

Neuroprotección: Una Estrategia Terapéutica para Prevenir el Deterioro Asociado a Esquizofrenia y Trastorno Bipolar

Jorge M Tamayo, MD, BMSS

Las Trastornos Psiquiátricos Severos Dependen de Alteraciones en las Proteínas Sinápticas

"The computing capabilities of the human brain may lie not so much in its neuronal network, as in the complex calculations that its synapses perform. "Vertebrate synapses have about 1,000 different proteins, assembled into 13 molecular machines, one of which is built from 183 different proteins. These synapses are not standard throughout the brain; each region uses different combinations of the 1,000 proteins to fashion its own custom-made synapses. Each synapse can make sophisticated calculations based on messages reaching it from other neurons. The human brain has about 100 billion neurons, interconnected at 100 trillion synapses. The roots of several mental disorders lie in defects in the synaptic proteins, more than 50 of which have been linked to diseases like schizophrenia"

— Seth Grant PhD, Sanger Institute, England

Consecuencias Devastadoras de la Esquizofrenia

Dos años después del primer diagnóstico de esquizofrenia:

- 40% de los pacientes permanecen enfermos
- 46% experimentan una remisión apenas parcial
- Sólo el 13% de los pacientes logra la remisión completa
- 10-15% se encuentra en las cárceles
- 10-15% está sin hogar
- Hasta un 10% comete suicidio

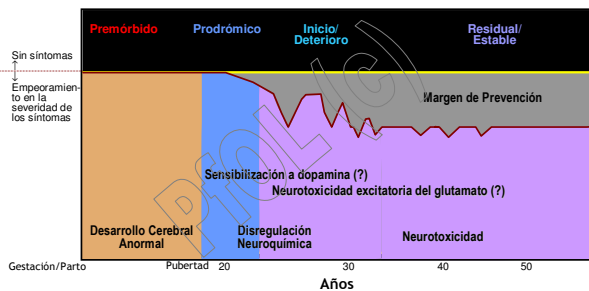
Bromet EJ, et al. Biol Psychiatry 1999;46:371

Consecuencias Devastadoras del Trastorno Bipolar

- Enfermedad recurrente en más del 90% de los pacientes
- Los episodios recurrentes pueden llevar al deterioro progresivo en el funcionamiento
- La recuperación funcional a menudo se ve comprometida lográndose tan sólo la recuperación sintomática
- Los episodios depresivos bipolares se asocian a tasas considerables de mortalidad y morbilidad.

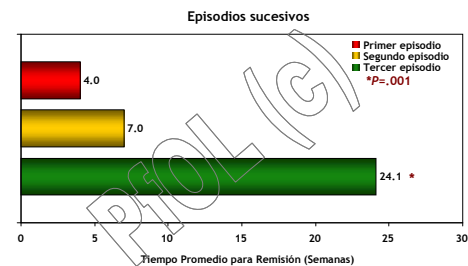
Dion G et al. Hosp and Community Psych 1988;39:652-657; Goodwin FK, Jamison KR: Manic Depressive Illness 1990; Keck PE Jr, et al. Am J Psych 1996;153:646-652

Progresión De La Enfermedad En Pacientes Esquizofrénicos Sin Tratamiento



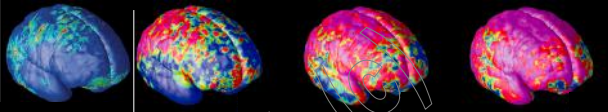
Lieberman et al. Neuropsychopharmacology 1996;14:135-215; Lieberman et al. Biological Psychiatry 2001; 50:884-997

Las Recurrencias Sucesivas Prolongan el Tiempo Para Remisión en Esquizofrenia



Lieberman JA, et al. Neuropsychopharmacology, 1996;14(3 suppl):135-215

Evidencia Directa del Deterioro Cortical en Esquizofrenia de Inicio Temprano



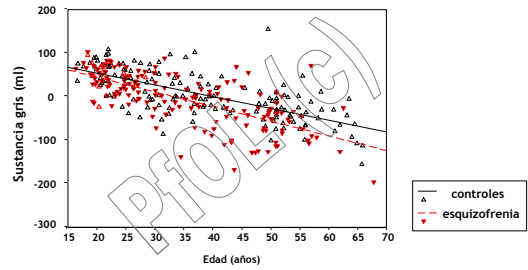
Normal (n=12) Primer diagnóstico (n=12) 2 años después 5 años después

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 ($P \leq 0.0002$).

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

PFOL02008

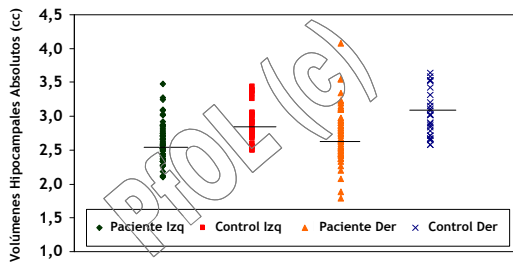
La Regresión del Volumen de la Sustancia Gris con la Edad en Esquizofrénicos y Controles Sanos



Hulshoff Pol, et al. Am J Psychiatry. 2002.

