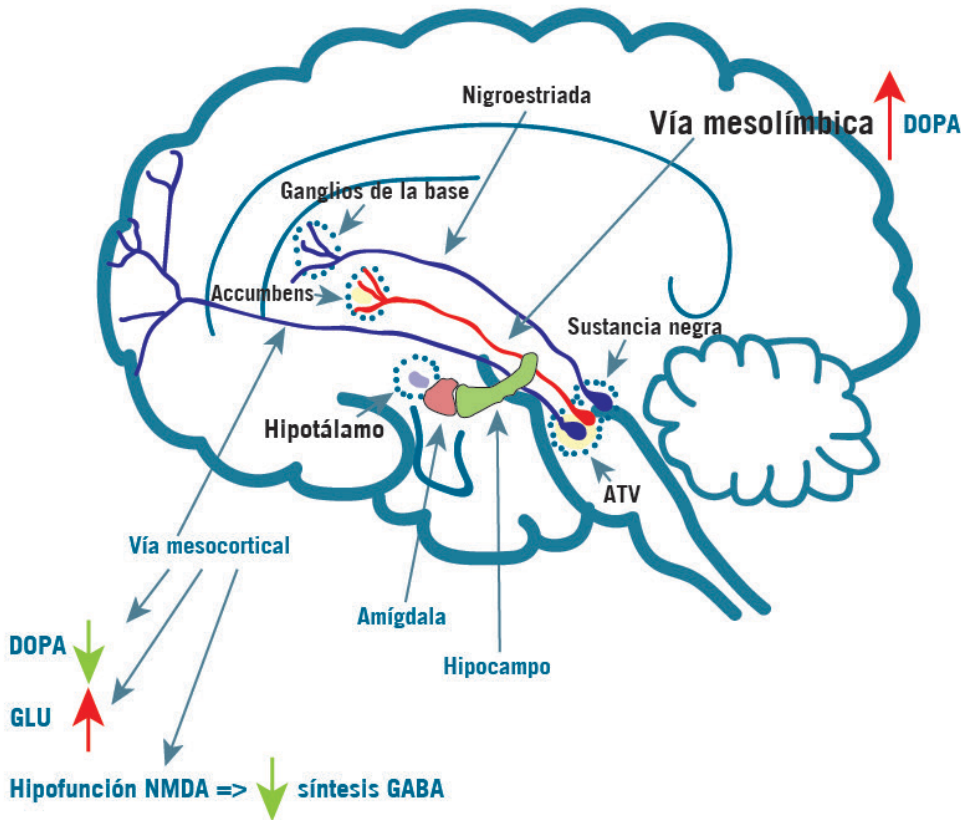
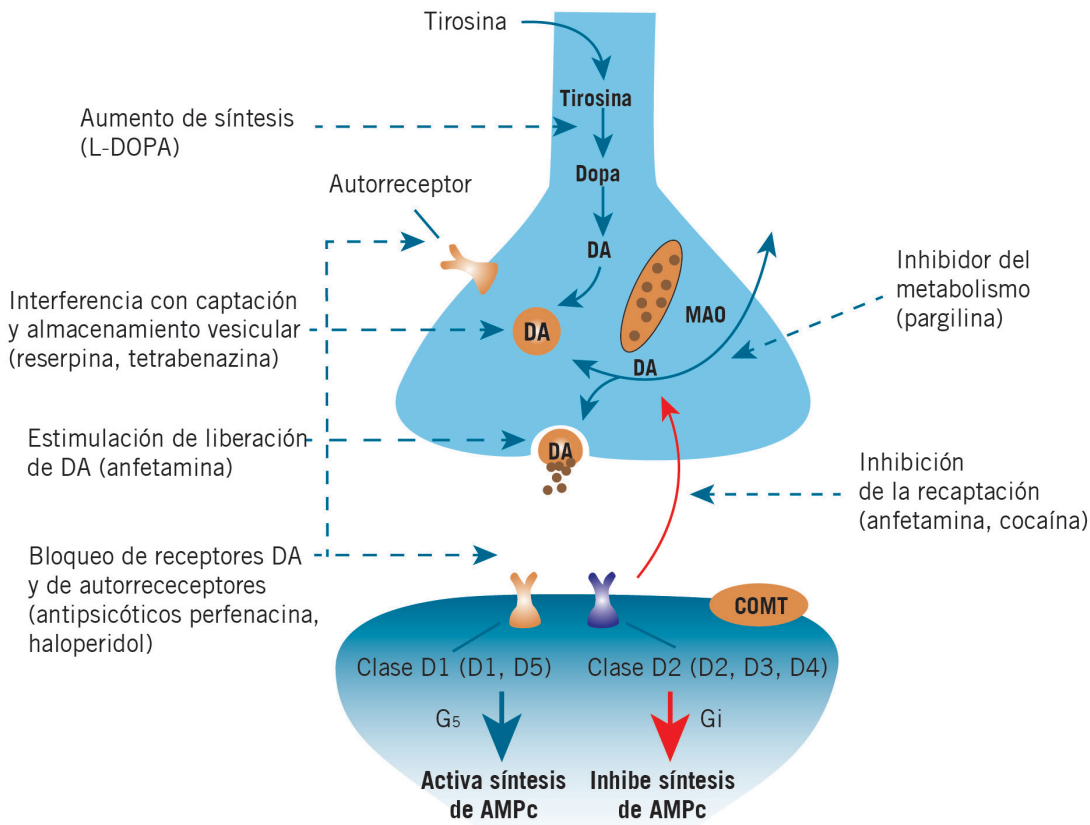


Figura 7



A nivel estriatal, en donde también actúa la DARP 32, se observa una tríada: las fibras glutamatérgicas provenientes de la corteza, las dopaminérgicas provenientes del ATV (área tegmental ventral) y las neuronas GABA, que son el principal *output* del estriado (Figura 9). La liberación tónica de Dopa se realiza desde las varicosidades grandes asinápticas. Las pequeñas varicosidades, liberan la Dopa en forma fásica (*burst firing*), potenciales de acción rápidos y repetidos provenientes del ATV y de la SN (sustancia negra). La liberación fásica no ocurre en condiciones de reposo. La liberación tónica se halla bajo control glutamatérgico proveniente de la vía cortico-estriatal. La DOPA fásica depende de la despolarización de los somas mesencefálicos. La liberación tónica sería la encargada de jerarquizar estímulos, ya que frena la liberación fásica de Dopa ante estímulos no novedosos (4).

