

Disfunción Cognoscitiva en Pacientes con Esquizofrenia. Son los ASG una Alternativa de Primera Línea?

Jorge M Tamayo, MD, BMSS

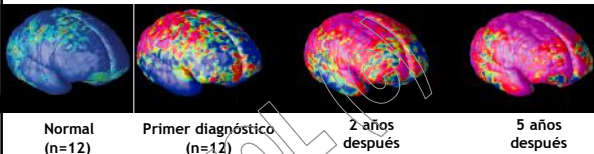
Las Trastornos Psiquiátricos Severos Dependen de Alteraciones en las Proteínas Sinápticas

- Cerebro humano → 100 billones de neuronas → 100 trillones de sinapsis
- Cada sinapsis → 1000 proteínas diferentes ensambladas en 13 máquinas moleculares
- Cada región del cerebro usa diferentes combinaciones de esas proteínas
- Las causas de los trastornos mentales severos depende de los defectos en las proteínas sinápticas y más de 50 de ellos se han ligado a enfermedades como la esquizofrenia

Seth Grant PhD, Sanger Institute, England

PFOL02008

Evidencia Directa del Deterioro Cortical en Esquizofrenia

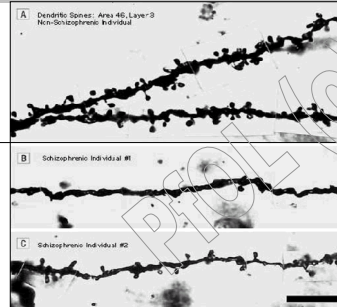


Los primeros hallazgos consisten en lesiones posteriores (rosa) que junto con el incipiente compromiso prefrontal afectan la integración de la información proveniente del exterior lo que usualmente se traduce en alucinaciones. Durante los próximos 5 años las anomalías comprometen también las cortezas más anteriores

Adapted from: Thompson PM, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:11650-11655

PFOL02008

Diminución de la Densidad de Espinas Dendríticas en Neuronas de la Corteza Prefrontal en Esquizofrenia



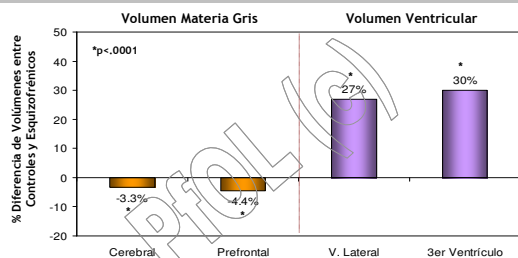
A - Individuos normales,

B and C - Individuos con esquizofrenia

Glantz LA & Lewis DA, Arch Gen Psychiatry 2000;57:65-73

PFOL02008

El Volumen de la Materia Gris Disminuye y los Ventriculos Aumentan en Esquizofrenia

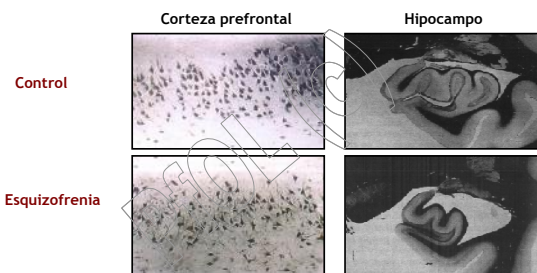


Esquizofrenia (n=159) vs. controles (n=158). Disminución en sust. Gris relacionada con la edad en sujetos (-3.43 ml/año) vs. controles (-2.74 ml/año). Todos los sujetos de estudio tenían entre 16 y 70 años de edad

Hulshoff Pol HE, et al. Am J Psychiatry 2002;159:244-250

PFOL02008

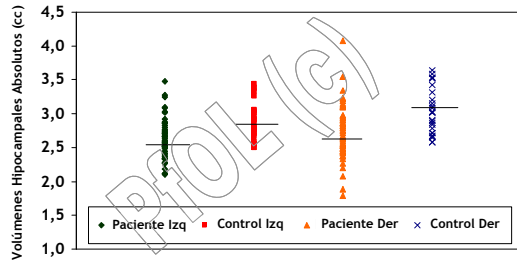
Patología Estructural de la Esquizofrenia. Anormalidades Citoarquitectónicas



Bogerts et al. Arch Gen Psychiatry 1985;42:784-791; Barondes SH et al. Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94:1612-1614

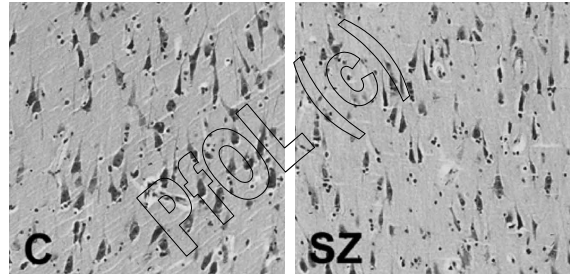
PFOL02008

Volumen Hipocampal en Pacientes con Esquizofrenia vs. Controles



Styner M, et al. Boundary and medial shape analysis of the hippocampus in schizophrenia. In: Gooz G, et al, eds. Lecture Notes in Computer Science. 2003:464-471. PFDL02008

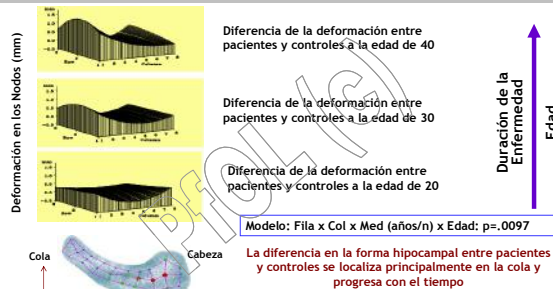
Tamaño y Densidad Neuronal en Hipocampo de Pacientes con Esquizofrenia



Arnold et al. Am J Psychiatry 1995;152:738-48

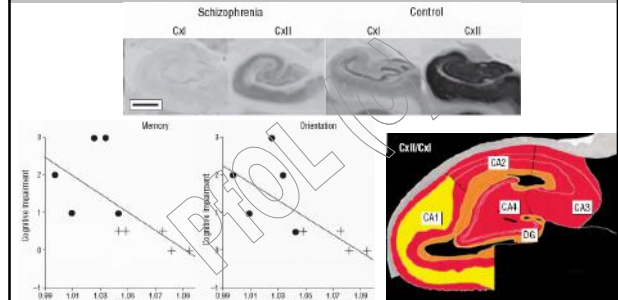
PFDL02008

Análisis Estadístico de la Deformación Hipocampal en Esquizofrenia



Styner M, et al. Boundary and medial shape analysis of the hippocampus in schizophrenia. In: Gooz G, et al, eds. Lecture Notes in Computer Science. 2003:464-471. PFDL02008