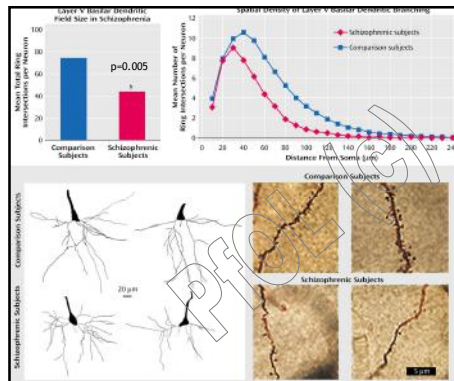
PFOL02008

Volumen Hipocampal en Pacientes con Esquizofrenia vs. Controles



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

PFOL02008



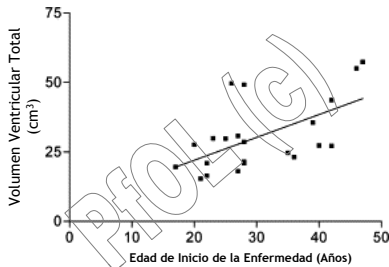
Densidad Dendrítica en CPFL en Esquizofrenia

El crecimiento anormal o la pérdida progresiva de dendritas contribuye a la reducción del neuropilo y la conectividad prefrontal en esquizofrenia

Black JE et al. Am J Psychiatry 2004;161:742-744

PFOL02008

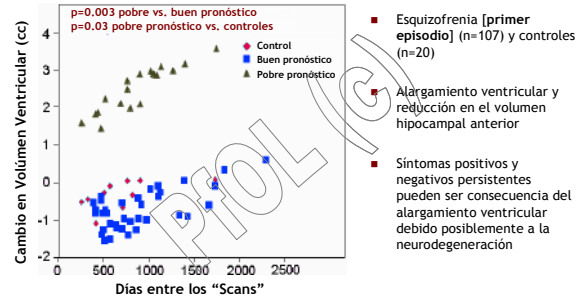
Alargamiento Progresivo del Volumen Ventricular en Esquizofrenia



Chance et al. Schizophr Res 2003;62:123-131

PFOL02008

El Deterioro Neuroanatómico se Asocia a la Progresión Clínica



- Esquizofrenia [primer episodio] (n=107) y controles (n=20)
- Alargamiento ventricular y reducción en el volumen hipocampal anterior
- Síntomas positivos y negativos persistentes pueden ser consecuencia del alargamiento ventricular debido posiblemente a la neurodegeneración

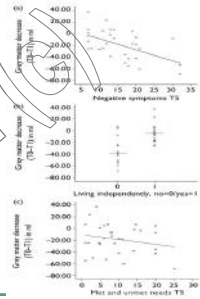
Lieberman J et al. Biol Psychiatry 2001;49:487-499

PFOL02008

Relationship of gray matter volume change at 1 year and clinical outcome at 5 years

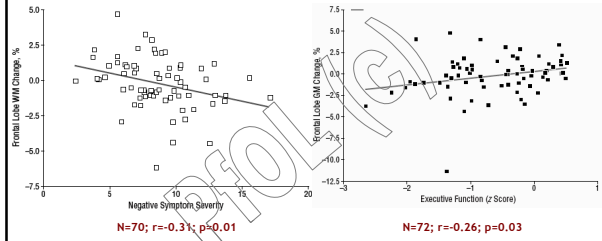
Loss of brain volume correlates with negative symptoms and level of functioning at 5 years

Cahn et al, Br J Psych 2006



PFOL02008

Cambios Cerebrales Estructurales Progresivos y Sintomatología en Esquizofrenia



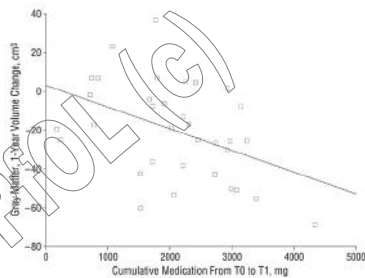
Ho B-C et al. Arch Gen Psychiatry 2003;60:585-594

PFOL02008

Change in gray matter volume and cumulative dosage of antipsychotic medication from baseline (T0) to 1 year after study inclusion (T1) in 34 patients with schizophrenia

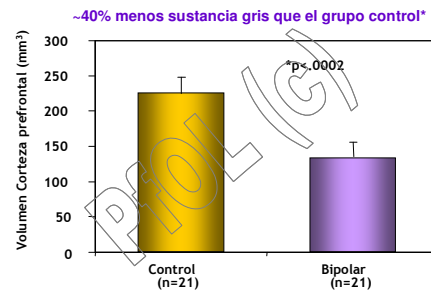
Loss of brain volume correlates with cumulative drug exposure

Cahn, W. et al. Arch Gen Psychiatry 2002;59:1002-1010.



PFOL02008

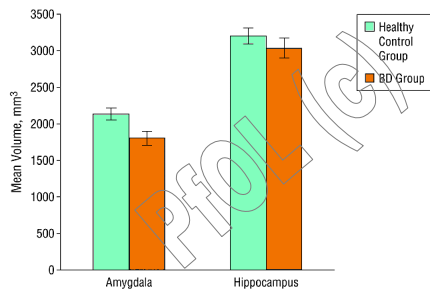
Pérdida Permanente de la Sustancia Gris en Pacientes Bipolares



Drevets WC, et al. Nature 1997;386(6627):824-827

PFOL02008

Volúmenes Hipocampales y Amigdalianos en Adolescentes y Adultos Con TB



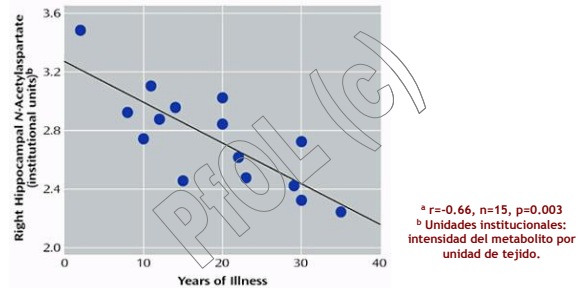
Trastorno bipolar (BD) (n = 36) y grupo control (n = 56).

El efecto del diagnóstico fue significativo en $P < .0001$, tanto para la amígdala como para el hipocampo.