Disfunción NMDA y desregulación de DOPA

(Figura 11)

A esto se suma que la estimulación de los circuitos trisinápticos representados en el subiculum determinarían un aumento de la población de neuronas dopaminérgicas activas a nivel del ATV (área tegmental ventral), las que serían responsables de la hiperdopaminergia subcortical (esto se demuestra inactivando el subiculum), lo que indica que la región hipocampal es necesaria para producir el estado hiperdopaminérgico, en especial, la ideación delirante en psicosis esquizofrénicas y

no esquizofrénicas.

Las células del ATV proyectan al hipocampo e intervienen en la consolidación de la potenciación de largo plazo (LTP) y la entrada de información en memorias de largo plazo (1).

Por imágenes, se detecta mayor cantidad de dopamina en la corteza cingulada anterior, estriado y otras áreas del cerebro, antes de desencadenarse la enfermedad, por lo que la indicación de antipsicóticos en la etapa previa prevendría la aparición de la enfermedad. No están indicados en la actualidad (5).

A su vez, en la CPF habría una disminución de DAT (la proteína transportadora de dopamina) y NET (la proteína transportadora de noradrenalina), a lo que se suma la actividad de la enzima COMT (catecol-O-metil transferasa) cuya isoforma Val-COMT (valina) tiene alelos susceptibles para esquizofrenia. Variaciones en la actividad de la COMT, localizada en 22q11, tendría efectos específicos neurobiológicos en CPF.

Esta isoforma Val-COMT tiene una actividad enzimática del 75%, a diferencia de la isoforma Met-COMT (metionina) que tiene una actividad del 25%. De esta manera, se acelera el catabolismo de la dopamina por la forma VAL-COMT, sumado a la disminución de la recaptación de dopamina por el DAT, por lo que habría menos dopamina en la CPF, lo que explicaría los síntomas negativos y cognitivos, ya que la presencia de la dopamina actúa en la cognición: memoria de trabajo y procesamiento de la información (2).