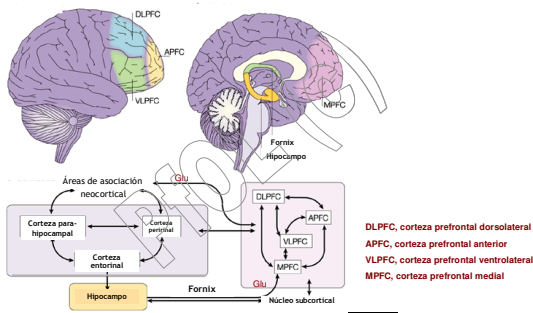
Alteraciones Cognoscitivas en Esquizofrenia Pueden Deberse a Reducción en la Proteínas Hipocampales (Complexinas)



Sawada K, et al. Arch Gen Psychiatry. 2005;62:263-272

PFDL02008

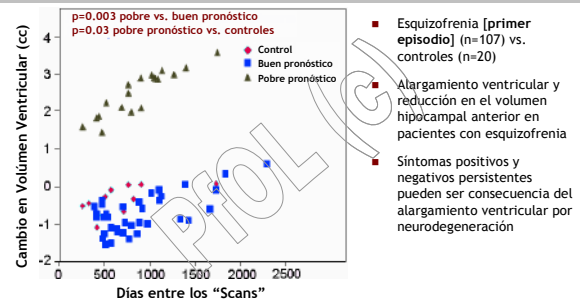
Conexiones Entre el Hipocampo y la Corteza Prefrontal. Bases Neurobiológicas de las Funciones Cognoscitivas



Simons & Spiers. Nature Reviews Neuroscience 2003;4:537-548

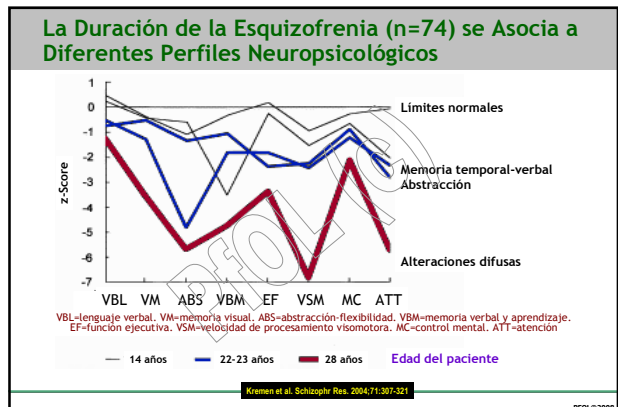
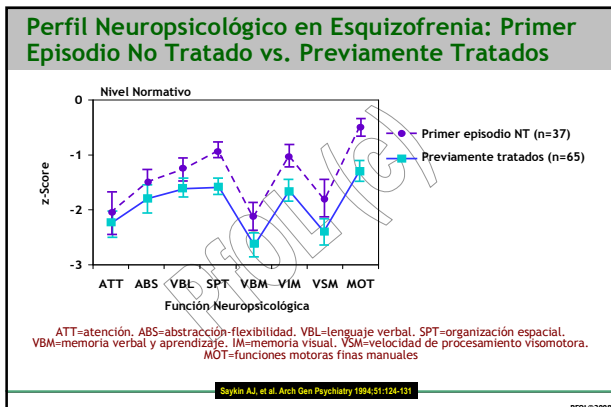
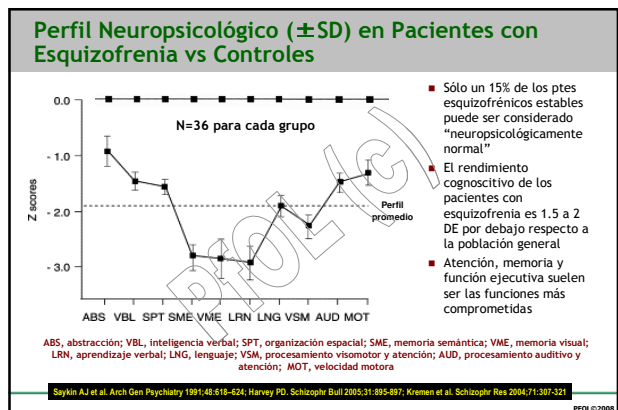
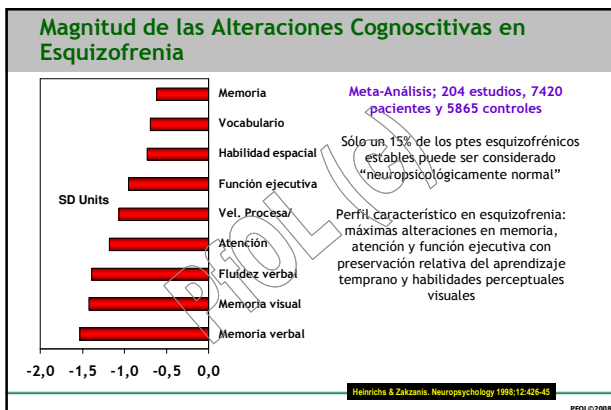
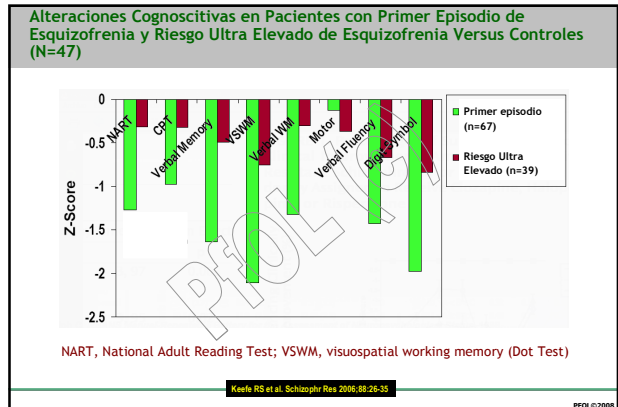
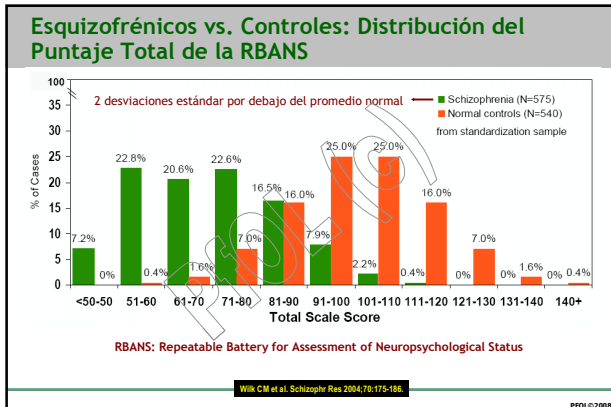
PFDL02008