Blumberg et al. Arch Gen Psychiatry 2003;60:1201-1208

PFOL02008

Correlación entre la Concentración de N-Acetil Aspartato en Hipocampo Derecho y la Duración del TB I

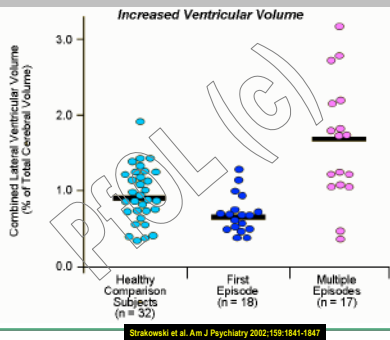


^a $r = -0.66$, $n = 15$, $p = 0.003$
^b Unidades institucionales: intensidad del metabolito por unidad de tejido.

Decker: Am J Psychiatry, Volume 160(5) May 2003:873-882

PFOL02008

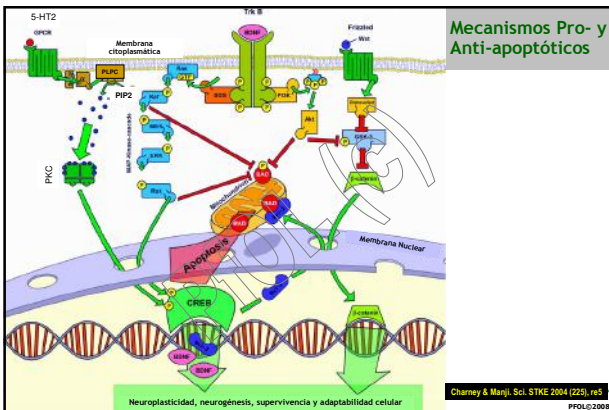
Cambios Estructurales en Trastorno Bipolar



PFOL02008

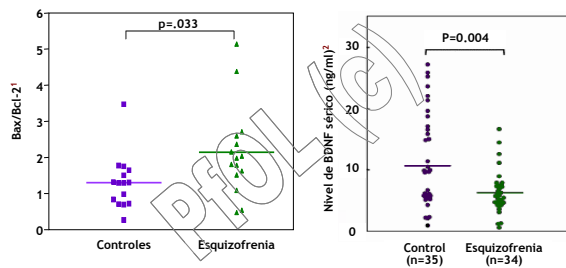
Manejo Farmacológico de la Esquizofrenia, Más Allá del Control de Síntomas → Neuroprotección

PFOL02008



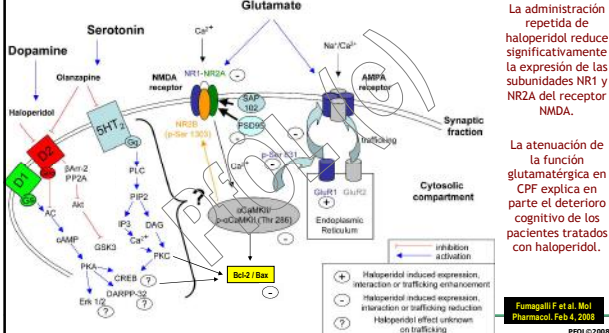
PFOL02008

Niveles Cerebrales de Proteínas Bax (Proapoptótica) y Bcl-2 (Antiapoptótica)¹ y Niveles de BDNF Sérico² en Pacientes con Esquizofrenia



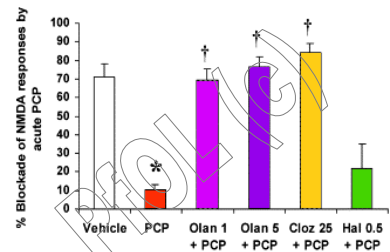
PFOL02008

Efectos de Haloperidol y Olanzapina en los Receptores Glutamatérgicos Ionotrópicos



