

Lurasidona, estrenando antipsicótico en adolescentes

María Pardo Corral.

Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario La Princesa.

Summary

This article tries to carry out a descriptive sweep on the antipsychotic lurasidone, taking advantage of its recent indication in Spain in the adolescent population (from the age of 13 with a diagnosis of schizophrenia) last October 2020. Within the group of antipsychotics, we place it in the atypical, with the difference for the rest of their group of presenting high antagonist affinity for 5HT-7 serotonin receptors and moderate affinity as a partial 5HT-1A agonist. Clinically, these differences have been related to beneficial effects on mood and anxiety, improving the negative symptoms of the disease and less cognitive impairment. Currently, we have available oral tablets of 18.5 mg, 37 mg, and 74 mg on the market. According to a committee of experts, with few exceptions, we would start with a dose of 37 mg/day and double if we have not achieved the desired effect in two weeks. There is an indication for dose adjustment in kidney and liver failure, starting with the lowest dose available on the market. With good tolerability and neutral effects in terms of glycemic and lipid profile, unlike other antipsychotics, it is currently one of the most prescribed antipsychotics worldwide.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

Hablamos en este artículo sobre la lurasidona, un fármaco antipsicótico de reciente autorización, aunque patentado en 2003.

Actualmente, según la Agencia Europea del Medicamento (EMA) está autorizado para adultos con diagnóstico de esquizofrenia (desde el año 2013), y adolescentes a partir de 13 años con diagnóstico de esquizofrenia (desde octubre de 2020).

Por la Food and Drug Administration (FDA) está aprobado para esquizofrenia en adultos y adolescentes a partir de 13 años, y para depresión bipolar en adultos y población infanto juvenil a partir de 10 años.

¿Pero de qué estamos hablando?

Estamos hablando de un medicamento que se engloba dentro de los antipsicóticos atípicos, también llamados de segunda generación o antagonistas de serotonina-dopamina.

Como ya sabemos, los antipsicóticos de primera generación tienen el cometido principal de bloquear los receptores dopaminérgicos D2, mientras que los de segunda generación tienen la característica de antagonizar además, los receptores de serotonina 5HT-2. Confiriéndoles el antagonismo de estos últimos receptores, el beneficio principal de asociarse con menor sintomatología extrapiramidal.

¿Y qué lo hace especial?

La diferencia con otros antipsicóticos atípicos, se encuentra en su elevada afinidad en antagonizar los receptores de serotonina 5HT-7.

Además, presenta una afinidad moderada como agonista parcial de los receptores de serotonina 5HT-1A. Y adicionalmente, una afinidad muy baja, casi nula, por receptores histamínicos y muscarínicos.

¿Qué significado le podemos dar a esto a nivel clínico?

Como ya sabemos, se cree que el efecto antagonista de los receptores dopaminérgicos D2 es el que reduce los síntomas positivos de la psicosis, a través de la disminución de dopamina en el área A10 correspondiente a las vías mesolímbicas.

Por otro lado, el bloqueo de receptores de serotonina 5HT-2A, estimula la liberación de dopamina en el estriado, lo que reduce los síntomas extrapiramidales.

Esta liberación de dopamina también se produce en las vías mesocorticales, combatiendo la hipoactividad dopaminérgica prefrontal que presentan las personas con esquizofrenia. De este modo, se aminoran

los síntomas negativos como la abulia y el empobrecimiento afectivo, siendo considerado un fármaco pro-cognitivo.

Como ya había comentado, presenta agonismo parcial en los de serotonina 5HT-1A, lo que se relaciona con mejoría en el estado de ánimo y en la ansiedad. Al ser agonista parcial, se cree que en situaciones de baja actividad serotoninérgica, actuaría como agonista con un perfil antidepressivo.

El agonismo parcial en los receptores de serotonina 5HT-1A, unido al antagonismo por los receptores 5HT-7 ha sido determinado como relevante, en estudios experimentales en ratones, en la mejoría del aprendizaje inverso, un tipo de función ejecutiva, que depende de la función cortical prefrontal y que se ve afectado en el modelo de deterioro cognitivo en la esquizofrenia (1).

Y por último al no tener acciones potentes sobre receptores dopaminérgicos D1, muscarínicos M1 e histamínicos H1, tendríamos un menor aumento de peso y una menor somnolencia secundaria.