El Deterioro Neuroanatómico se Asocia a la Progresión Clínica

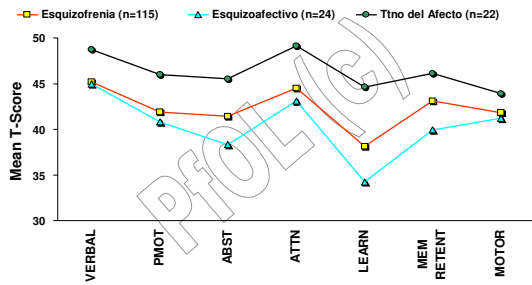


Leberman J et al. Biol Psychiatry 2001;49:487-499

PFDL02008



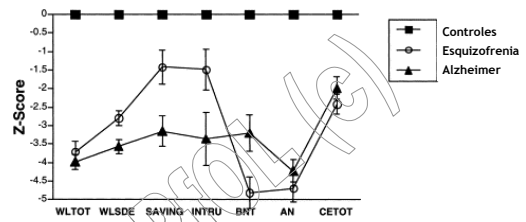
Los Perfiles de Alteraciones Neurocognoscitivas son Similares en Esquizoafectivos y Esquizofrénicos



From Evans et al. (1999)

PFOL02008

Funcionamiento Neuropsicológico en Pacientes Geriátricos con Alzheimer o Esquizofrenia

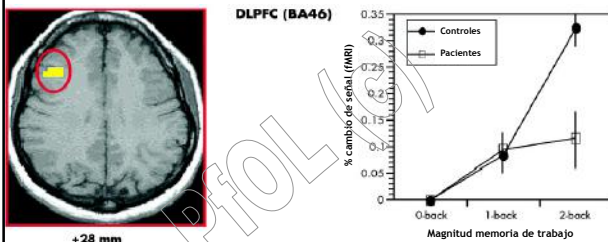


Bateria neuropsicológica CERAD: WLTOT=word list recall total number correct trials 1-3, WLSDE=total number correct on word list short delay, SAVING=total words on delayed recall divided by number of words on word list trial 3, INTRU=total number of intrusions on word list trials 1-3, BNT=Boston Naming Test (disfasia), AN=total word count on Animal Naming, CETOT=drawing praxis.

Mc Bride et al. Schizophrenia Res 2002;55:217-227

PFOL02008

Memoria de Trabajo en Pacientes con Esquizofrenia vs. Controles

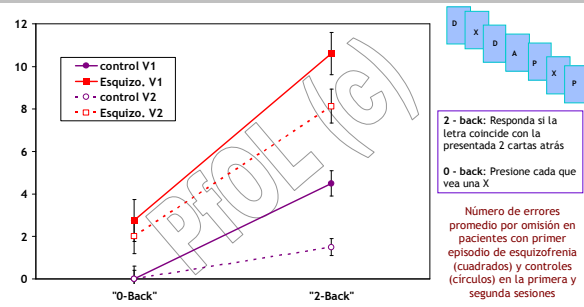


En tareas para evaluar memoria de trabajo tanto los controles como los pacientes con esquizofrenia exhiben un incremento en la actividad de regiones frontales inferiores. Sin embargo, los pacientes con esquizofrenia no muestran el incremento en la actividad de la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) observado en controles

Barch DM, et al. Arch Gen Psychiatry 2001;58:280-188

PFOL02008

Errores "N-back" en Pacientes con Esquizofrenia vs. Controles

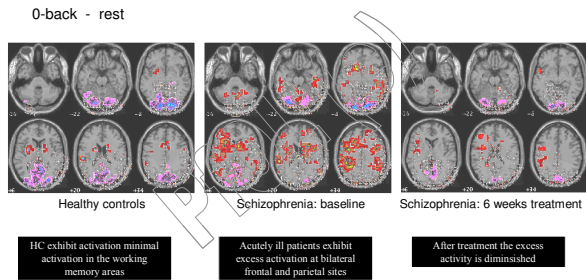


2 - back: Responda si la letra coincide con la presentada 2 cartas atrás
 0 - back: Presione cada que vea una X
 Número de errores promedio por omisión en pacientes con primer episodio de esquizofrenia (cuadrados) y controles (círculos) en la primera y segunda sesiones

Méndez A et al. Br J Psychiatry 2004;185:205-214

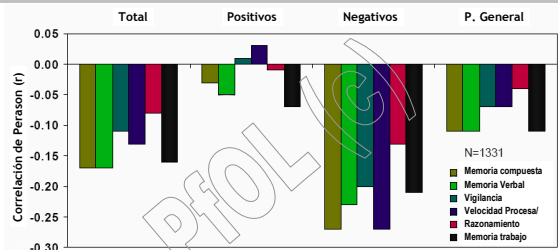
PFOL02008

fMRI study of N-back in schizophrenia: healthy controls; patients at baseline & after treatment



PFOL02008

Correlaciones Entre Síntomas (PANSS) y 5 Dominios Neurocognoscitivos (Estudio CATIE)

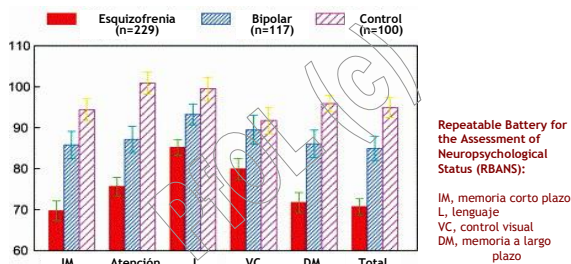


Síntomas negativos y cognoscitivos: 2 expresiones fenotípicas con el mismo sustrato cerebral? o expresiones complementarias del mismo proceso patológico?