PFOL02008

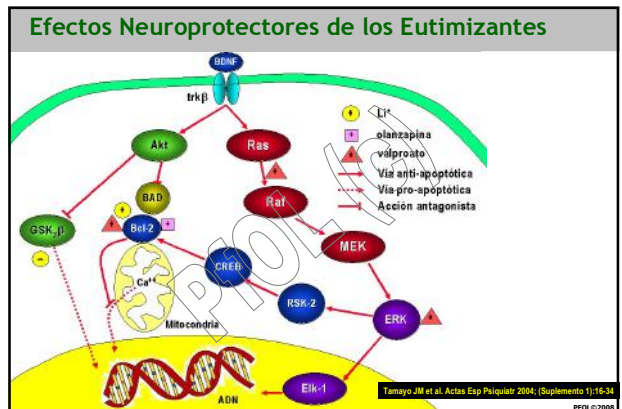
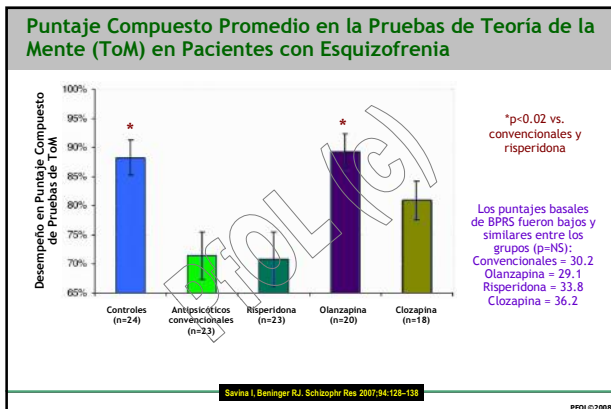
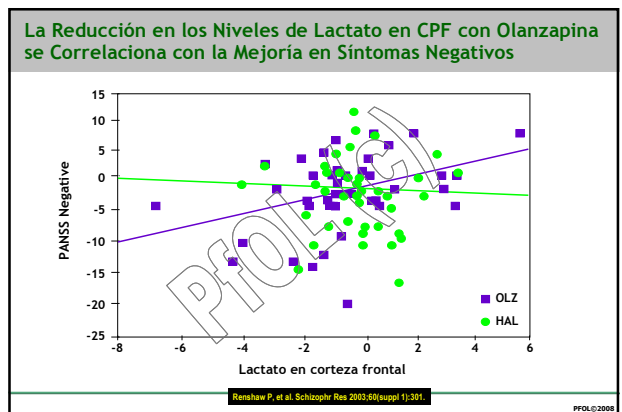
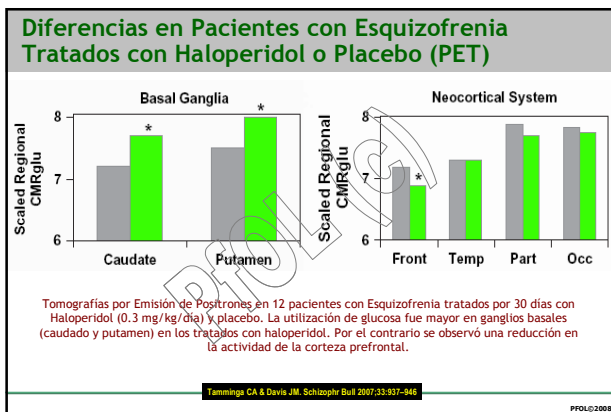
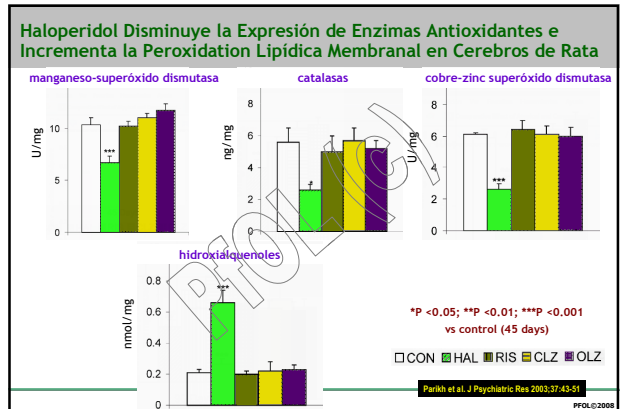
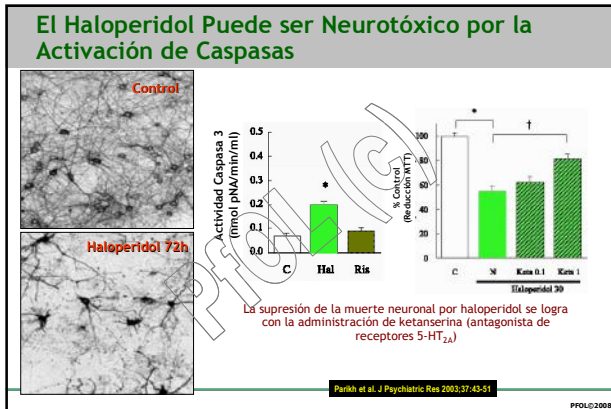
El Bloqueo de la Estimulación de Receptores NMDA en CPF por PCP es Revertido con ASG Más No con Haloperidol



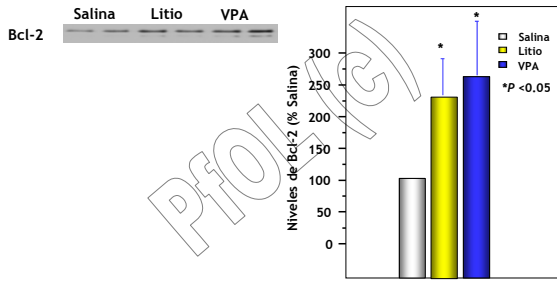
* Significativamente diferente respecto al vehículo. † Significativamente diferente respecto al grupo tratado con PCP por 7 días.

Ninan et al. Neuropharmacology 2003;44:482-472

PFOL02008



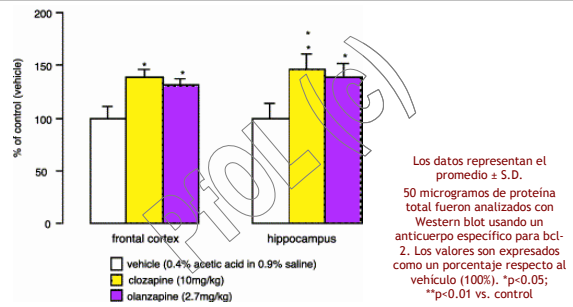
Efectos de la Administración Crónica de Litio y Valproato en los Niveles de Bcl-2 en Corteza Frontal



Gould TD et al. Mol Psychiatry 2004;9:734-755

PFOL02008

Olanzapina & Clozapina Incrementan la Expresión del Gen Bcl-2 gen en Neuronas de Rata



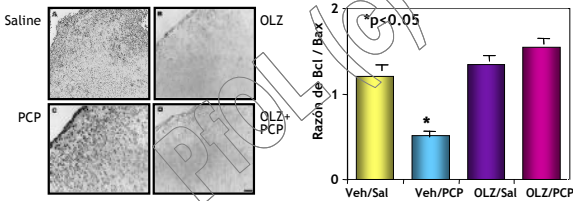
Los datos representan el promedio \pm S.D. 50 microgramos de proteína total fueron analizados con Western blot usando un anticuerpo específico para bcl-2. Los valores son expresados como un porcentaje respecto al vehículo (100%). * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ vs. control

Bin et al. Brain Res. 2004; 1010: 81-86

PFOL02008

La Olanzapina Exhibe Efectos Anti-Apoptóticos en CPF de Ratas

Neurodegeneración inducida por PCP y efecto protector de OLZ

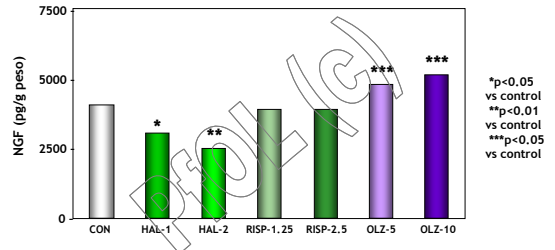


Wang C, et al. Neuroscience 2001; 107: 535-550

PFOL02008

Factor de Crecimiento Neuronal (NGF) en Esquizofrénicos Nunca Medicados con Primer Episodio Psicótico