¿Qué hay de sus propiedades farmacocinéticas? (2)

Sabemos que tiene una semivida de eliminación de 20-40 horas, y niveles plasmáticos máximos 1-3 horas tras la toma.

Actualmente en el mercado, tenemos disponible comprimidos orales de 18,5 mg, 37 mg y 74 mg. Según comité de expertos, salvo determinadas excepciones, comenzaríamos con la dosis intermedia de 37 mg/día, y subiríamos al doble si en un plazo de dos semanas tomando esta dosis no hemos alcanzado la efectividad deseada. En esta circunstancia, continuaríamos subiendo dosis progresivamente cada dos semanas, hasta la dosis máxima recomendada, que es, salvo excepciones, de 148 mg/día.

Lurasidona sufre metabolismo a nivel hepático, mediado principalmente por el citocromo P450 3A4, por lo que estaría contraindicado administrarlo con inhibidores potentes de este citocromo como ketoconazol, eritromicina o claritomicina, así como con activadores potentes del mismo, por ejemplo, la rifampicina o la carbamazepina.

En insuficiencia renal o hepática, no está contraindicado su uso, pero si indicado el ajuste de dosis. En estos pacientes comenzaríamos con la dosis menor disponible en mercado, 18,5 mg/día, y la dosis máxima recomendada sería inferior a la máxima estándar; en el caso de insuficiencia renal moderada o severa se recomienda dosis máximas diarias de 74 mg, y en el de insuficiencia hepática moderada o grave, de 37 mg.

Se administra una dosis única al día, y su absorción es total con alimentos. Además, se ha visto que la toma única nocturna tiene menos efectos adversos de acatisia y somnolencia diurna.

¿Se tolera bien, o tiene muchos efectos secundarios?(2)

La tolerabilidad es, en general, muy buena, con efectos neutros para el metabolismo lipídico y glucémico. Además, se considera neutro en cuanto al control de peso a largo plazo. Y actualmente se cree, que es el único antipsicótico atípico que no alarga la fracción QT del electrocardiograma.

Los principales efectos informados en pacientes con esquizofrenia fueron cefalea (no dependiente de la dosis), acatisia (dependiente de la dosis), náuseas (no dependiente de la dosis), e insomnio y somnolencia (dependiente de la dosis).

En resumen...

Hemos descrito de manera breve y concisa, un nuevo antipsicótico indicado para esquizofrenia en adultos y adolescentes a partir de 13 años. De suma relevancia en esta población, cuya indicación ha sido aprobada hace pocos meses. Con un perfil receptorial peculiar respecto al resto de su grupo, y del que se esperan prometedores resultados en dos aspectos fundamentales; por un lado, en la mejoría de los síntomas negativos de la enfermedad esquizofrénica, y por otro, en la adherencia al tratamiento, ligada como ya sabemos a los efectos secundarios en este grupo de fármacos. En los estudios realizados hasta la fecha (3,4), y como ya hemos citado, su abanico de efectos adversos, parece ser insignificante en aspectos tan relevantes para el paciente como la esfera sexual, o para el clínico, como el metabolismo lipídico.

Sin embargo, cabe recordar que la elección del antipsicótico, siempre debe hacerse de forma individualizada, teniendo en cuenta las circunstancias clínicas y las preferencias de pacientes, cuidadores y médicos.

Bibliografía

1. Rajagopal L, Massey BW, Michael E, Meltzer HY. Serotonin (5-HT)_{1A} receptor agonism and 5-HT₇ receptor antagonism ameliorate the subchronic phencyclidine-induced deficit in executive functioning in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016 Feb;233 (4): 649-60.
2. Javed A, Arthur H, Curtis L et al. Orientación práctica sobre el uso de lurasidona para el tratamiento de adultos con esquizofrenia. *NeuroTher* 2019; 8: 215-30. <https://doi.org/10.1007/s40120-019-0138-z>.
3. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt T, Bäckers L, Rothe P, Cipriani A, Davis J, Salanti G, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episodes chizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019 Sep 14;394: 939-51.
4. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G, Beck K, Natesan S, Efthimiou O, Cipriani A, Howes OD. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020 Jan;7(1):64-77.