Figura 8

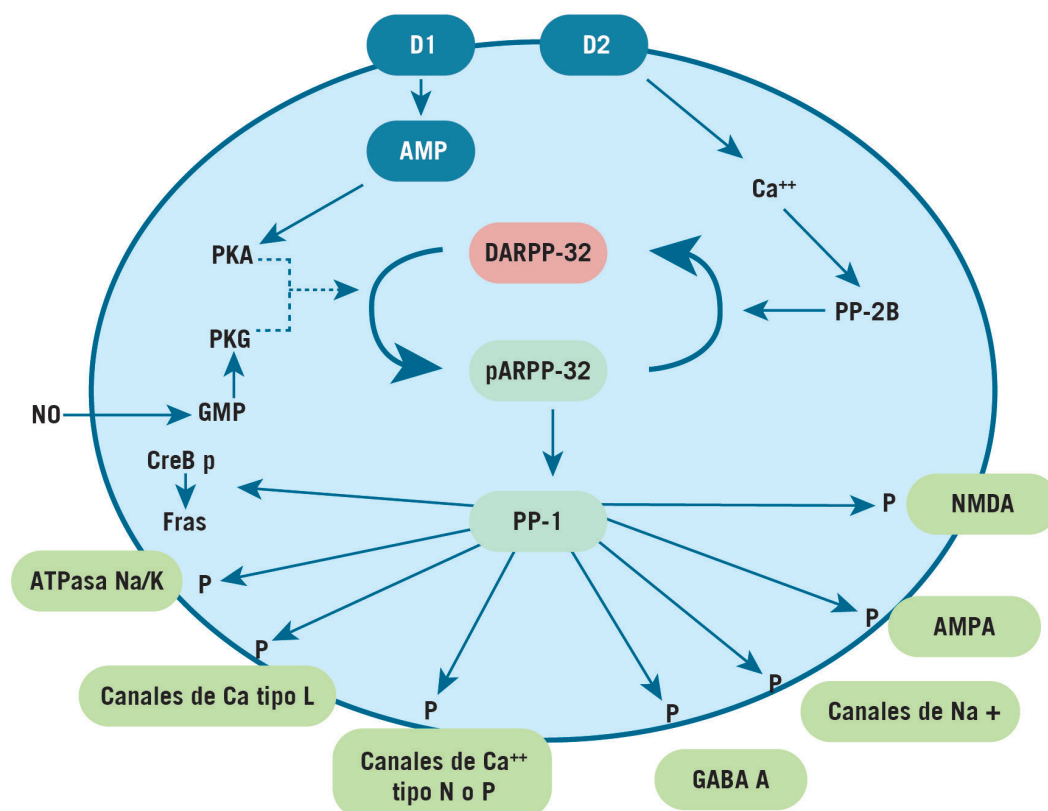
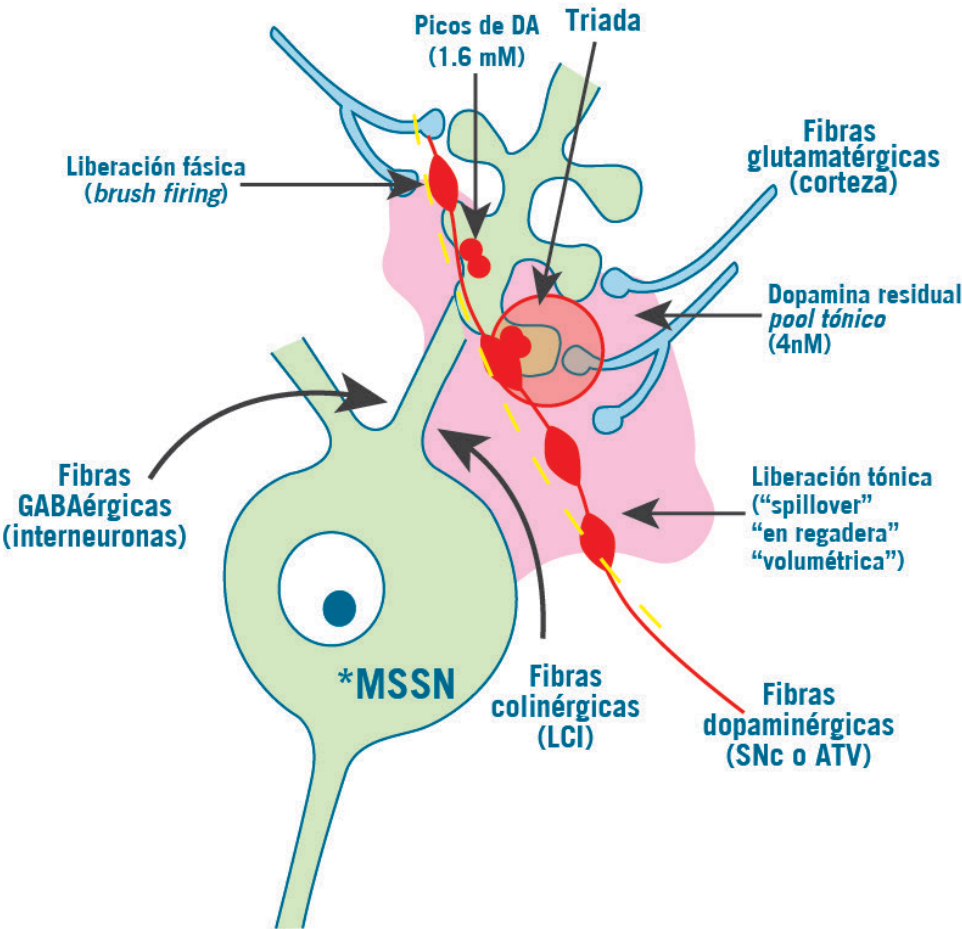
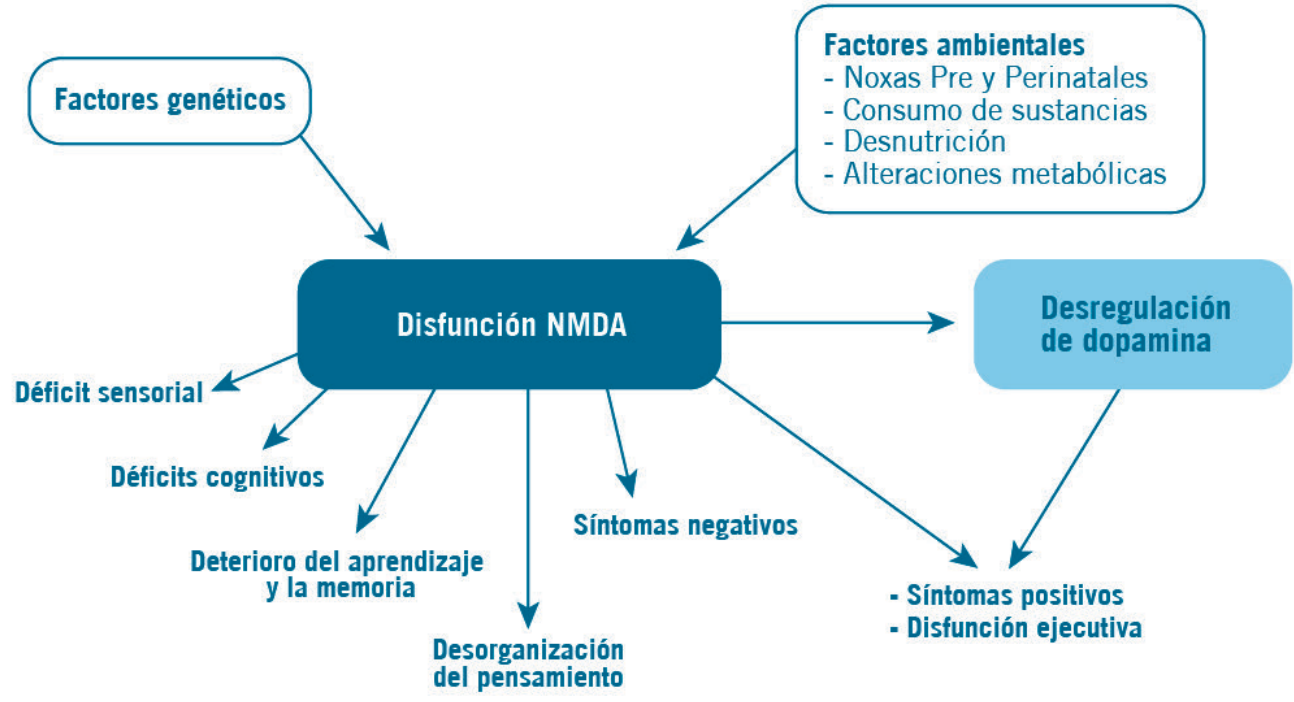


Figura 9



*MSSN: Neuronas GABAérgicas medianas espinosas del estriado

Figura 10



• **Hipótesis gabaérgica**

Las alteraciones no ocurren en todos los tipos de interneuronas GABAérgicas corticales (que son de seis clases diferentes), sino que se reducen a las interneuronas de tipo cesto (*basket*) y candelabro (*chandelier*) (Figura 12). Ambos tipos de neuronas contienen una proteína fijadora de calcio (Ca2+), la parvalbúmina y hacen sinapsis en la región perisomática de las células piramidales.

Estas neuronas disparan en altas frecuencias (*fast-spiking*) y hacen blanco en el segmento inicial del axón (IAS) de las neuronas piramidales, por lo que cumplen un rol clave en el control de las propiedades de disparo de las redes cerebrales y en particular, en las oscilaciones gama (30-100 Hz). Estas se detectan en el EEG reflejando la descarga sincronizada de grupos de células piramidales. En la esquizofrenia hay una reducción de oscilaciones gamma, la cual está correlacionada con la severidad de los síntomas negativos.

Si bien existe una modesta reducción en el número de interneuronas, los cambios mayores ocurren en la concentración de proteínas particulares, como la GAD67 y la parvalbúmina. Estos cambios son notorios en muchas regiones corticales y en el hipocampo, sobre todo en las regiones CA2/3 y en el *striatum oriens* de la región CA1 (Figura 13).

Por otra parte, habría además un hiperflujo en el hipocampo, en la región CA1 en la esquizofrenia.

