



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**FÁRMACOS MULTIDIANA: APLICACIÓN
EN LA TERAPIA PARA LA ESQUIZOFRENIA**

Autor: Pedro Miguel García García

Tutora: María Teresa Ramos García

Convocatoria: Febrero 2017

Índice

Resumen	2
Abstract.....	2
Introducción.....	3
Aparición de los fármacos multidiana	3
Utilidad de los fármacos multidiana.....	4
1. Enfermedades complejas.....	4
2. Resistencias al tratamiento	4
3. Usos alternativos	5
Esquizofrenia.....	5
Patogenia	6
Tratamiento.....	6
Objetivos.....	7
Material y métodos	7
Resultados y discusión	7
Desarrollo de los fármacos multidiana	7
Optimización del compuesto	12
Principales áreas de desarrollo de fármacos multidiana.....	13
Tratamiento de la esquizofrenia con DMLs	14
Conclusiones.....	16
Referencias	17

Resumen

Los fármacos multidiana son compuestos capaces de actuar sobre múltiples objetivos. Desde su descubrimiento, el interés en ellos ha ido creciendo, ya que han supuesto un cambio en el paradigma “un fármaco-una diana”.

El desarrollo de un fármaco multidiana es un proceso complejo, desde la generación de cabezas de serie mediante los métodos de screening o combinación de estructuras, hasta la optimización de dicho cabeza de serie. Estos fármacos han supuesto un impacto en el tratamiento de múltiples enfermedades, bien sea porque han conseguido tratar una enfermedad que se creía intratable, porque han logrado superar resistencias al tratamiento, o porque han mejorado el tratamiento clásico. Es el caso del tratamiento de la esquizofrenia.

Con la aparición de los fármacos neurolépticos atípicos con la clozapina, el tratamiento de la esquizofrenia ha cambiado radicalmente, se han formulado nuevas hipótesis acerca de la patogenia de la enfermedad, y ha supuesto una mejora importante en el estado de salud de los pacientes.

Palabras clave: multidiana; esquizofrenia; ziprasidona; clozapina; desarrollo fármacos

Abstract

Multi-target drugs are compounds capable of acting over multiple targets. Since their discovery, the interest about them has been increasing, as they have changed the paradigm “one drug-one target”.

Development of a *designed multi-ligand* is a complex process, involving lead generation with screening or framework combination, and optimizing that lead. These drugs play an important role in the treatment of multiple diseases, be it because they can be used to treat previously “un-treatable” ones, or because they have overcome resistances, or because they have improved the previous treatment. The former one is the case of the schizophrenia.

With the discovery of the atypical neuroleptics, first being clozapine, schizophrenia treatment has changed, new hypothesis regarding the causes of the disease have been formulated, and they’ve improved patient’s health condition.

Keywords: multi-target drugs; schizophrenia, ziprasidone; clozapine; drug development

Introducción

Aparición de los fármacos multidiana

Durante mucho tiempo, se ha tratado de curar las enfermedades con medicamentos que actúan sobre un único objetivo, sin embargo, poco a poco se ha ido demostrando que muchas enfermedades se pueden tratar actuando sobre varias dianas. Existen sistemas muy complejos que pueden seguir funcionando aunque nosotros alteremos de forma drástica uno de sus constituyentes, ya que poseen sistemas feedback muy robustos, o pueden disponer de mecanismos alternos, para evitar que el resultado final sea diferente (1). Es el caso de algunos mecanismos celulares o incluso víricos.

Para ello, se han utilizado tanto diferentes medicamentos, como diferentes fármacos en un mismo medicamento (*Fixed dose combinations*, FDCs), o bien un único medicamento, con un único fármaco, que actúa sobre varias dianas [Figura 1] (2).

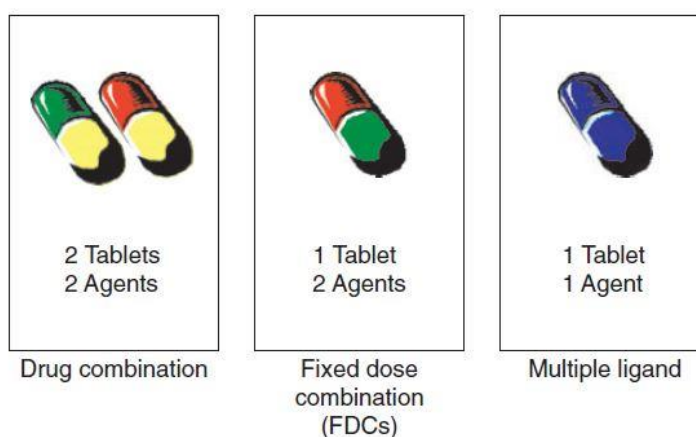


Figura 1. Distintas formas de atacar múltiples dianas. (2)

El acercamiento FDC está siendo muy exitoso, pero dependiendo del paciente y su metabolismo se pueden producir relaciones Farmacocinética/Farmacodinámica muy complejas, llevando a una variabilidad muy grande y necesitando múltiples estudios clínicos, lo que es muy costoso en tiempo y dinero. (2)

Comparado con los medicamentos FDC, los fármacos multidiana tienen un balance riesgo-beneficio muy diferente. Por un lado, ajustar el ratio de actividad sobre cada diana y diseñar la molécula es mucho más complicado, sin embargo, esto ocurre en una etapa temprana del proceso de desarrollo de fármacos, y por tanto, es menos cara.