Keele RSE et al. Neuropsychopharmacology 2006;31:2033-2046

PFOL02008

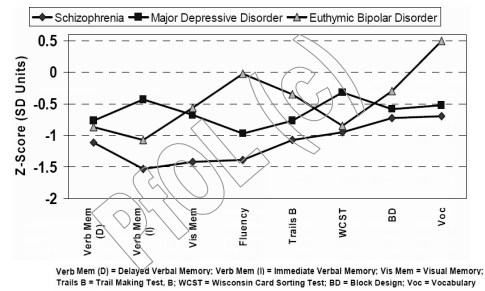
Funcionamiento Cognoscitivo en Pacientes con Esquizofrenia y Trastorno Bipolar



Dickerson et al. Psychiatry Res 2004;129:45-53

PFOL02008

Meta-análisis. Perfiles Neuropsicológicos en Depresión Bipolar, Esquizofrenia y Bipolares Eutímicos



Buchanan et al. 2005

PFOL02008

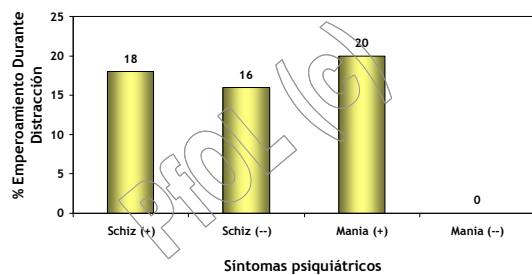
Alteraciones Neuropsicológicas en Pacientes con Trastorno Bipolar II

	Bipolar I (n=30)	Bipolar II (n=33)	Control (n=35)	MANCOVA	P
	Mean (s.d.)	Mean (s.d.)	Mean (s.d.)	F _{max}	
Frontal executive function:					
WCST					
Perseverative errors	14.5 (13.3)	16.0 (14.9)	8.6 (9.7)	2.90	0.06
SCWT					
Interference	0.9 (6.8)	1.4 (9.2)	4.7 (7.6)	4.95	0.002
Attention/concentration and mental tracking:					
*Scales (Range)					
Digit forward	5.6 (1.0)	5.4 (1.3)	6.4 (1.3)	5.30	0.005
Digit backward	4.1 (1.0)	4.3 (0.9)	3.6 (1.1)	6.90	0.002
Trail					
Trail A	47.8 (17.1)	40.8 (14.4)	30.1 (11.5)	6.78	0.001
Trail B	100.5 (12.5)	99.0 (5.7)	74.4 (37.1)	7.85	0.06
Verbal fluency and memory:					
CVLT					
Learn (s.d.)	44.3 (11.9)	48.2 (10.9)	53.5 (9.5)	5.81	0.004
Free short-recall	8.3 (3.7)	10.4 (2.9)	11.3 (3.3)	4.83	0.010
Guid short-recall	10.5 (2.9)	11.8 (2.1)	12.6 (2.3)	8.48	<0.001
Free delay-recall	8.8 (2.9)	10.7 (2.9)	12.4 (3.8)	7.60	0.001
Guid delay-recall	10.3 (1.3)	11.5 (2.3)	11.8 (2.5)	9.89	<0.001
Recognition	13.5 (2.3)	14.4 (1.9)	15 (1.2)	7.95	0.001

Torrent C et al. Br J Psychiatry 2006; 189:254-259

PFOL02008

Distraibilidad y Estado Clínico en Esquizofrenia y Trastorno Bipolar



Harvey PD, et al. Schizophr Bull 1990;16:147-158

PFOL02008

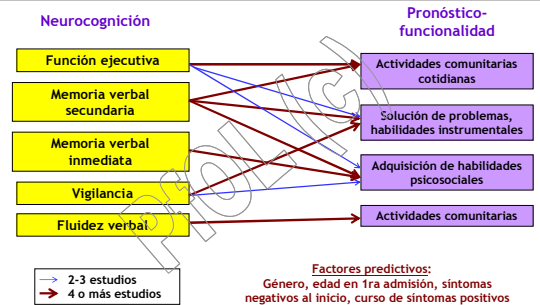
Alteraciones Funcionales en Esquizofrenia

- Sólo 10% de los pacientes con esquizofrenia tienen trabajo de tiempo completo en países industrializados
- Menos del 10% de los pacientes masculinos con esquizofrenia tienen un hijo
- Los pobres patrones de autocuidado se reflejan en las altas tasas de comorbilidad médica
- La capacidad de vivir independiente es poco común en pacientes con esquizofrenia

Harvey PD, Keefe RSE. CNS Spectrums 1997;2:1-11

PFOL02008

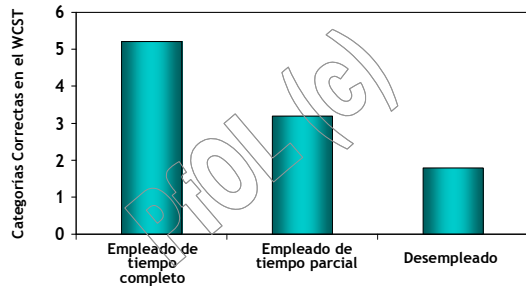
Neurocognición y Pronóstico en Esquizofrenia



Goldberg & Green. Neuropsychopharmacology. The 5th Generation of Progress; Harvey et al. Am J Geriatr Psychiatry 2003; 11:510-519

PFOL02008

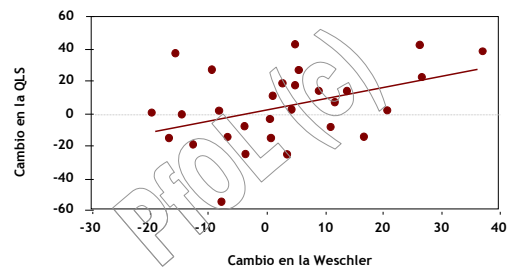
Función Ejecutiva y Nivel de Empleo en Esquizofrenia



McGurk SR, Meltzer HY. Schizophr Res 2000;45:175-184

PFOL02008

Cambio en la Calidad de Vida se Correlaciona con el de Memoria en Pacientes con Esquizofrenia



Buchanan RW, et al. Biol Psychiatry 1994;36:717-725

PFOL02008

Los Pacientes con Esquizofrenia Exhiben un Pobre Desempeño en Pruebas de Teoría de la Mente (ToM)

- ToM = habilidad para atribuir estados mentales a otros (actividad cortical prefrontal).
- ToM = es parte de la cognición social:
 1. percepción de sí mismo y otros
 2. conocimiento de las situaciones sociales
 3. conocimiento de las reglas que describen los comportamientos apropiados en esas situaciones.
- ToM se evalúa con pruebas de:
 1. creencias de primer orden (p.ej. secuencia de dibujos que describen "intencionalidad")
 2. creencias falsas de segundo orden (historias que miden la habilidad de entender los estados mentales de otros)
 3. Comprensión de las diferencias entre historias controles y falsas y de su impacto emocional.