Hipocampo - 45 días de tratamiento

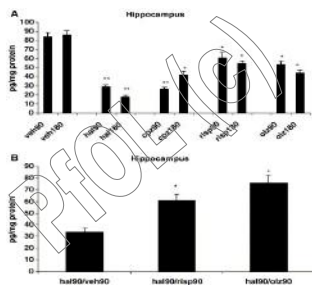


Niveles plasmáticos de NGF en sujetos normales, en pacientes nunca medicados con primer episodio psicótico (FEP) y en pacientes esquizofrénicos crónicos tratados con típicos (haloperidol 2 mg/kg/día), o atípicos (risperidona 2.5 mg/kg/día y olanzapina 10 mg/kg/día). *** $p < 0.001$ y ** $p < 0.05$ vs. normales; * $p < 0.05$ vs. nunca medicados; $p < 0.05$ vs. crónicos en típicos.

Parikh V, et al. Psychopharmacology 2004;172:365-374

PFOL02008

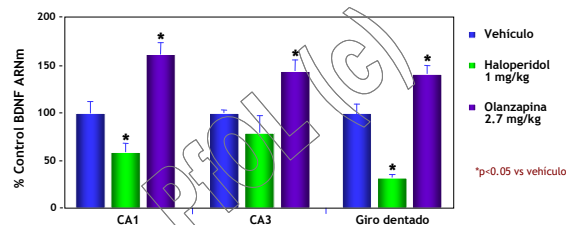
Effects of antipsychotics on rat brain nerve growth factor (NGF) protein levels



Pillai et al, Schiz Res 2006

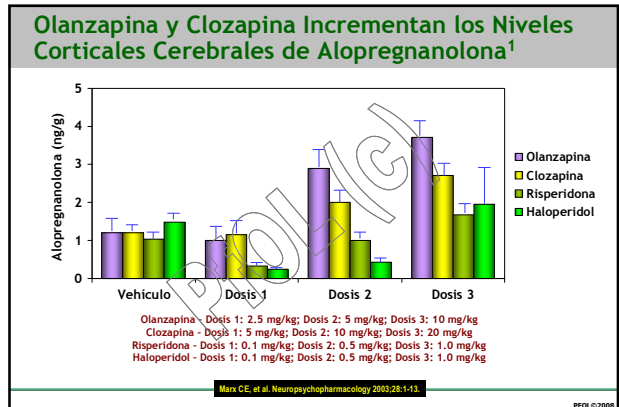
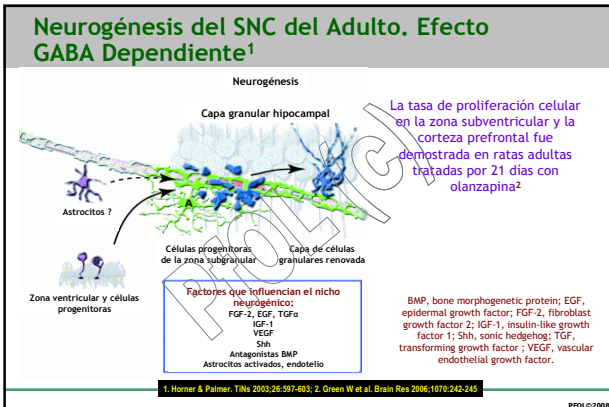
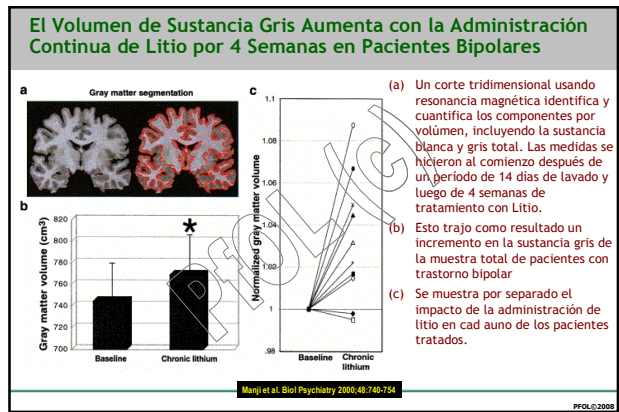
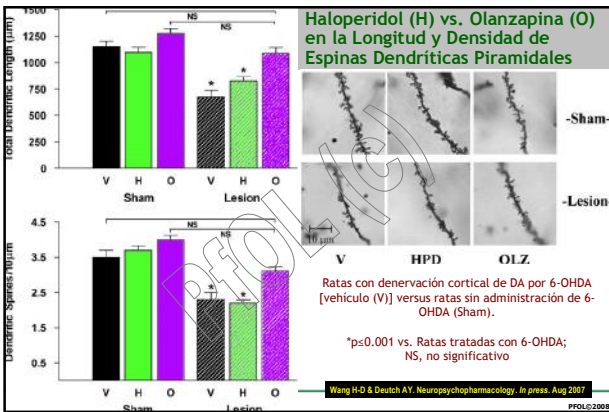
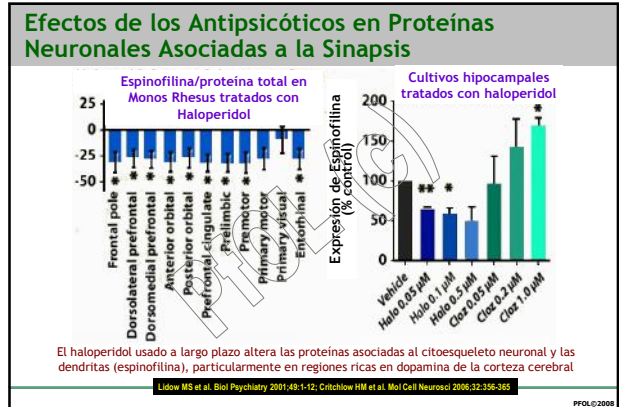
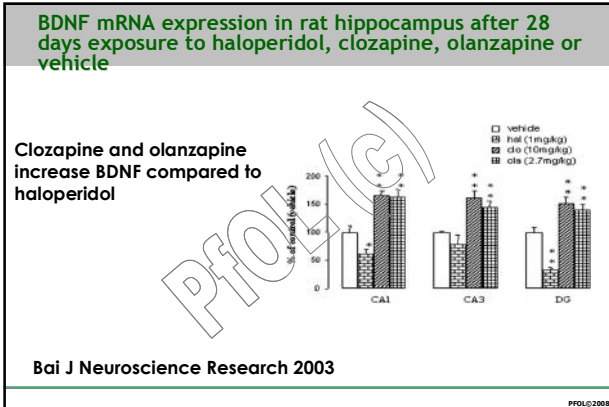
PFOL02008