• **Hipótesis serotoninérgica**

Con respecto a la acción de la serotonina, en la esquizofrenia habría una interacción molecular entre el receptor 5HT2 y el mGluR2. Ambos receptores están acoplados a proteínas

G diferentes, y forman complejos funcionalmente relevantes. Los agonistas de receptores mGluR2 incrementan la afinidad de los alucinógenos por su sitio de fijación 5HT2A.

Los alucinógenos LSD y psilocibina tienen similitud estructural con la serotonina.

La activación de los mGluR2 suprime los efectos de los alucinógenos sobre la señalización celular. Además, los antagonistas NMDA como la fenilciclidina o la ketamina reproducen la signo-sintomatología de la esquizofrenia.

En pacientes esquizofrénicos hay niveles aumentados de 5HT2A y disminución de mGluR2, lo que predispone al esquizofrénico a un patrón alucinógeno de señalización.

En pacientes añosos habría menor densidad de los componentes 2AR-mGluR2 y esto guardaría relación con la disminución de alucinaciones y delirios, que se observa en ancianos esquizofrénicos. Estos hallazgos tienden a unificar la hipótesis glutamatérgica y serotoninérgica (6).

Fisiológicamente, los receptores serotoninérgicos modulan la liberación de DA en el estriado ventral, sin modificar la disponibilidad de DA en el estriado dorsal (Figura 14).

Se libera 5HT (serotonina) desde los núcleos del rafé que estimulan la liberación de glutamato y este, a su vez, libera dopamina en la vía mesolímbica produciendo la sintomatología psicótica en la esquizofrenia.

El receptor 5HT2A predomina en la CPF y en esta corteza la dopamina regula al Glu (Figura 16).

Los bloqueantes de los receptores 5 HT2 inhiben la liberación de Glu desde terminales glutamatérgicas en el estriado y en la CPF, por lo que por dicha vía también modulan la neurotransmisión DA (Figura 15).