Savina I, Beninger RJ. Schizophr Res 2007;94:128-139; Corcoran R et al. Schizophr Res 1995;17:5-13

PFOL02008

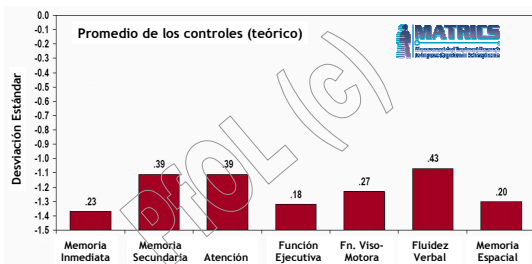
Tratamiento Farmacológico de las Alteraciones Cognoscitivas en Esquizofrenia

- El uso de ASG se considera hoy en día como la intervención más apropiada (si bien de eficacia moderada) por los efectos sobre el sistema colinérgico, glutamatérgico, dopaminérgico y serotoninérgico y sus propiedades neuroprotectoras^{1,2}
- El uso de la polifarmacia puede comprometer los beneficios cognoscitivos de los ASG³
- La adición de inhibidores de las colinesteras no produce efectos adicionales⁴
- Medicamentos glutamatérgicos (D-cicloserina⁵, Amantadina⁶, Modafinil⁷), pro-serotoninérgicos (Tandospirona⁸, Antagonista 5-HT_{2A}⁹) o nicotinérgicos (Nicotina nasal¹⁰, Agonista α_{7-nic} ¹¹, Cotinina¹²) podrían ser de utilidad pero los resultados no son consistentes.

1. Woodward ND. Schizophr Res 2007;89:211-224; 2. Harvey PD. J Clin Psychiatry 2006;67:e13; 3. Hori H et al. Schizophr Res 2006;86:138-146; 4. Chouinard S et al. Clin Neuropharmacol 2007;38:169-182; 5. Duncan EJ et al. Schizophr Res 2004;71:239-248; 6. Silver H et al. Int Clin Psychopharmacol 2005;20:318-325; 7. Mittleberg MA & Geler CS. Neuropharmacology 2007 In press; 8. Sanyal T et al. Schizophr Res 2007;82:153-160; 9. Rits W et al. Eur J Pharmacol 2006;533:106-116; 10. Smith RC et al. Neuropharmacology 2006;51:637-643; 11. Olincy A et al. Arch Gen Psychiatry 2006;63:639-638; 12. Terry AV Jr, et al. CNS Drug Rev 2005;11:229-252

PFOL02008

Magnitud de Mejoría Promedio en Función Cognoscitiva con Antipsicóticos de Segunda Generación

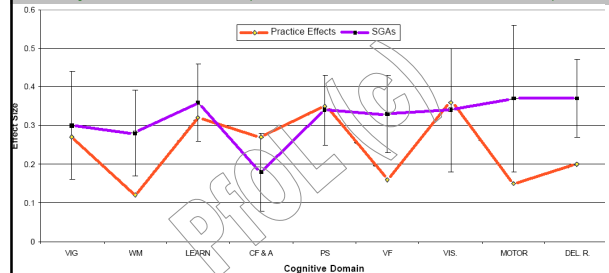


PERO...

Harvey PD & Keefe RS. Am J Psychiatry 2001;158:176-184

PFOL02008

Cambio en Funcionamiento Cognoscitivo con ASG en Comparación a APG (Meta-análisis de 12 Estudios)

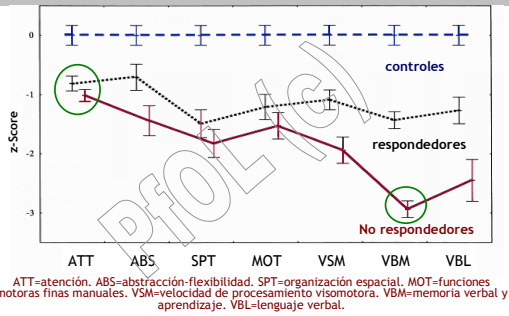


Abbreviations: VIG=Vigilance, WM=Working Memory, LEARN=Learning, CF & A=Cognitive Flexibility & Abstraction, PS=Processing Speed, VF=Verbal Fluency, VIS=Visuospatial Skills, MOTOR=Motor Skills, DEL. R.=Delayed Recall

Woodward ND, 2003 (Thesis)

PFOL02008

El Perfil Neuropsicológico Depende del Nivel de Respuesta a los Antipsicóticos...



Joober R et al. Schizophr Res 2002;53:229-238

PFOL02008

fMRI con el Test "N-back" (Memoria de Trabajo) en Pacientes con Esquizofrenia y Controles al Inicio y Luego de Tratamiento con ASG

2-back - 0 back

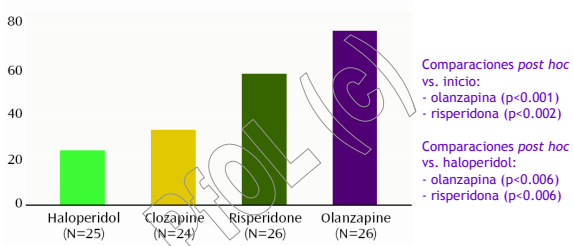


- Pobre actividad en corteza prefrontal dorsolateral izquierda, tálamo izquierdo y cerebelo derecho representan un marcador de rasgo potencialmente estable en esquizofrenia.
- Anormalidades en la corteza prefrontal dorsolateral derecha, tálamo derecho, cerebelo izquierdo y cíngulo se normalizan y representan un marcador de estado.

