Notas Técnicas 004/2007 Marzo

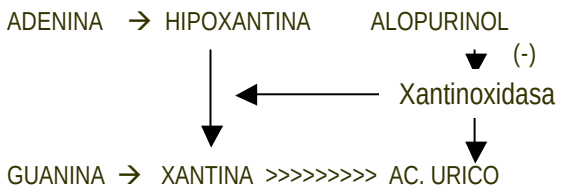
senyfundació

ALOPURINOL EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA

Isabel Joly, Licenciada en Farmacia, isajoly@terra.es

Introducción y Antecedentes

El alopurinol es un fármaco utilizado para el tratamiento de la hiperuricemia y la gota, enfermedades en las cuales puede existir un descontrol en el catabolismo de las purinas, donde el ácido úrico es el producto final. Las purinas, adenina y guanina, son constituyentes de los dos tipos de ácidos nucleicos : DNA y RNA . Las purinas están presentes en nuestro organismo como producto de la degradación del ácido nucleico ingerido (principalmente, en la carne, que es rica en células) o pueden ser sintetizadas en el organismo, de novo, a partir de pequeñas moléculas. La formación de ácido úrico a partir de la degradación de las purinas depende de la actividad del enzima xantinoxidasa :



El alopurinol es estructuralmente semejante a la hipoxantina y actúa como un inhibidor competitivo del enzima xantinoxidasa, reduciendo directamente los niveles de ácido úrico en el organismo.

Como consecuencia de ello, la cantidad de adenina que no es degradada se ve incrementada y es susceptible de ser transformada en adenosina, ribonucleótido con actividad neuromoduladora del Sistema Nervioso Central. Por tanto, debido a que el alopurinol aumenta indirectamente el pool de adenina del organismo, se puede considerar al alopurinol como un potenciador de la actividad adenosinérgica.

Se han realizado numerosos estudios que demuestran que la adenosina y la dopamina desempeñan funciones opuestas en el cerebro. La adenosina es un neuromodulador con una importante acción inhibitoria en el SNC y sus receptores están localizados junto a los de la dopamina. Los antipsicóticos típicos actúan bloqueando los receptores cerebrales de la dopamina , mejorando los síntomas positivos de la enfermedad (alucinaciones, delirios, paranoias) pero con escaso efecto sobre los síntomas negativos. Además tienen el inconveniente de presentar efectos secundarios extrapiramidales desagradables. Al ser el alopurinol un agonista de la adenosina actuar, por tanto, un antagonista de la dopamina, y como tal podría tener efectos antipsicóticos en enfermedades como la esquizofrenia.

Ensayos Clínicos

AUTOR	Akhondzadeh S (2005) [Teheran] (1)	Brunstein MG et al. (20065) [Brasil] (2)
METODOLOGÍA	Ensayo doble ciego controlado	Ensayo cruzado doble ciego controlado
SUJETOS	46 esquizofrénicos (13 mujeres y 33 hombres) Edad: 19-43 años Fase activa de la enfermedad PANSS>60 Sin recibir tratamiento desde 1 semana antes del inicio del estudio o dos meses en el caso de tratamiento depot.	35 pacientes (33 esquizofrénicos y 2 con trastorno esquizoafectivo) Edad> 35/42 anos PANSS>60 2 meses de tratamiento optimizado excepto clozapina antes de la inclusión en el estudio
INTERVENCIÓN	Tratamiento con haloperidol (15mg/dia) mas alopurinol (300mg/dia) en 23 pacientes frente a 23 pacientes con haloperidol y placebo. Duracion del ensayo= 8 semanas	Tratamiento con antipsicótico mas alopurinol (300mg/dia) o placebo Duracion del ensayo= 6 semanas+6 semanas (ensayo cruzado)
MEDIDAS	PANSS basal y a las 2,4,6, y 8 semanas ESRS	PANSS basal a las 3,6,9,12 semanas ESRS
RESULTADOS	Reducción significativa en la medición de los síntomas positivos en la puntuación total de la PANSS en la octava semana. No se observan diferencias en la medición de los síntomas negativos n tampoco en los generales Mayor manifestación de síntomas extrapiramidaes en el grupo placebo 37 pacientes finalizaron el ensayo.	Las mediciones de los síntomas positivos y la puntuación total PANSS presentan una reducción significativa en los pacientes que reciben alopurinol con respecto al grupo placebo Mejoría en los síntomas extrapiramidales 25 pacientes finalizaron el estudio

Comentarios y discusión

Ambos estudios coinciden en afirmar, en vista de los resultados, la eficacia y buena tolerancia del alopurinol como coadyuvante en el tratamiento de la esquizofrenia. No obstante, antes de recomendar su aplicación clínica conviene realizar un análisis crítico.