Los costes y riesgos del desarrollo no son diferentes de los de cualquier otra molécula. Otra ventaja que tienen sobre los FDC es que al no ser un conjunto de fármacos, el riesgo de interacciones con otros medicamentos es significativamente inferior. (2)

Los fármacos multidiana por lo general tienen interacciones menos fuertes con cada una de sus dianas que los que son específicos de un receptor único, sin embargo, eso no parece ser una desventaja. Se ha visto que estas interacciones son más similares a las señales endógenas del organismo, y que a su vez pueden producir menos efectos secundarios que los fármacos que se unen firmemente a sus dianas. (1)

Los primeros fármacos multidiana no fueron diseñados como tal, sino que a muchos medicamentos se les han encontrado múltiples actividades posteriormente (3). Algunos fármacos se consideraron “no selectivos”, y esa falta de selectividad ha sido reutilizada como multidiana. En otros casos se consideró primero un efecto secundario, y más adelante se aprovechó para la terapéutica. No ha sido hasta hace poco que se ha comenzado a diseñar racionalmente los fármacos multidiana (denominados *Designed Multiple Ligands*, DMLs). (2)

Utilidad de los fármacos multidiana

Existen tres posibles aplicaciones para los fármacos multidiana:

1. Enfermedades complejas

Son patologías causadas por múltiples factores, tanto endógenos como exógenos, actuando sobre el organismo. Entre ellas destacan los trastornos de conducta, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias crónicas o el cáncer. (4)

2. Resistencias al tratamiento

Mediante la actuación sobre diversas dianas de la misma o diferentes rutas metabólicas, podemos eludir la resistencia de un microorganismo que haya mutado una enzima concreta de la ruta metabólica atacando a otras, además de que es menos probable que un microorganismo produzca resistencia al atacar a dos o más dianas que al actuar sobre una sola; o podemos superar los mecanismos compensatorios del propio organismo (por ejemplo, la epilepsia). (4)

3. Usos alternativos

A los medicamentos tradicionales se les ha encontrado usos alternativos con el paso de los años, ya sea por casualidad o por investigaciones en su mecanismo de acción. Los fármacos multidadiana tienen un mayor potencial para que se les encuentre utilidades alternativas. En los fármacos que ya conocemos se hace de forma retrospectiva. Con los nuevos fármacos multidadiana se puede hacer de forma prospectiva, durante el proceso de investigación del fármaco. (4)

Esquizofrenia

La esquizofrenia se define como el diagnóstico psiquiátrico para personas con trastornos mentales crónicos y graves, caracterizado por conductas que resultan anómalas para la comunidad, falta de percepción de la realidad y alteraciones en la expresión de dicha percepción. Además, causa un cambio sostenido en varios aspectos del funcionamiento psíquico del individuo, principalmente la conciencia de la realidad, y una alteración neuropsicológica más o menos compleja, en especial de las funciones ejecutivas (actividades cognitivas que favorecen llevar a cabo un plan coherente dirigido hacia el logro de una meta específica), y una significativa disfunción social. Los síntomas más frecuentes son las creencias falsas, un pensamiento poco definido o confuso, alucinaciones auditivas, reducción de las actividades de relación y expresión de emociones, e inactividad. (5) (6) (7)

Suelen comenzar en adultos jóvenes, afectando aproximadamente al 0,6% de la población (8) (9). Se han detectado anomalías y disfunciones en los neurotransmisores, anatomía cerebral y sistema inmune. Todavía no se conocen las causas que originan la esquizofrenia, pero principalmente hay dos factores de riesgo: genéticos y perinatales. Además, también pueden influir factores socio-ambientales, el aumento de la edad de los padres (7) (10), ciertos medicamentos y el uso recreativo de drogas, para producir o aumentar algunos síntomas (11). Hay estudios que relacionan la enfermedad celiaca con la esquizofrenia. (12) (13)

El diagnóstico de la esquizofrenia es complicado puesto que no hay pruebas de laboratorio diagnósticas para la enfermedad, y ninguno de los síntomas es patognomónico o exclusivo de la misma. (5)

Patogenia

Existen diferentes teorías acerca de la patogenia de la enfermedad. La hipótesis dopaminérgica considera que una hiperactividad de neuronas dopaminérgicas mesolímbicas causa los síntomas positivos en la psicosis. La deficiencia en dopamina o bloqueo de los receptores D₂ en la vía dopaminérgica mesocortical causaría los síntomas negativos (14) (15). Se descubrió de forma accidental al hallar que las fenotiazinas, que bloquean el grupo funcional de la dopamina, reducían los síntomas psicóticos del esquizofrénico (16), y se confirmó más tarde que el exceso de activación de los receptores D₂ es la causa de los síntomas positivos, con imágenes TEP y TEPS (17).