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

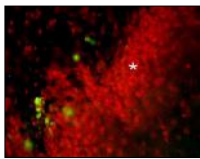


Bali O, et al. J Neurosci Res 2003;71:127-131

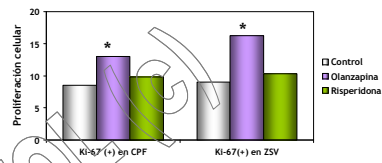
PFOL02008



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).

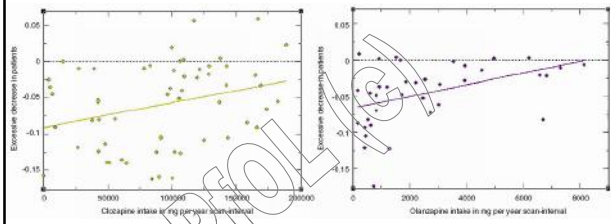


En la corteza prefrontal de ratas no se observó un cambio significativo en el número de células positivas a Ki-67 con risperidona en comparaciones con los controles. En contraste, hubo un incremento del 44% (* $p < 0.05$) en el número de células positivas a Ki-67 con olanzapina.

Green W, et al. BRAIN RESEARCH 2006;1076:242-245

PFOL02008

Ingesta Acumulada de Clozapina y Olanzapina en la Disminución de la Densidad en CPF (Esquizofrenia Vs. Controles) - 5 Años

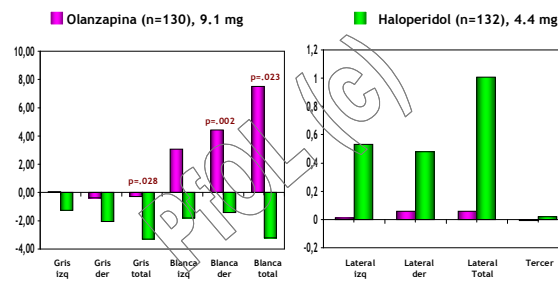


Las líneas de regresión indican que la ingesta acumulada de ambos medicamentos sobre la disminución excesiva en la densidad de la sustancia gris superior frontal en pacientes con esquizofrenia (n=96) tiende a asemejarse a la de los controles (n=113)

van Haren NEM et al. Neuropsychopharmacology 2007;32:2057-2066

PFOL02008

Estudio con MRI (12 Semanas) en Pacientes con Esquizofrenia (Primer Episodio Psicótico). Volúmenes Cortical y Ventricular

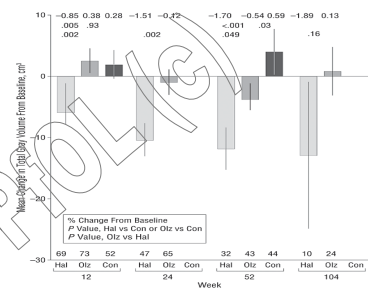


Adapted from Lieberman et al. Arch Gen Psychiatry 2005;62:361-370

PFOL02008

Mean changes in whole brain gray matter volume by treatment group (from baseline to weeks 12, 24, 52, and 104) and healthy control group (from baseline to weeks 12 and 52)

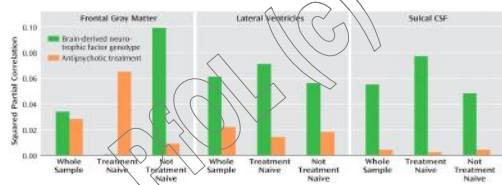
Whole brain gray matter volume decreased with haloperidol, not with olanzapine.



Lieberman, J. A. et al. Arch Gen Psychiatry 2005;62:361-370.

PFOL02008

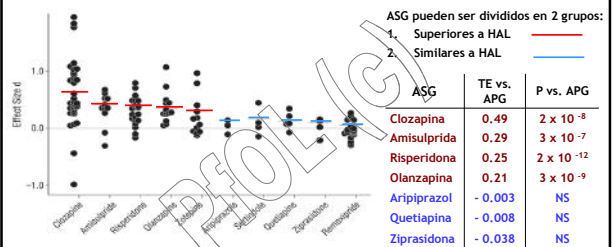
Brain Volume Change in First Episode Schizophrenia