Figura 11

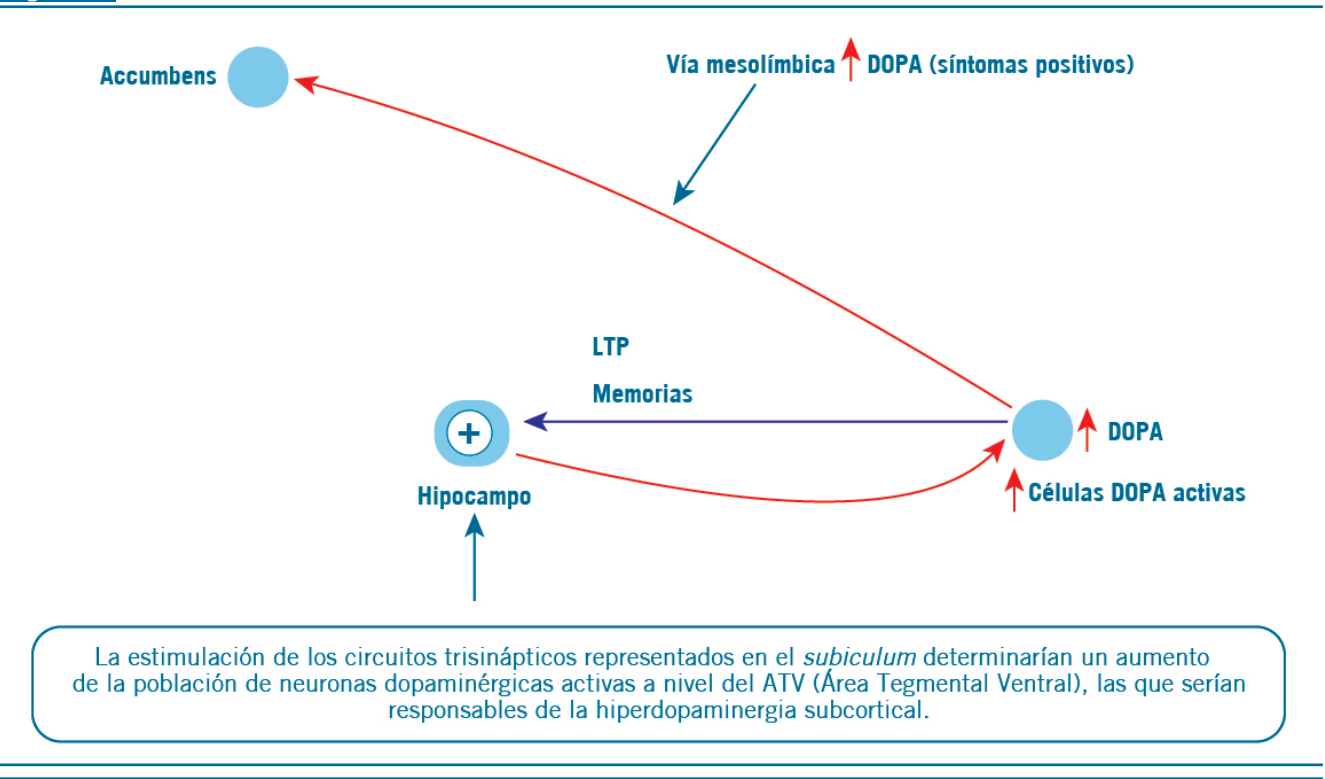


Figura 12

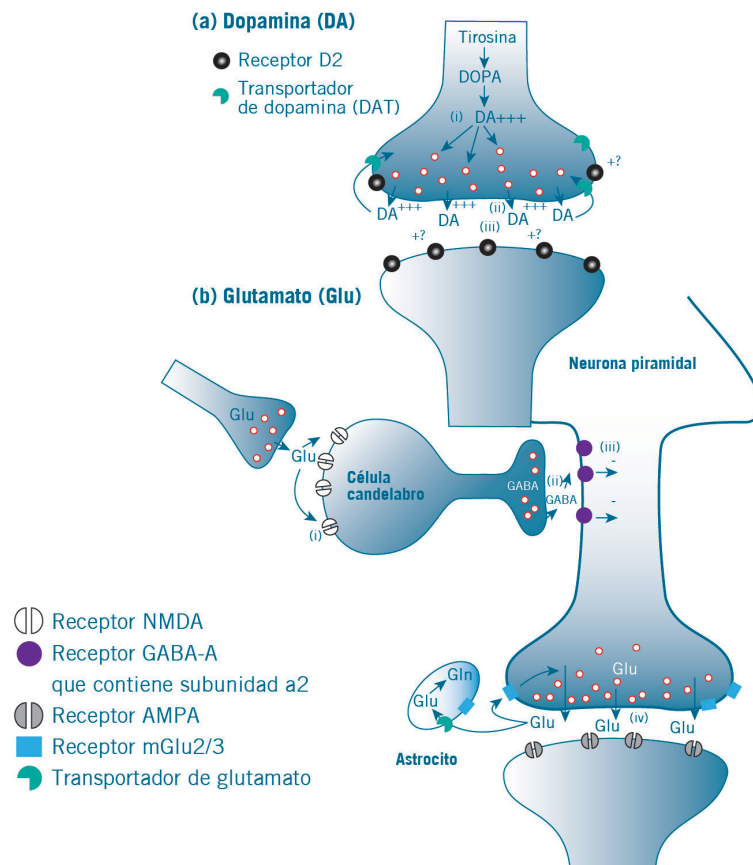
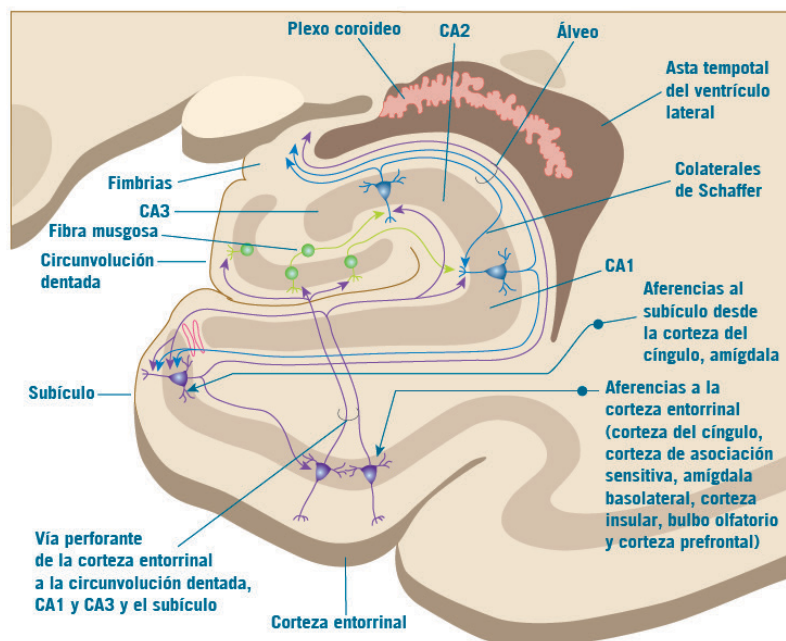


Figura 13

Hipocampo



Por esta razón es el beneficio del bloqueo de los R 5HT2A por los antipsicóticos atípicos, ya que disminuyen, al internalizar el receptor, la población de estos en las espinas dendríticas de las células piramidales (7) (Figura 15).

Hipótesis colinérgica
Los receptores nicotínicos de tipo $\alpha 7$ (pentámero homomérico) se concentran en las interneuronas, pueden despolarizarlas y aumentar la liberación de GABA (Figuras 17 y 18).