Se relaciona con la hipótesis glutaminérgica puesto que una hipofunción en los receptores NMDA podría dar lugar a una hiperfunción dopaminérgica, ya que al tratar con antagonistas de NMDA aumenta el flujo de dopamina, y además, agentes antipsicóticos atípicos revierten los efectos psicomiméticos producidos por PCP y ketamina. (18)

La hipótesis serotoninérgica sugiere que este neurotransmisor afecta de alguna manera al desarrollo de la enfermedad. Se ha demostrado que influye en la liberación de dopamina, y los antipsicóticos atípicos que bloquean el receptor serotoninérgico 5-HT₂ han demostrado una mayor eficacia y seguridad. (2) (7) (19)

Tratamiento

El objetivo del tratamiento consiste en:

- 1) Eliminar o reducir los síntomas de la enfermedad
- 2) Maximizar la calidad de vida
- 3) Promover y mantener la recuperación de los efectos negativos de la enfermedad

Se debe realizar un seguimiento y reevaluar al paciente y su tratamiento, para adaptarse a las necesidades y objetivos del paciente. Además, forjar vínculos con el paciente puede servir para obtener nueva información, conocer los problemas del paciente con la medicación, ganarse la confianza del mismo y aumentar la adherencia al tratamiento. (20)

El tratamiento de la enfermedad también incluye psicoterapia y rehabilitación social, no solo farmacológica. Ya no es tan común la hospitalización involuntaria. (21)

Objetivos

Los objetivos de este trabajo son los siguientes:

- 1) Repasar el estado actual del desarrollo de fármacos multidiana
- 2) Estudiar la estrategias de desarrollo de fármacos multidiana, desde la búsqueda de cabezas de serie hasta el proceso de optimización
- 3) Exponer la utilidad de los fármacos multidiana en el tratamiento de la esquizofrenia

Material y métodos

Este trabajo ha consistido en una revisión bibliográfica de los datos existentes. La información se ha recogido a través de una serie de libros, recogidos en el apartado de bibliografía, así como múltiples artículos encontrados mediante diversas herramientas, como PubMed, Trip Database y Google Academics.

Las principales palabras clave al buscar en estas herramientas fueron “multi-target drug”, “DML”, “lead generation”, “schizophrenia” y “drug optimization”.

Los artículos utilizados son aquellos escritos en inglés y español, dando prioridad a aquellos más citados frente a los menos citados, y tratando que sean lo más recientes posibles, haciendo una excepción con un artículo de 1996.

Se ha utilizado la web de la WHO como orientación a la hora de buscar artículos e información.

Resultados y discusión

Desarrollo de los fármacos multidiana

Al desarrollar un fármaco normalmente se sigue un acercamiento a través de la diana. El acercamiento “en redes” (*network approach*) estudia el efecto de un fármaco en las interacciones entre distintas dianas. En estos modelos cada elemento representa una molécula endógena, y cada enlace representa las interacciones entre ellas. Este sistema se ha utilizado en los fármacos tradicionales, pero se puede aplicar a los fármacos multidiana, al menos para ofrecer una visión preliminar [Figura 2]. (1)

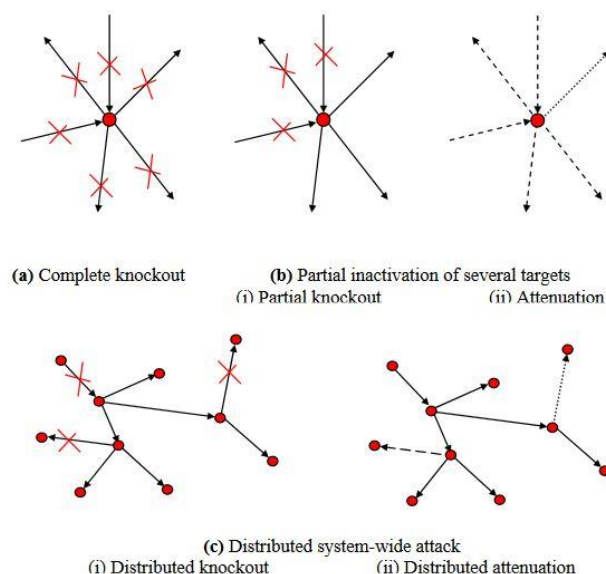


Figura 2. Efectos de los fármacos sobre las rutas enzimáticas o metabólicas. (1)

En el desarrollo racional de DMLs se siguen las tres siguientes etapas: Se parte de un fármaco no selectivo con efectos indeseables. Se optimiza a un fármaco selectivo con un perfil más seguro, y desde ahí se llega a un fármaco DML “selectivamente no selectivo” con los efectos que deseamos que tenga, con un balance eficacia/seguridad óptimo [Figura 3]. (2)