Ho et al, Am J Psychiatry 2007

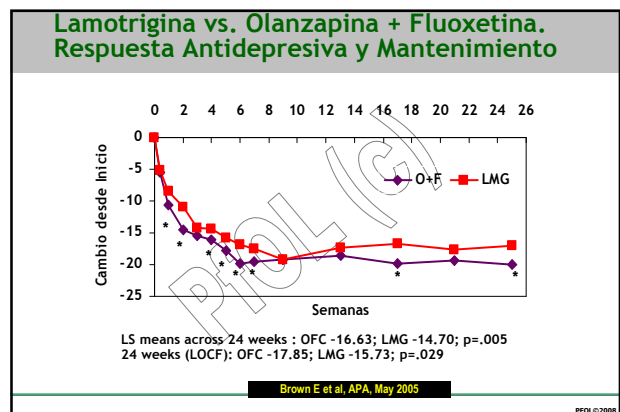
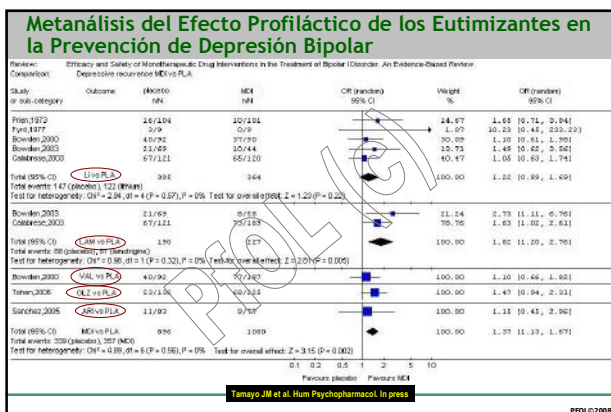
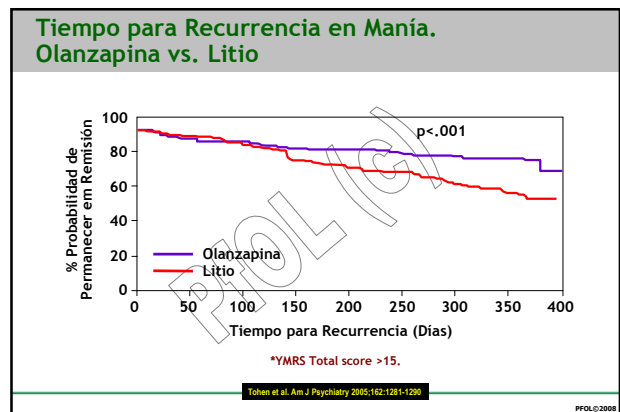
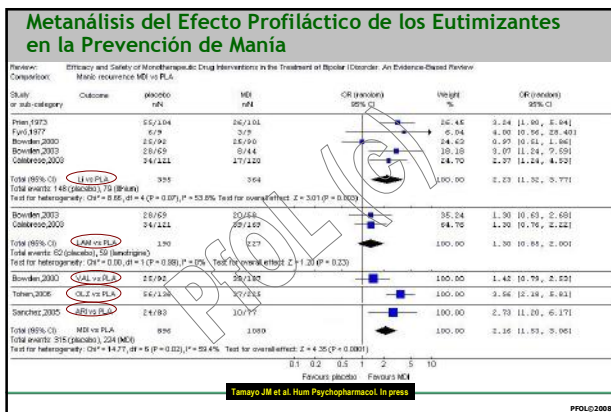
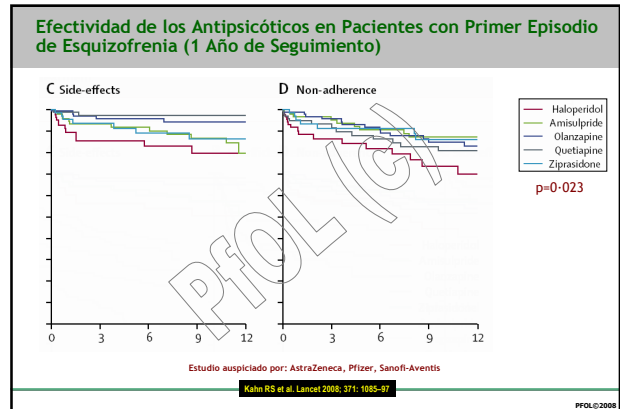
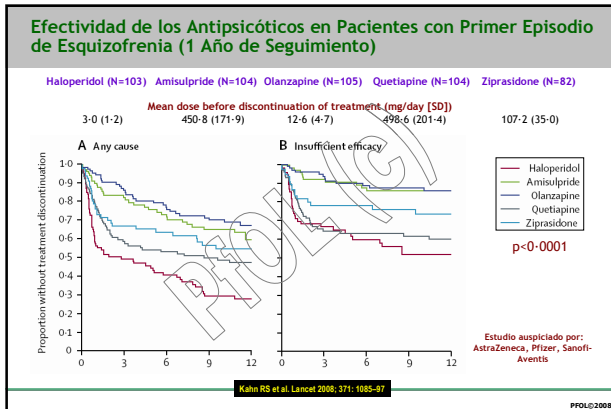
PFOL02008

Meta-Análisis sobre el Tamaño de Efecto de los ASG vs. APG en Esquizofrenia (Fase Aguda)