Figura 14

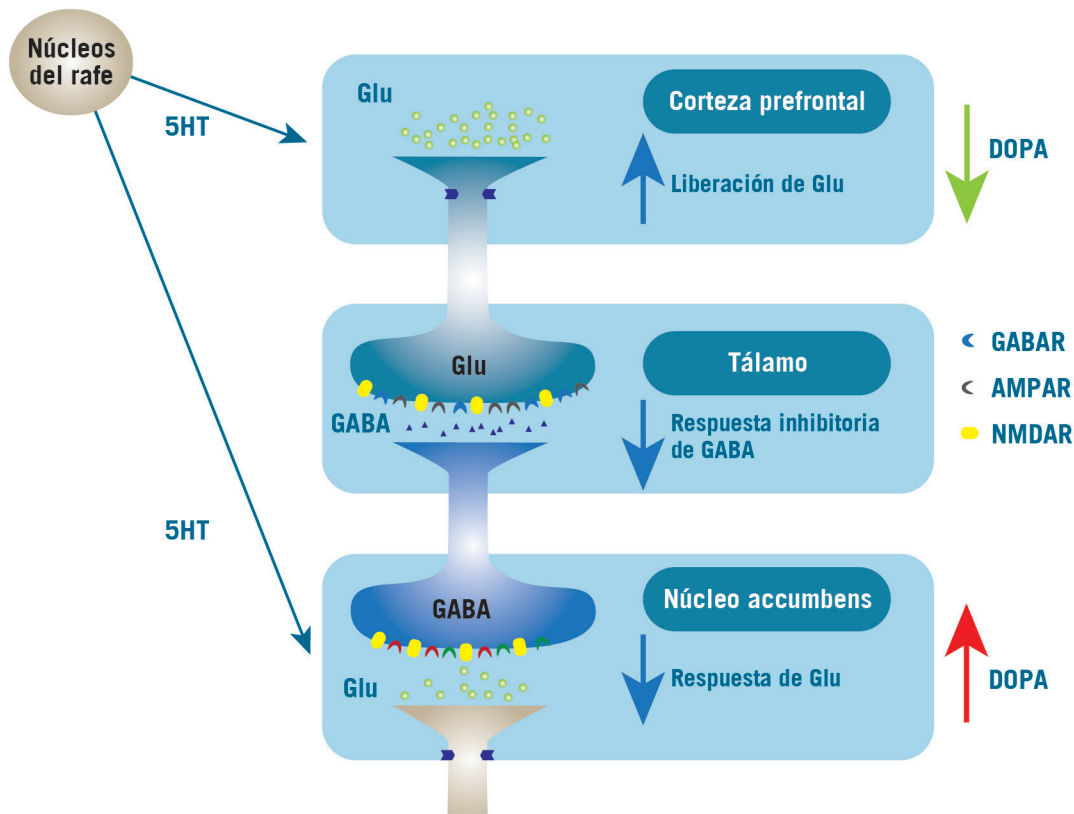


Figura 15

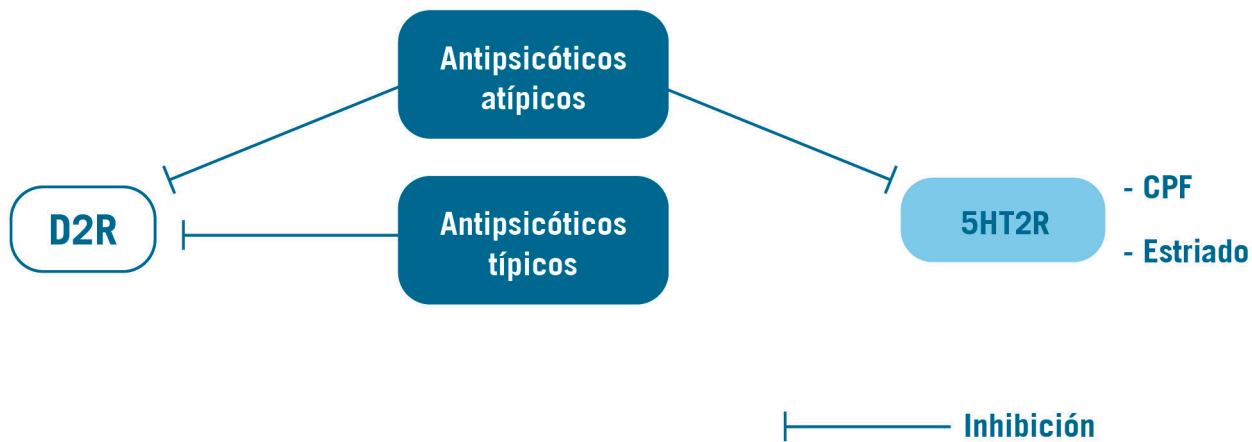


Figura 16

Funciones de los receptores 5HT2A y 5HT1A