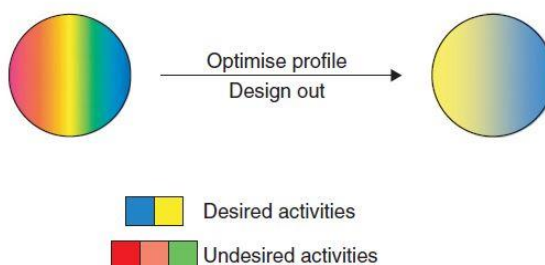


Figura 3. Esquema de desarrollo de un fármaco multidiana. (2)

Antes de ese desarrollo hay que partir de un cabeza de serie. El diseño de los cabezas de serie (para comenzar un diseño de DML) se realiza de dos diferentes maneras: métodos que se apoyan principalmente en la serendipia, y acercamientos “basados en el conocimiento”, que utilizan la literatura. Tienen que llevar a dar una molécula con al menos un efecto mínimo en todas las dianas de interés. Este proceso se puede iniciar por *screening* o por “combinación de estructuras”. (4)

El cribado de alto rendimiento (*High-throughput screening*, HTS) es el proceso de generación de cabezas (basado en la serendipia) que se utiliza para los fármacos de diana única, pero todavía no se ha producido ningún DML a partir de él, quizá porque es relativamente reciente y aún no hay literatura al respecto, o quizá porque es muy complejo que se detecte un componente que tenga un perfil terapéutico adecuado frente a varias dianas a partir del cribado de muchos componentes aleatorios. (2)

Normalmente se busca un componente que actúe sobre una de las dianas que deseamos, y a partir de él se “filtran” las otras actividades sobre otras dianas que pueda tener. No suelen tener ratios de actividad sobre las dianas adecuados, a pesar de que puedan tener actividad sobre dos objetivos de interés, así que se ajustan posteriormente durante la optimización. Otra opción consiste en coger una molécula que ya se sabe que actúa sobre una diana, y ver si son activas sobre otras dianas. (2)

El segundo método más usado para la generación de cabezas de serie es la “combinación de estructuras” (*framework combination*, basado en la literatura) [Figura 4]. (2)

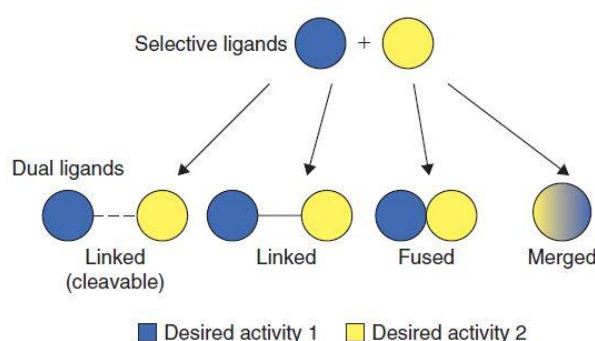


Figura 4. Tipos de *framework combination*. (2)

Se parte de dos moléculas, cada una de ellas se une muy selectivamente a su diana. Estas dos moléculas se pueden “unir” (*linked*), fusionar (*fused*) [Figura 5], o fundir (*merged*), dependiendo de si hay un grupo de unión entre ambas moléculas, si no es visible ese grupo de unión, o si realmente las dos moléculas se han unido completamente y han dejado de existir individualmente para formar una nueva molécula propia, aprovechándose de las similitudes estructurales entre ambas moléculas. (2)

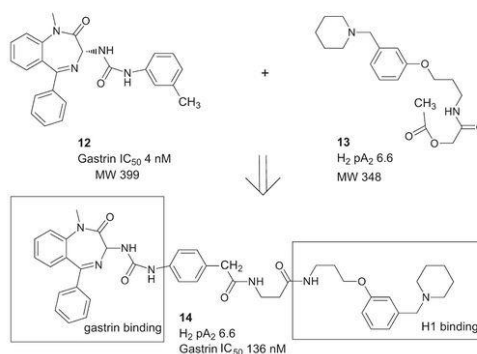


Figura 5. Ejemplo de estructura “fused”. Los farmacóforos no se solapan pero no existe ningún grupo de unión entre ambos. (22)

Dependiendo del objetivo, a veces interesa un tipo u otro de combinación. A veces el grupo de unión es fácilmente metabolizable en el sitio activo para soltar las dos moléculas. Sería un intermedio entre un FDC y un DML verdadero. (2)

Cada medio de identificación de cabezas de serie tiene sus propias características, sus ventajas y sus desventajas.

Screening	Combinación de estructuras
Puede producir nuevos quimiotipos y nuevas interacción con dianas	Se pueden emplear cuando conocemos los ligandos selectivos a cada diana (ya conocemos la interacción)
Puede producir ligandos con interacciones complejas que no se podrían conseguir con combinaciones de estructuras	Se puede emplear el conocimiento previo en el SAR para facilitar la optimización
Las nuevas moléculas pueden tener características farmacocinéticas y fisicoquímicas mejores que las combinaciones	Los DML tipo “enlace” se pueden usar como herramienta bioquímica, o cuando un farmacóforo es incompatible con la diana del otro (al romperse el enlace, la incompatibilidad se supera)
Pocas probabilidades de éxito para dianas no relacionadas entre sí	Puede ser difícil añadir una actividad secundaria y mantener la primera, además de conseguir buenas propiedades fisicoquímicas