Mendrek A et al. Br J Psychiatry 2004;185:205-214

PFOL02008

Porcentaje de Pacientes con Esquizofrenia Resistente al Tratamiento que Experimentan al Menos Media Desviación Estándar en el Puntaje Neurocognoscitivo Global*

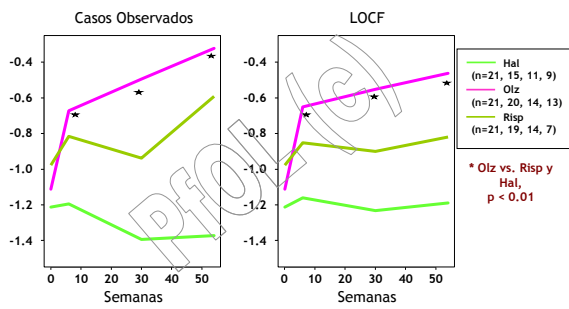


* El puntaje neurocognoscitivo global se obtuvo de la evaluación de las siguientes funciones neuropsicológicas: 1. organización ejecutiva y perceptual general; 2. memoria y aprendizaje verbal declarativo; 3. atención y velocidad de procesamiento; 4. funcionamiento motor simple

Bilder RM, et al. Am J Psychiatry 2002; 159:1010-1023

PFOL02008

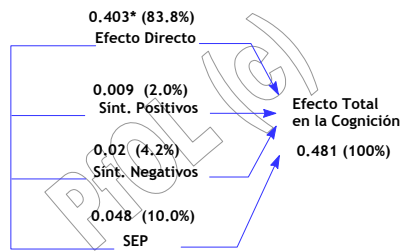
Olanzapina Vs. Risperidona Vs. Haloperidol en Esquizofrenia. Impacto en Cognición a lo largo de 52 Semanas



Purdón et al. Arch Gen Psychiatry, 2000

PFOL02008

Análisis del Efecto - Olanzapina vs. Risperidona en Funcionamiento Cognoscitivo en Esquizofrenia

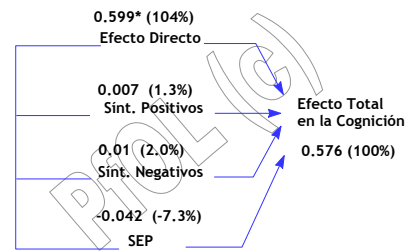


* p = 0.05

Purdón et al. Arch Gen Psychiatry, 2000

PFOL02008

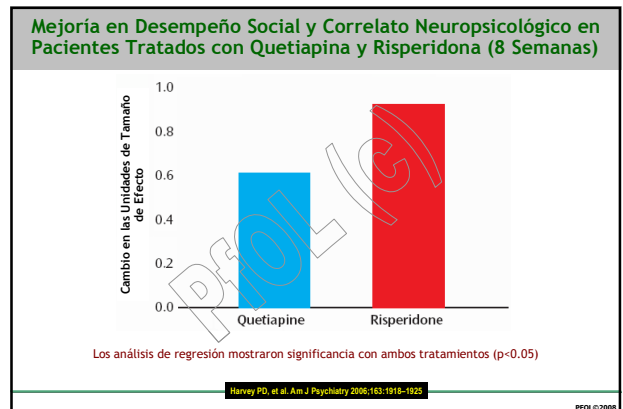
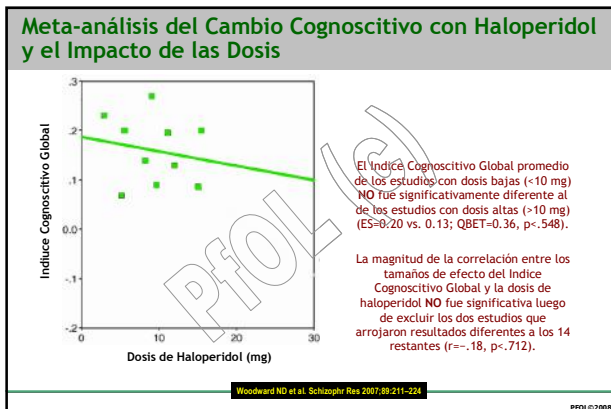
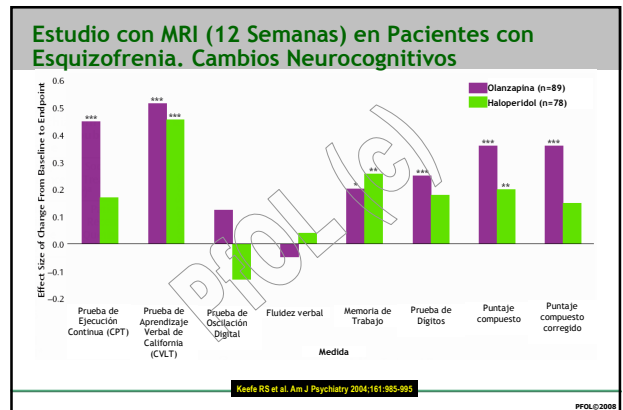
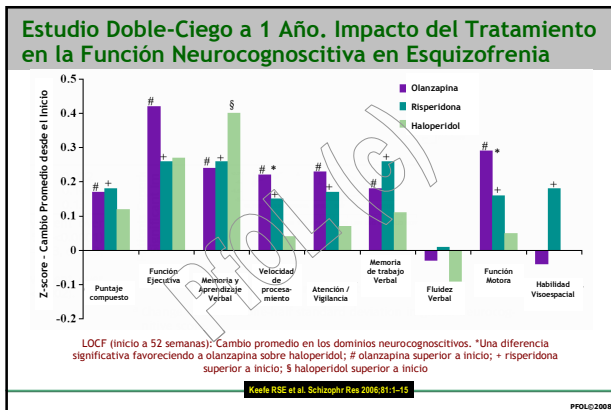
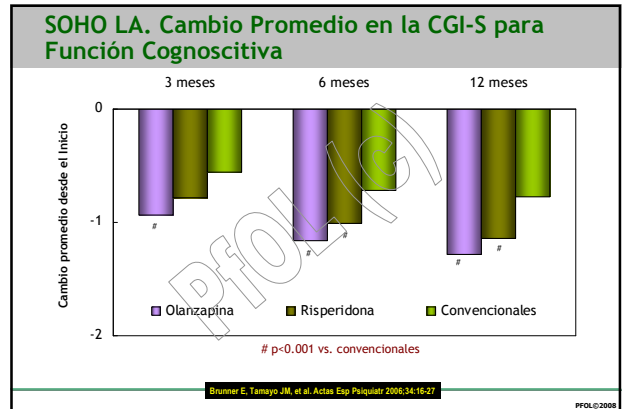
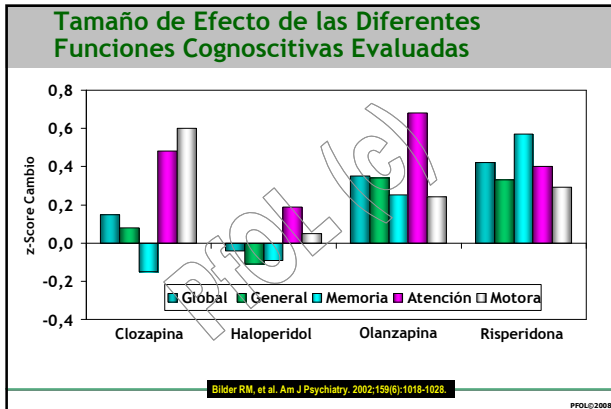
Análisis del Efecto - Olanzapina vs. Haloperidol en Funcionamiento Cognoscitivo en Esquizofrenia