El grupo de pacientes escogido para los dos ensayos estaba constituido por esquizofrénicos crónicos, con ligera resistencia al tratamiento, en la fase activa de la enfermedad. Ambos fueron ensayos con doble ciego controlado con placebo, siendo el segundo, además, un ensayo cruzado.

En el ensayo de Teheran, todos los pacientes eran enfermos de esquizofrenia que estaban ingresados en el hospital. En el ensayo realizado en Brasil, el criterio de selección de pacientes se basó en aquellos enfermos que presentaban una persistencia de síntomas esquizofrénicos después de haber sido tratados en dos o más ocasiones durante un mínimo de 6 semanas con dos o más antipsicóticos distintos, o bien que no mostrasen mejoría en su comportamiento desde por lo menos cinco años.

En ambos ensayos, aquellos pacientes que manifestaron desórdenes orgánicos o neurológicos, dependencia a drogas, otros trastornos mentales distintos a la esquizofrenia, alteraciones hepáticas o renales, o bien reacción alérgica al alopurinol, fueron excluidos. También fueron excluidas las mujeres que estaban embarazadas o que daban lactancia materna o aquellas que, encontrándose en edad reproductiva, no habían adoptado una adecuada contracepción.

El criterio de selección de los pacientes parece, por lo tanto, bastante riguroso. Asimismo, el estudio comparativo de las características (edad, sexo, estado civil, etc…) entre el grupo diana y el grupo control, mostró diferencias entre ellos muy poco significativas (p=0.87).

Sin embargo, el tamaño de la muestra objeto del estudio es bastante reducido y en ambos ensayos se dan porcentajes de "drop out " altos : 20 % en el ensayo de Teherán y 35 % en el de Brasil.

Además, el tiempo de duración del ensayo es corto (8 y 6 semanas respectivamente) suficiente para apreciar resultados positivos pero muy justo para afirmar conclusiones definitivas.
La eficacia del alopurinol como tratamiento adyuvante en la esquizofrenia se evaluó midiendo la evolución de los valores de la escala PANSS a lo largo de la prueba analizando tanto las subescalas para los síntomas positivos, negativos y generales, así como las puntuaciones totales.
También se evaluó la manifestación de efectos secundarios a la medicación, según la escala de medición de los síntomas extrapiramidales, ESRS.

Los resultados obtenidos en los dos ensayos muestran que la diferencia en las puntuaciones PANSS de ambos grupos, alopurinol y placebo, no se hace apreciable hasta la segunda semana de tratamiento ($p<0.01$) y que es realmente significativa en la octava semana, cuando finaliza el ensayo de Teheran, o bien a partir de la sexta semana en el estudio de Brasil ($p<0.001$). En ambos estudios, esta diferencia se observa en las puntuaciones de los síntomas positivos pero no en los negativos y también queda reflejada en los valores totales de la escala PANSS. Así, los enfermos tratados con alopurinol presentan puntuaciones considerablemente más bajas que los tratados con placebo.

En cuanto a los síntomas extrapiramidales, el grupo placebo presentó mayor cantidad que el grupo tratado con alopurinol ($p=0,04$). Además, en ningún caso, se observa un empeoramiento del estado del paciente debido al alopurinol.

Conclusiones

Hay que tener en cuenta que los enfermos de esquizofrenia son extremadamente susceptibles a factores ambientales y relacionales y muestran cambios en su comportamiento con mucha facilidad. Ello dificulta, en parte, la evaluación de un ensayo, a no ser que se desarrolle en un período de tiempo lo suficientemente largo y con una muestra lo suficientemente numerosa como para obviarlo.

En los ensayos analizados, el tamaño de la muestra es muy pequeño (23 y 37 pacientes) y el tiempo es muy justo (máximo 8 semanas), por lo que sería aconsejable la realización de más ensayos en mejores condiciones, para así poder afirmar que el alopurinol es un fármaco eficaz como adyuvante en el tratamiento de la esquizofrenia y proponer su uso clínico.

Bbliografía:

(1) Beneficial antipsychotic effects of allopurinol as add-on therapy for schizophrenia: a double blind, randomized and placebo controlled trial. Akhondzadeh S, Safarcherati A, Amini H. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2005 Feb; 29 (2). 253-9

(2) A clinical trial of adjuvant allopurinol therapy for moderately refractory schizophrenia. Brunstein MG, Ghisolfi ES, Ramos FL, Lara DR. J Clin Psychiatry. 2005 Feb;66 (2): 213-9