Dada la dificultad de los proyectos con fármacos multidiana en general, lo más sensato es utilizar ambas estrategias en caso de ser posible. (2)

Una de las principales ventajas del acercamiento tipo *screening* es que comienzas a partir de un compuesto con múltiples actividades, aunque puedan ser débiles. Si hubiese poca información acerca del SAR o no se conocen ligandos selectivos sobre las dianas que queremos actuar, no podríamos utilizar el método “basado en el conocimiento” y por tanto la combinación de estructuras no sería posible. (2)

El *screening* además puede dar nuevos quimiotipos, al estar muestreando múltiples moléculas frente a muchos ligandos, y a veces se encuentran interacciones de la misma molécula frente a dianas que no están relacionadas, dando relaciones inusuales. (2)

Además, a diferencia de la combinación de estructuras, que normalmente da lugar a moléculas que solo actúan sobre dos dianas, el método *screening* puede dar lugar a ligandos múltiples. El *screening* también puede dar moléculas con mejores características fisicoquímicas y farmacocinéticas que las que podría dar una molécula por combinación de estructuras. (2)

En el caso de la combinación de estructuras, incorporar una segunda actividad en un compuesto que no tiene afinidad sobre esa segunda diana, y a la vez conservar la primera actividad sobre la primera diana es algo complicado. Sin embargo, a partir de conocimientos del SAR de los compuestos en cuestión, se ha conseguido. (2)

Una de las ventajas que ofrece es que permite unir dos farmacóforos incompatibles en una sola molécula, que una vez administrados (por ejemplo, vía intravenosa) pueden separarse al metabolizarse el grupo que se use para enlazarlos, y actuar sobre sus dianas, aunque sean muy diferentes. (2)

Otra ventaja del método de combinación de estructuras es que se permite añadir enlaces “flexibles”, lo que permite que el fármaco pueda adaptarse mejor a la estructura de la diana y que el farmacóforo actúe sobre ella. Sin embargo hay que tener cuidado de no introducir demasiados enlaces flexibles puesto que puede afectar a la afinidad al receptor o incluso a la biodisponibilidad. (4)

Optimización del compuesto

El objetivo del proceso de optimización del compuesto cabeza de serie es el de mantener y modular las actividades deseadas y a la vez reducir o eliminar las actividades que no sean deseadas. Es un proceso bastante más complejo que el de los fármacos monodiana, especialmente el ajuste de las actividades *in vivo* a partir de las actividades *in vitro*, puesto que nos podemos encontrar con que cada una de las dianas está en diferentes tejidos, y por tanto el perfil farmacocinético del compuesto deberá ser adecuado para llegar a cada una de las dianas, o que los receptores sobre los que actúe se encuentren en diferente densidad, y tenga que regularse la afinidad a cada diana para que mantenga una actividad adecuada. (2)

El escenario ideal es que existan estudios clínicos sobre esos receptores o dianas, que guíen a los investigadores hacia el ratio de actividad óptimo, sin embargo, en el caso de mecanismos de acción nuevos, no será una opción disponible. (2)

Ajustar los rangos de actividad es una parte muy importante, y a menudo ignorada o subestimada, del desarrollo de fármacos. Una actividad subóptima puede inducir resistencias (y no solamente en microorganismos, sino también en tumores). Por lo general, los estudios de desarrollo de DMLs pretenden conseguir una actividad *in vitro* similar en todas las dianas, creyendo que así se conseguirá una actividad *in vivo* semejante, lo que puede ser correcto o no. (22)

En el tratamiento de la depresión, un nivel similar de modulación de los receptores de noradrenalina y serotonina han demostrado beneficios en seguridad y eficacia. Sin embargo, en el campo de los antipsicóticos, se busca una actividad asimétrica, y que el ratio de actividad óptimo es de 10:1 respecto a la actividad antagonista al receptor 5HT₂ serotoninérgico y D₂ dopaminérgico. Es el caso de la clozapina, y se confirmó con el desarrollo de la Ziprasidona. Se ha visto que una menor actividad antagonista D₂ produce menos efectos extrapiramidales. (22)

Una de las claves en la fase de optimización de fármacos (multidiana o no) es el porcentaje de receptores ocupados por el fármaco en el organismo. En el caso de los antipsicóticos D₂, un porcentaje de ocupación del 65% se asocia al efecto terapéutico, sin embargo, más del 80% de ocupación produce riesgo de efectos extrapiramidales. Debido a los múltiples factores que afectan a la ocupación de la diana *in vivo*, como la densidad

y localización de los receptores, la disponibilidad del fármaco en el lugar de acción, y en caso de ser un fármaco competitivo, cómo le afecta la competición con las sustancias endógenas, el ratio de actividad *in vitro* es de poca utilidad por sí mismo. (22)

Para conocer las relaciones entre ratio de afinidad, seguridad, porcentaje de ocupación y la máxima eficacia posible para cada conjunto de dianas atacadas se utilizan biomarcadores. La mayoría de las veces lo más sencillo es probar compuestos con distintos ratios de actividad en modelos de estudio. Algunos ejemplos de biomarcadores serían los niveles de serotonina y noradrenalina, usados para monitorizar el efecto de la duloxetina. (22)