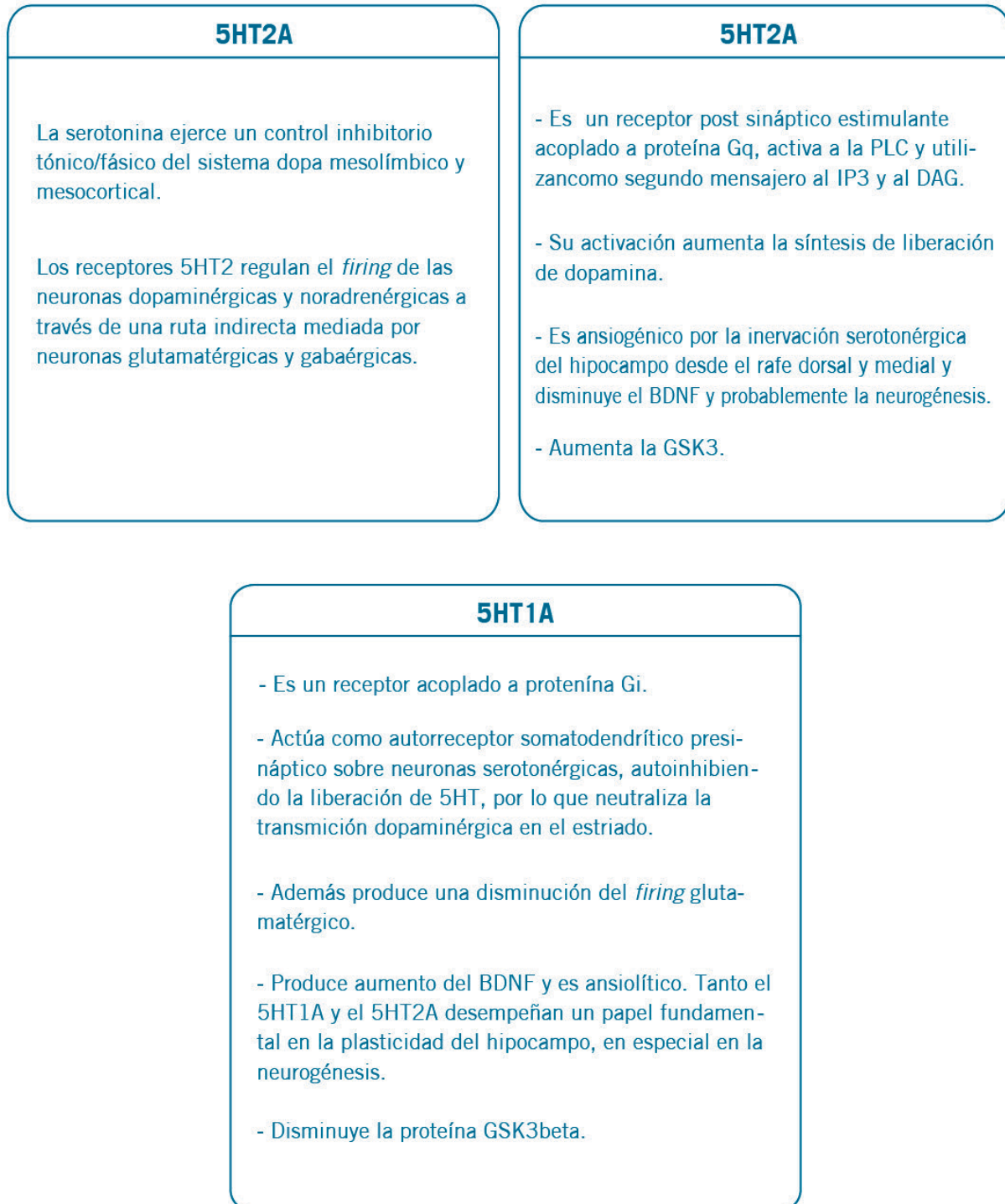


Figura 17

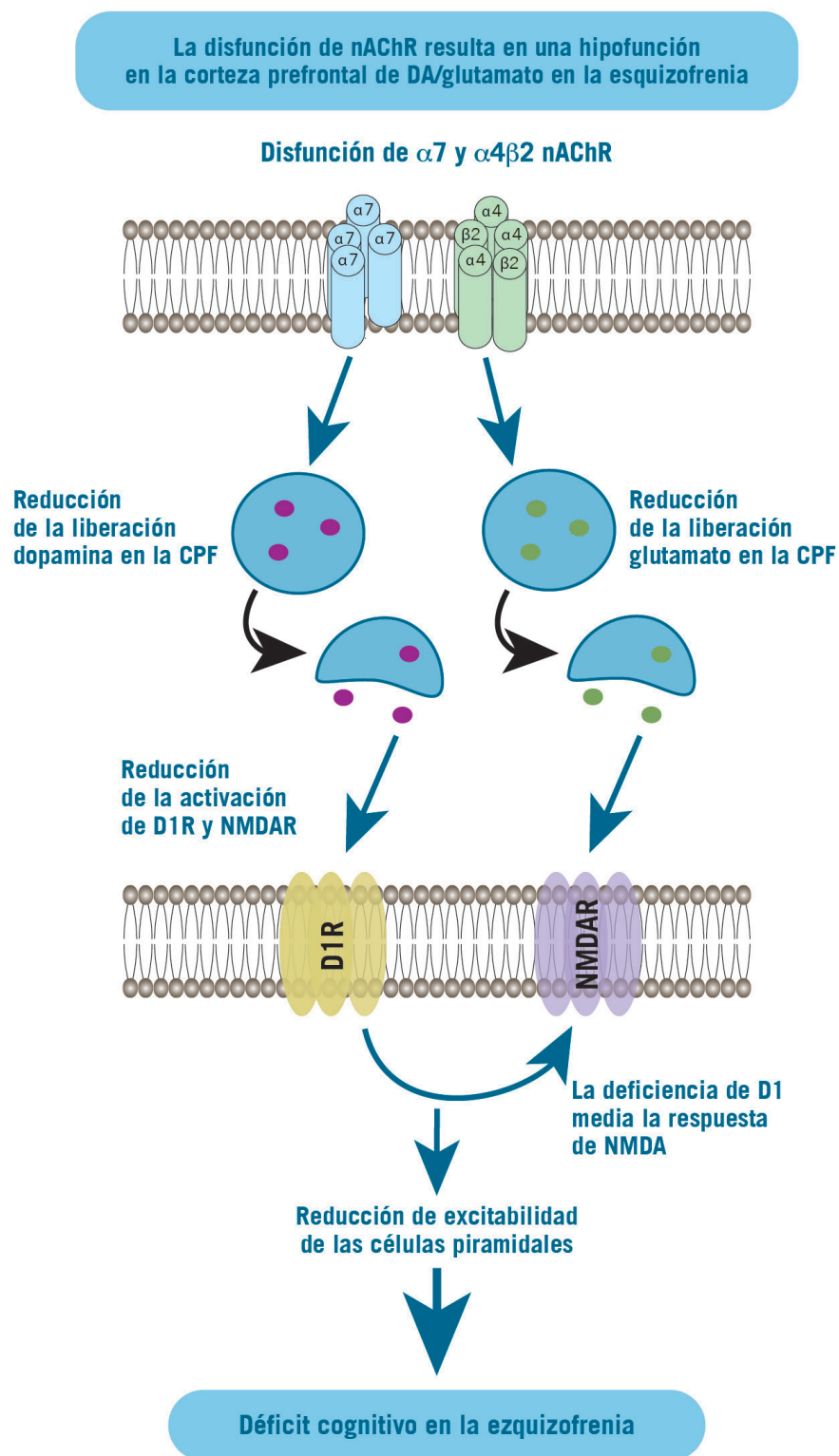
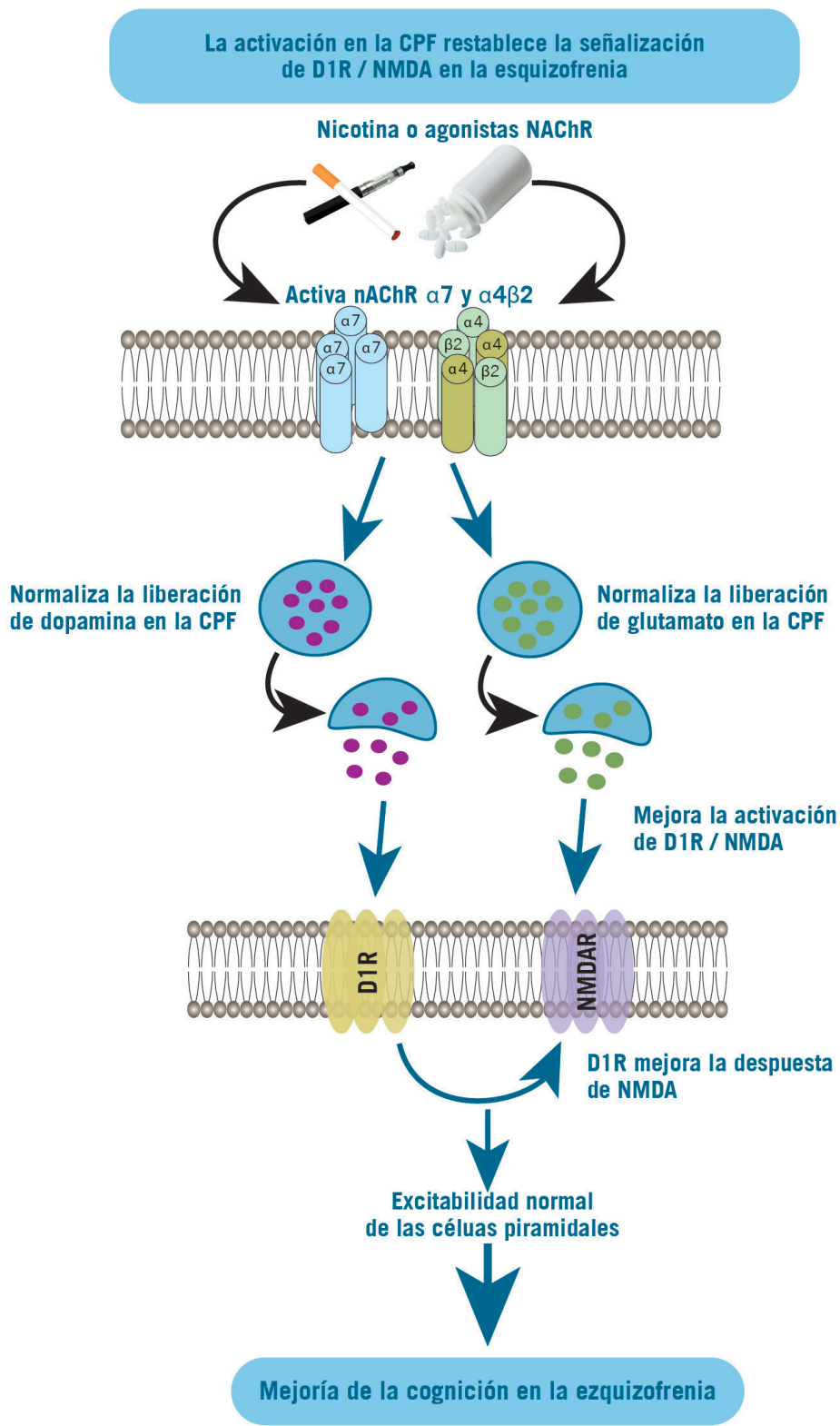