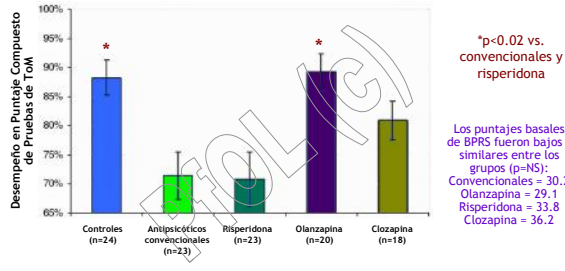
* p = 0.007

Purdón et al. Arch Gen Psychiatry, 2000

PFOL02008



Puntaje Compuesto Promedio en las Pruebas de Teoría de la Mente (ToM) en Pacientes con Esquizofrenia



*p<0.02 vs. convencionales y risperidona

Los puntajes basales de BPRS fueron bajos y similares entre los grupos (p=NS):
 Convencionales = 30.2
 Olanzapina = 29.1
 Risperidona = 33.8
 Clozapina = 36.2

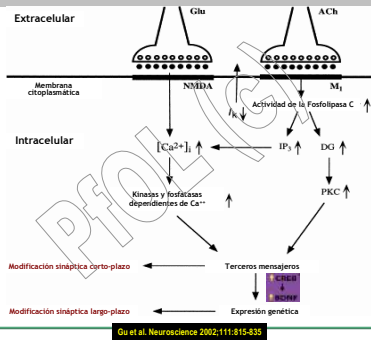
ToM = habilidad para atribuir estados mentales a otros (actividad cortical prefrontal). Es parte de la cognición social

Savina I, Beninger RJ. Schizophr Res 2007;94:128-138

PFOL02008

Posibles Correlatos Neurobiológicos con las Diferencias Cognoscitivas Observadas Entre los Antipsicóticos de Segunda Generación y los de Primera Generación

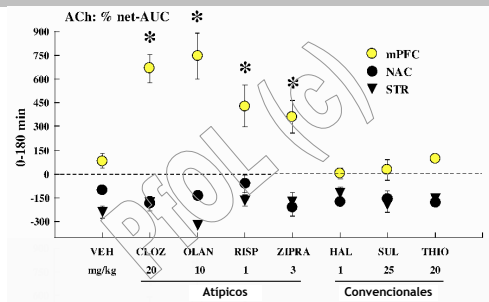
Función de los Estímulos Glutamatérgicos y Colinérgicos en la Plasticidad Cortical



Gu et al. Neuroscience 2002;111:815-835

PFOL02008

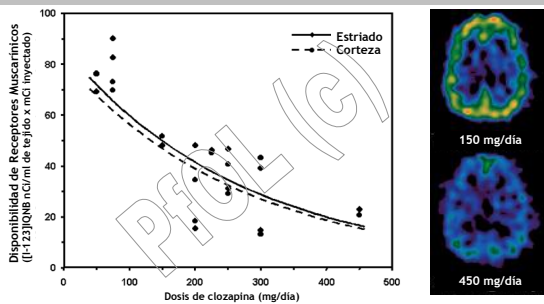
Efecto In Vivo en los Niveles de ACh en CPF de Ratas con Diferentes Antipsicóticos



Kennedy JS, et al. Int J Geriatr Psychiatry 2001;16(suppl 1):S24-S32; Terao et al. Mol Psychiatry 2006;11:619-621; LIZ et al. Neuropsychopharmacology 2005;30:1886-1895

PFOL02008

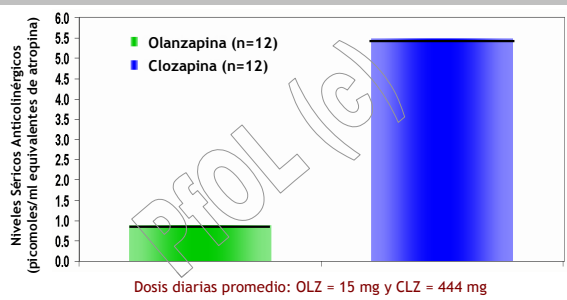
Relación Entre Dosis Diarias de Clozapina (mg/día) y Disponibilidad de Receptores Muscarínicos



Raedler et al. Neuropsychopharmacology 2003;28:1521-1527

PFOL02008

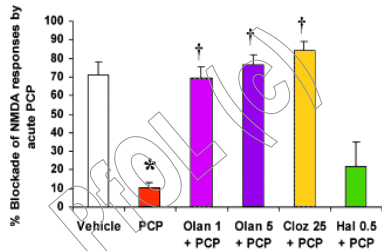
Desplazamiento Competitivo de un Antagonista de Receptores Muscarínicos. Olanzapina vs. Clozapina



Chengappa KH et al. J Clin Psychopharmacol 2000;20:311-315

PFOL02008

El Bloqueo de la Estimulación de Receptores NMDA en CPF por PCP es Revertido por Algunos ASG vs. Haloperidol



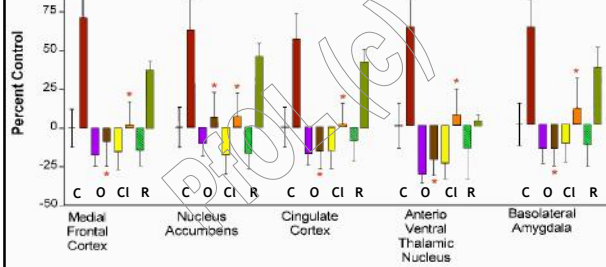
* Significativamente diferente respecto al vehículo. † Significativamente diferente respecto al grupo tratado con PCP por 7 días.