Optimizar distintos ratios de actividad es una tarea compleja. Hay casos en los que al aumentar una actividad, aumentan el resto. Otras veces aumentar una actividad disminuye la otra. A veces no se relacionan entre sí de forma directa, e incluso pueden llegar a ser independientes entre sí. Normalmente los compuestos son ligandos duales (solo actúan sobre dos dianas), aunque existen casos como el de algunos antipsicóticos que tienen hasta 5 dianas diferentes [Figura 6]. (22)

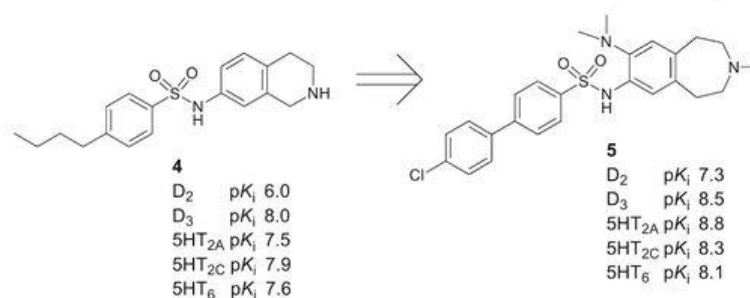


Figura 6. (22)

Principales áreas de desarrollo de fármacos multidiana

Los DMLs se han estudiado para el tratamiento de algunas enfermedades, principalmente en psiquiatría, enfermedades neurodegenerativas, oncología, enfermedades metabólicas y cardiovasculares, y alergias. (2)

Se suelen centrar en un objetivo o diana primaria, que ya ha sido documentada en la clínica para la enfermedad (por ejemplo, los receptores dopaminérgicos en esquizofrenia), y se busca añadir actividades secundarias que refuercen la eficacia y/o reduzcan los efectos secundarios. (2)

En concreto, han sido muy eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia.

Tratamiento de la esquizofrenia con DMLs

Los primeros fármacos que se utilizaban eran antagonistas dopaminérgicos, fundamentalmente D₂, como el haloperidol, los cuales causaban aumento de la prolactina y efectos extrapiramidales, además de no actuar frente a los síntomas negativos de la enfermedad. La clozapina, descubierta posteriormente, produce menos efectos secundarios, es igualmente eficaz en el tratamiento de los síntomas positivos, y además es capaz de actuar sobre los síntomas negativos. (7)

Los fármacos que se desarrollan combinando el antagonismo D₂ con otras actividades intentan imitar la eficacia de la clozapina sin producir las desventajas que tiene (2) (como los efectos cardiometabólicos negativos, ya que su uso se ha asociado a un aumento de la mortalidad cardiovascular (23)). El objetivo es conseguir una actividad antagonista 5-HT₂ 10 veces superior a la antagonista D₂. (2)

El método más común es el de la combinación de estructuras, que fue el caso del desarrollo de la Ziprasidona. Partiendo de un agonista D₂ (dopamina), se fusionó con un ligando lipofílico 5-HT, lo que le transforma en un antagonista D₂ [Figura 7.8; Figura 7.9]. Es de tipo *fused*, ya aprovecha el átomo de nitrógeno entre las dos estructuras fusionadas (no se ve ningún grupo de unión). Esta combinación en concreto no sufre de una de las desventajas típicas de este tipo de combinaciones, que es tener un peso molecular excesivamente alto, ya que las dos estructuras que estamos uniendo son bastante pequeñas. (2)

Se han sustituido algunos grupos por otros que puedan realizar puentes de hidrógeno [Figura 7.10], y se ha optimizado más reemplazando el grupo naftil con un 1,2-benzisotiazol [Figura 7.11], aumentando el bloqueo D₂ a un nivel similar al del haloperidol, manteniendo un ratio de actividad D₂/5-HT₂ de 1:11, similar al de la clozapina, y sin embargo, obtiene un ratio D₂/α1 de 0,44, mucho menor al de la clozapina, lo que le otorga menor propensión de causar hipotensión ortostática, además de producir menor ganancia de peso y aumento del colesterol. (2) (24)