Figura 18



A esto se suma la inhibición presináptica de sinapsis inhibitorias sobre las interneuronas (Figuras 17 y 18). A través de estas acciones sinérgicas la nicotina puede:

- Aumentar la excitación de interneuronas y el *output* inhibitorio.
- Incrementar las oscilaciones gamma, dependientes de la función de las interneuronas mejorando la cognición.

El receptor $\alpha 7$ posee un importante papel en el crecimiento del polo dendrítico, además de estar involucrado en los fenómenos de remodelación sináptica del SNC del adulto.

La activación por nicotina es capaz de potenciar la liberación de DA y Glu, dentro del circuito de la recompensa, generando un reforzamiento mayor. Es probable que los efectos centrales de la droga, sean resultado de la interacción con los receptores $\alpha 4$, $\beta 2$ y $\alpha 7$. Los dos primeros serían responsables de incrementar el tono dopaminérgico y glutamatérgico dentro del *accumbens* por ser heterorreceptores presinápticos (3).

En animales de laboratorio se observó que la nicotina, actuando como agonista $\alpha 4 \beta 2$, provoca una *down regulation* de la DNMT1 (DNA metiltransferasa) en la CPF y el hipocampo (interneuronas gabaérgicas) reduciendo la metilación del promotor de la enzima GAD67 y aumentando sus niveles. Esto demuestra que el abuso de nicotina que presentan los esquizofrénicos, podría ser considerado un intento de automedicación, reduciendo así las consecuencias cognitivas de la sobreexpresión de la DNMT1 en las neuronas gabaérgicas corticales (6).

Las subunidades $\alpha 7$ y $\beta 2$ que contienen nAChRs son conocidas por estar situadas en terminales dopaminérgicos dentro de la CPF y modular la liberación de DA.

Adicionalmente, los nAChRs también regulan el lanzamiento prefrontal de glutamato desde las terminales talamocorticales, la cual es crítica para el procesamiento atencional (3).

• Hipótesis epigenética

Los investigadores observaron un patrón de hipermetilación en las regiones promotoras para RELN y GAD67 en pacientes con esquizofrenia, lo cual podría producir una *down regulation* epigenética de la expresión de estos genes. Por otro lado, la metilación es uno de los mecanismos epigenéticos más relevantes desde el punto de vista de la esquizofrenia. Diversos estudios han demostrado que en pacientes esquizofrénicos los genes que codifican para RELN y GAD67 se encuentran hipermetilados cuando se comparan con individuos normales. Los blancos para la transferencia de un grupo metilo son los mismos que para la desmetilación (lisina en HT y citosina en el ADN). La transferencia se realiza a partir de la S – adenosil metionina (SAM) que actúa como donador de metilos. La metilación puede interferir de manera directa en la unión de factores de transcripción o promoviendo la unión de proteínas conocidas como *methyl CpG binding domain* (MBD) que son capaces de reclutar HDAC (histonas deacetasas) y correpresores de la transcripción. En el cerebro, las MBD principales son la MeCP2 y la MBD2, encontrándose la primera altamente expresada en las interneuronas GABAérgicas de la corteza frontal de primates y ratones.

El valproato o ácido valproico (VPA) ha mostrado comportarse como inhibidor de las HDAC, revirtiendo los cuadros de represión epigenética. La HE (hipótesis epigenética) pone a nuestro alcance otro fármaco para el tratamiento de la esquizofrenia: el VPA (ácido valproico). La combinación de esta droga, estabilizante del humor, se administró de manera conjunta con los antipsicóticos utilizados hoy en día en el manejo de los síntomas esquizofrénicos (8).

Referencias bibliográficas

- 1. Zieher LM. Alteraciones de la Corteza Prefrontal en la Esquizofrenia. En: Brió MC, editora. Tratado de Psicofarmacología y Neurociencia. Volumen I. Buenos Aires: Editorial Sciens S.R.L; 2009. p. 89-138.
- 2. Zieher, LM. Aspectos Neurobiológicos de la Esquizofrenia. En: Brió MC, editora. Tratado de Psicofarmacología y Neurociencia. Volumen I. Buenos Aires. Editorial Sciens S.R.L; 2009.p. 63-72.
- 3. Parikh V, Kutlu MG, Gould TJ. nAChR dysfunction as a common substrate for schizophrenia and comorbid nicotine addiction: Current trends and perspectives. Schizophrenia Research.2016; 171:1–15
- 4. Zieher, LM. Psiconeurofarmacología clínica y sus bases neurocientíficas. Tercera edición. Buenos Aires. Editorial Gráfica Siltor. 2003. Capítulo 3. Neurotransmisión dopaminérgica. p. 23-48.
- 5. Zieher, LM. Tratado de psicofarmacología y neurociencia. Buenos Aires. Editorial Sciens S.R.L. 2009; Volumen I. Capítulo 6. Alteraciones de la corteza prefrontal en la esquizofrenia. p.89-138
- 6. Zieher, LM. Tratado de psicofarmacología y neurociencia. Buenos Aires. Editorial Sciens S.R.L; 2009 Volumen I. Actualización en la patofisiología de la esquizofrenia desde la perspectiva de la neurociencias de sistemas. P. 73-88.
- 7. Zieher, LM. Psiconeurofarmacología clínica y sus bases neurocientíficas. Tercera edición. Buenos Aires. Editorial Gráfica Siltor. 2003. Capítulo 4. Procesamiento de la señalización en el sistema nervioso central. p 49-78.
- 8. Scolari, MJ. Hipótesis epigenética de la esquizofrenia: bases moleculares y modelos experimentales. Psicofarmacología. Abril 2009; (55): 29-32.