Ninan et al. *Neuropharmacology* 2003;44:462-472

PFOL02008

Efectos de Clozapina, Risperidona y Olanzapina en las Alteraciones Inducidas por Ketamina

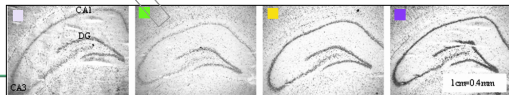
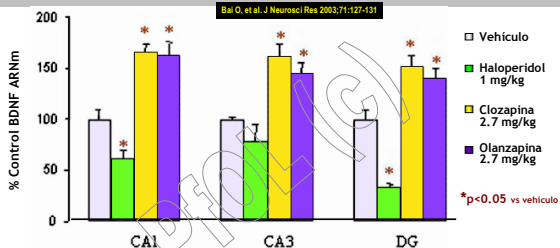
Estos datos sugieren que la acción antagonista D2 y 5HT2A no es suficiente para explicar las propiedades farmacológicas de los ASG sobre el sistema glutamatérgico



Duncan GE et al. *JPEI* 2000;233:8-14

PFOL02008

Expresión de RNAm de BDNF en Hipocampo de Rata tras Administración de Olanzapina, Clozapina y Haloperidol por 28 Días

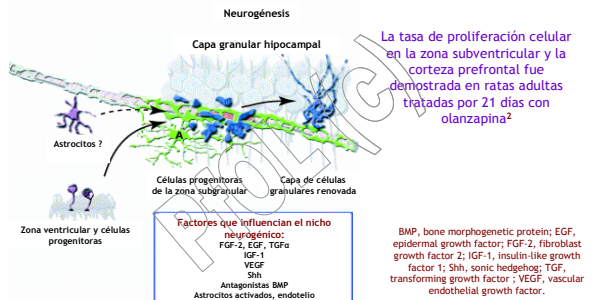


Bai O, et al. *J Neurosci Res* 2003;71:127-131

*p<0.05 vs vehiculo

PFOL02008

Neurogénesis del SNC del Adulto. Efecto GABA Dependiente¹



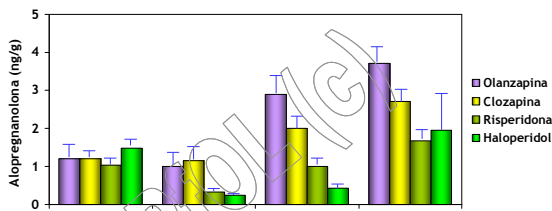
La tasa de proliferación celular en la zona subventricular y la corteza prefrontal fue demostrada en ratas adultas tratadas por 21 días con olanzapina²

BMP, bone morphogenetic protein; EGF, epidermal growth factor; FGF-2, fibroblast growth factor 2; IGF-1, insulin-like growth factor 1; Shh, sonic hedgehog; TGF, transforming growth factor; VEGF, vascular endothelial growth factor.

1. Horner & Palmer. *TINS* 2003;26:597-603; 2. Green W et al. *Brain Res* 2006;1070:242-245

PFOL02008

Olanzapina y Clozapina Incrementan los Niveles Corticales Cerebrales de Alopregnanolona¹

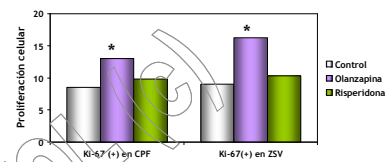
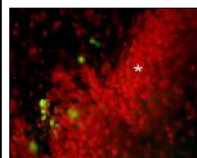


Olanzapina - Dosis 1: 2.5 mg/kg; Dosis 2: 5 mg/kg; Dosis 3: 10 mg/kg
Clozapina - Dosis 1: 5 mg/kg; Dosis 2: 10 mg/kg; Dosis 3: 20 mg/kg
Risperidona - Dosis 1: 0.1 mg/kg; Dosis 2: 0.5 mg/kg; Dosis 3: 1.0 mg/kg
Haloperidol - Dosis 1: 0.1 mg/kg; Dosis 2: 0.5 mg/kg; Dosis 3: 1.0 mg/kg

Manz GE et al. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1-12

PFOL02008

Neurogénesis en la Zona Subventricular y Corteza Prefrontal de Ratas (Día 21)



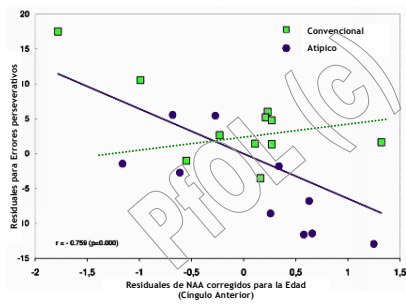
Sección del giro dentado (asterisco) teñida con propidium iodide (rojo) para mostrar los núcleos y las células positivas a Ki-67 en la zona subgranular (verde).

En la corteza prefrontal de ratas no se observó un cambio significativo en el número de células positivas a Ki-67 con risperidona en comparaciones con los controles. En contraste, hubo un incremento del 44% (*p<0.05) en el número de células positivas a Ki-67 con olanzapina.

Green W et al. *BRAIN RESEARCH* 2006;1070:242-245

PFOL02008

Los Niveles de N-acetilaspártato (NAA) se Correlacionan con los Errores de Perseveración del WCST



NAA es la fuente de grupos acetilo en la síntesis de lípidos y es un marcador de la integridad neuronal.

Prueba de Clasificación de Cartas de Winsconsin (WCST) evalúa función ejecutiva

Blaus DF, et al. Eur Neuropsychopharmacol 2002;12:145-152

PFOL02008

Conclusiones Respecto a la Función Cognoscitiva en Esquizofrenia

- En muchos casos de esquizofrenia se observan alteraciones cognoscitivas relativamente persistentes
- El desempeño cognoscitivo está correlacionado con el nivel de funcionamiento
- En algunos casos es posible lograr una mejoría significativa en el desempeño cognoscitivo
- Los ASG parecen ser superiores a los APG excepto en el impacto sobre memoria y aprendizaje verbal
- Existen diferencias entre algunos ASG

PFOL02008