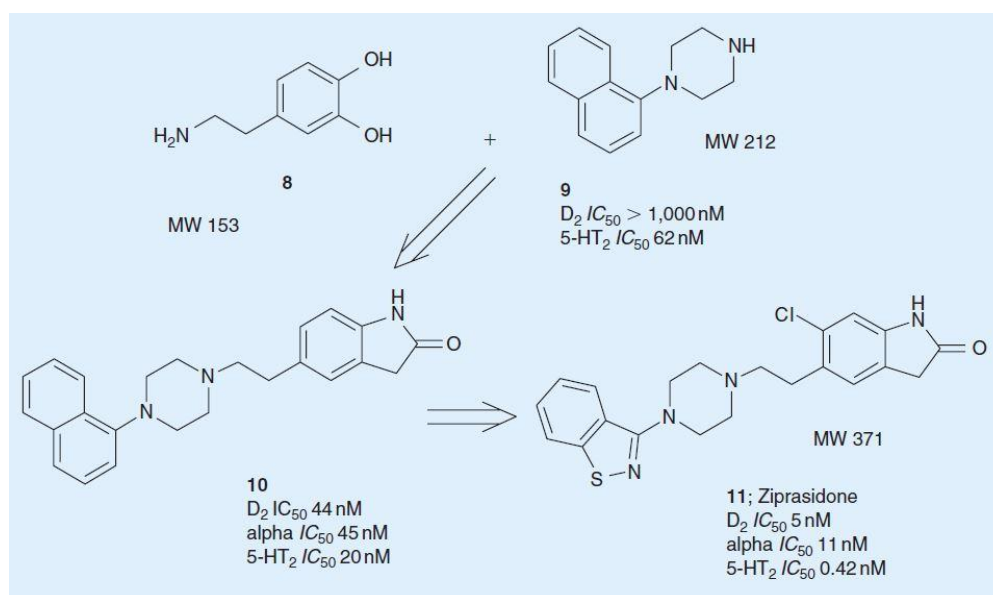
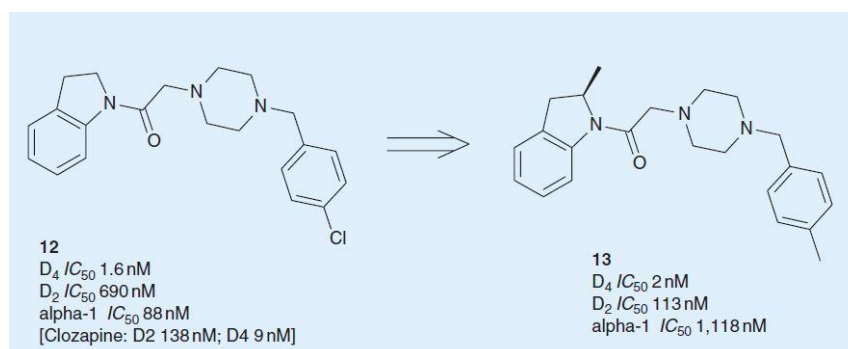


Figura 7. Desarrollo de la Ziprasidona. (2)

Existe otra hipótesis que dice que se consiguen mejores resultados si la afinidad por el receptor D_4 es mayor que la del receptor D_2 . Se comenzó con un compuesto no selectivo D_2/D_4 con afinidad por α -1, descubierto por *screening*. Se introdujo un grupo metil en el anillo de indol para aumentar la actividad D_2 y además hacerlo más selectivo (reduciendo la actividad α -1) [Figura 8] (25). Demostró efectividad antipsicótica y menor propensión de causar efectos extrapiramidales. (2)

Figura 8. Antagonista D_2/D_4 . (2)

La eficacia de estos tratamientos respecto a los neurolépticos típicos depende del paciente, pero en general es buena y la tolerabilidad suele ser mayor al producir menos efectos indeseables [Figura 9]. (7)

	Potencia antipsicótica	Sedación	Hipotensión	Síntomas extrapiramidales
Antipsicóticos típicos				
Clorpromazina	+	++(+)	++	+
Flufenazina	+++	+	+	++(+)
Flupentixol	+++	+	+	++
Haloperidol	+++	+	+	+++
Perfenazina	+++	++	+	++
Pimozida	+++	+	+	++
Antipsicóticos atípicos				
Aripiprazol	+++	+	—	+
Clozapina	+	+++	+++	—
Olanzapina	++	+	++(+)	++
Quetiapina	+	+++	++	+
Risperidona	+++	++	+++	++
Sulpirida	+	+	+	++
Ziprasidona	++	++(+)	+	(+)

Figura 9. Tabla comparativa entre antipsicóticos típicos y atípicos (7)

Entre los fármacos neurolépticos atípicos existen diferencias en la eficacia y seguridad [Figura 10]. (7)

	Clozapina	Risperidona	Olanzapina	Quetiapina	Ziprasidona
Síntomas psicóticos	+++	+++?	+++?	++	++
Síntomas negativos	+	+	+	+	+
Síntomas cognitivos	++?	++?	++?	?	?
Síntomas humor	+++	++	+++?	++?	++?
Síntomas refractarios	+++	+++?	+++?	++?	+++?
Extrapiramidalismo	—	++	+	—	+
Discinesia tardía	—	+	?	?	?
Aumento prolactina	—	+++	—	—	—

+ a +++: actividad; —: débil actividad; ?: actividad cuestionable o desconocida.
Según Miyamoto et al., 2002.

Figura 10. Tabla comparativa entre antipsicóticos atípicos (7)

Al ser una enfermedad crónica que tiene que tratarse durante toda la vida, se ha visto que han surgido problemas con la medicación, entre los que destacan la ganancia de peso y el aumento de colesterol en sangre, que se relaciona con una mayor mortalidad cardiovascular. La ziprasidona produce menos ganancia de peso y colesterol que la clozapina aunque es menos eficaz que la clozapina y otros antipsicóticos. A pesar de eso, su uso a largo plazo es más seguro. (7) (24)

La elección del medicamento ideal dependerá de las condiciones y características del paciente. (7)

Conclusiones

Podemos observar que los fármacos multidiaria cada vez cobran más peso en el mundo de la terapia farmacológica. A pesar de ello, es necesario que surjan nuevas técnicas que permitan el desarrollo de este tipo de fármacos con mayor velocidad. Las

técnicas de *screening* tienen la desventaja de depender del azar, y las técnicas de combinación de estructuras tienen problemas relacionados con la fisicoquímica de la molécula. (2)(4)(22)

Existen numerosas aplicaciones de los fármacos multidiana, y en especial, la esquizofrenia es una enfermedad que se beneficia enormemente de este tipo de fármacos, al existir una etiología múltiple. La elección de un tipo u otro de medicamento va a depender del paciente, pero el desarrollo de fármacos para el tratamiento de esta enfermedad tiende hacia los fármacos multidiana desde el descubrimiento de los múltiples neurotransmisores implicados. (2)(7)

Referencias

1. Csermely P, Agoston V, Pongor S. The efficiency of multi-target drugs: the network approach might help drug design. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2005;26(4):178-182.
2. Morphy R, Rankovic Z. Multi-target Drugs: Strategies and Challenges for Medicinal Chemist. In: Wermuth C, ed. *The Practice of Medicinal Chemistry*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier/Academic Press; 2008. p. 549-571.
3. Lu J, Pan W, Hu Y, Wang Y. Multi-Target Drugs: The Trend of Drug Research and Development. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e40262.
4. Talevi A. Multi-target pharmacology: possibilities and limitations of the “skeleton key approach” from a medicinal chemist perspective. *Front. Pharmacol*. 2015;6.
5. Schultz S, North S, Shields C. Schizophrenia: a review. *Am. Fam. Physician*. 2007;75(12):1821-1829.
6. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *PLoS Medicine*. 2005;2(5):e141.

7. Flórez J. Fármacos antipsicóticos neurolépticos. In: Flórez J, Armijo J, Mediavilla Á, ed. by. Farmacología Humana. 5th ed. Elsevier Masson; 2008. p. 629-647.
8. Goldner E, Hsu L, Waraich P, Somers J. Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. Can J Psychiatry. 2002;47(9):833-843.
9. Bhugra D. The Global Prevalence of Schizophrenia. PLoS Medicine. 2005;2(5):e151.
10. Frankenburg F. Schizophrenia: Practice Essentials, Background, Pathophysiology [Internet]. Emedicine.medscape.com. 2016 [cited 8 December 2016]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/288259-overview>.
11. Aldaz J, Vázquez C. Esquizofrenia. 8th ed. Madrid: Siglo Veintiuno; 1996.
12. Catassi C, Bai J, Bonaz B, Bouma G, Calabrò A, Carroccio A et al. Non-Celiac Gluten Sensitivity: The New Frontier of Gluten Related Disorders. Nutrients. 2013;5(10):3839-3853.
13. Kalaydjian A, Eaton W, Cascella N, Fasano A. The gluten connection: the association between schizophrenia and celiac disease. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2006;113(2):82-90.
14. Villaverde Ruiz M, Fernández López L. Antipsicóticos. In: Castells Molina SHernández Pérez M, ed. by. Farmacología en enfermería. 2nd ed. Elsevier; 2007. p. 187-196.
15. Stuart G, Laraia M. Enfermería psiquiátrica. 8th ed. Madrid: Elsevier; 2006.
16. Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck C, Gil R, D'Souza C, Erdos J et al. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1996;93(17):9235-9240.

17. Rosenzweig M, Breedlove S, Watson N, Morgado Bernal I. Psicobiología. 2nd ed. Barcelona: Ariel; 2005.
18. Miras Portugal MRodríguez Artalejo A. Avances en neurociencia. 1st ed. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia; 2009.
19. Ropper ABrown III R. Adams and Victor's Principles of Neurology. 8th ed. Blacklick, USA: McGraw-Hill Professional Publishing; 2005.
20. Wilf T. Practice Guidelines and Combining Atypical Antipsychotics. American Journal of Psychiatry. 2004;161(9):1717-1718.
21. Huxley N, Rendall M, Sederer L. Psychosocial Treatments in Schizophrenia. The Journal of Nervous and Mental Disease. 2000;188(4):187-201.
22. Morphy R. The Challenges of Multi-Target Lead Optimization. In: Morphy R, Harris C, ed. by. Designing multi-target drugs. 21st ed. Royal Society of Chemistry; 2012. p. 141-153.
23. Tiihonen J, Lönqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). The Lancet. 2009;374(9690):620-627.
24. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, Bhoopathi P, Kissling W et al. Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009;(4).
25. Zhao H, He X, Thurkauf A, Hoffman D, Kieltyka A, Brodbeck R et al. Indoline and piperazine containing derivatives as a novel class of mixed D2/D4 receptor antagonists. Part 2: Asymmetric synthesis and biological evaluation. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2002;12(21):3111-3115.