Davis J et al. Arch Gen Psychiatry 2003; 60 (6): 553-564

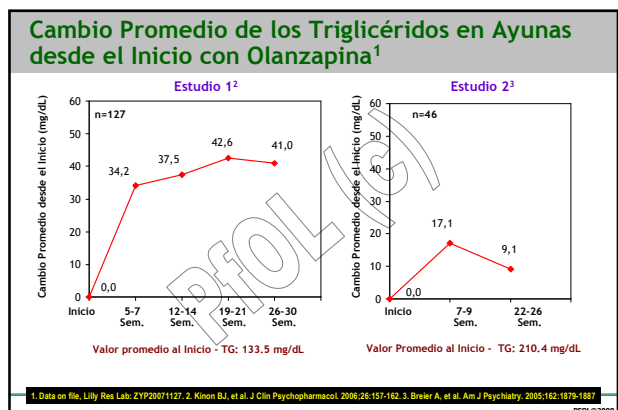
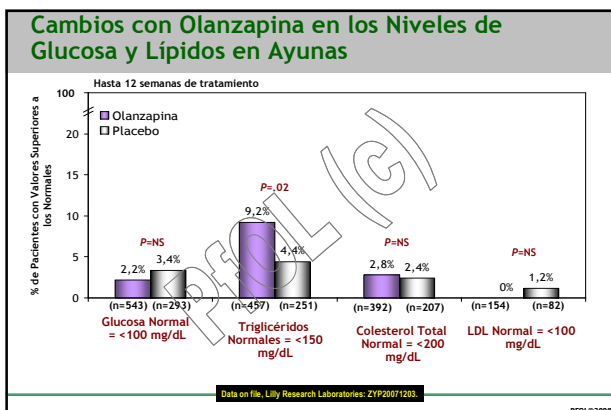
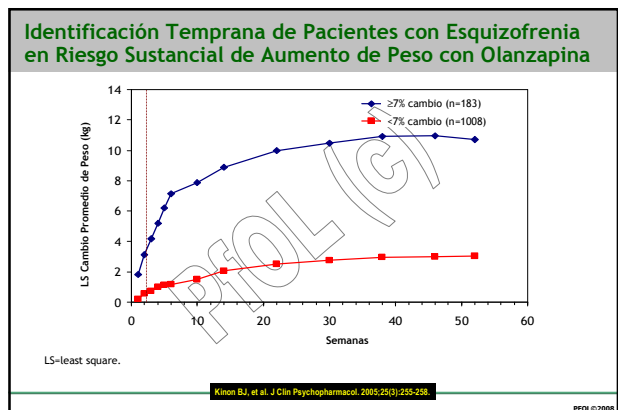
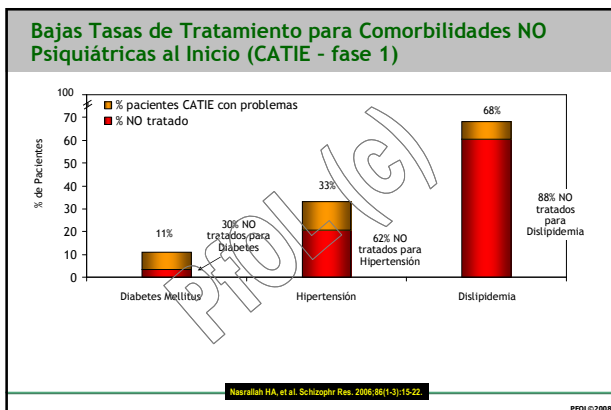
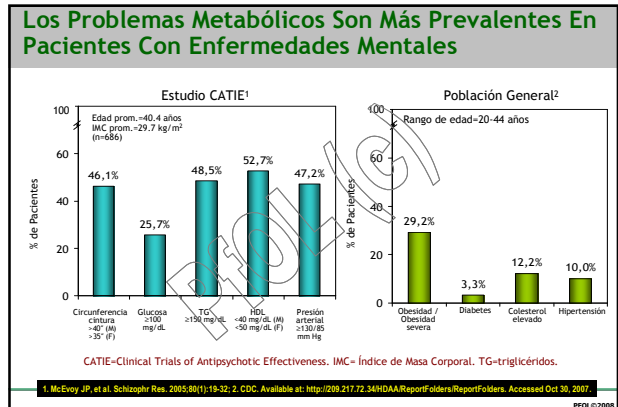
PFOL02008



Efectividad de los Antipsicóticos en Pacientes con Primer Episodio de Esquizofrenia (1 Año de Seguimiento)

Haloperidol (N=103)	Amisulpride (N=104)	Olanzapina (N=105)	Quetiapina (N=104)	Ziprasidona (N=82)	p value
19/73 (26%) 25/73 (34%)	15/94 (16%) 16/94 (17%)	10/97 (10%) 6/97 (6%)	12/85 (13%) 9/85 (11%)	19/68 (28%) 11/68 (16%)	0-007 <0-0001
Akathisia & Parkinsonism					
16/43 (37%) 23/43 (53%) 7-3 (1-8)	31/72 (43%) 45/72 (63%) 9-7 (1-7)	45/83 (54%) 71/83 (86%) 13-9 (1-7)	25/55 (45%) 36/55 (65%) 10-5 (1-8)	14/43 (33%) 16/43 (37%) 4-8 (1-9)	0-585 0-053 <0-0001
Overweight (BMI ≥25 kg/m²); Weight gain >7% from baseline; Weight change from baseline (kg)					
6/33 (18%)	11/53 (21%)	19/63 (30%)	9/41 (22%)	7/32 (22%)	0-79
Fasting glucose (mmol/L) - Hyperglycaemia					
15/33 (45%)	24/53 (45%)	37/66 (56%)	12/43 (28%)	17/32 (53%)	0-276
Cholesterol (mmol/L) - Hypercholesterolemia					
6/32 (19%)	15/53 (28%)	16/65 (25%)	8/43 (19%)	5/32 (16%)	0-894
HDL (mmol/L) - Low concentration of HDL					
16/31 (52%)	23/52 (44%)	35/66 (53%)	13/42 (31%)	13/32 (41%)	0-602
LDL (mmol/L) - High concentration of LDL					
13/33 (39%)	19/53 (36%)	26/66 (39%)	11/42 (26%)	10/32 (31%)	0-908
Triglycerides (mmol/L) - Hypertriglyceridaemia					

Kahn RS et al. Lancet 2006; 371: 1885-97



Los Cambios Tempranos en Triglicéridos Pueden Predecir los Cambios a Largo Plazo¹

		Estudio 1 ² Cambio ≥ 50 mg/dL luego de 26-30 Semanas		Estudio 2 ³ Cambio ≥ 50 mg/dL luego de 22-26 Semanas	
		Si (28%)	No (72%)	Si (28%)	No (72%)
TG Cambio ≥ 20 mg/dL en Primeras 5-7 Semanas de Tratamiento	Si (55%)	41% VPP	59% Falso Positivo	40% VPP	60% Falso Positivo
	No (45%)	12% Falso negativo	88% VPN	14% Falso negativo	86% VPN

Si los triglicéridos NO se incrementan ≥ 20 mg/dL en las primeras 5-9 semanas, hay un 86-88% de probabilidad de NO tener incrementos marcados en el curso del tratamiento

VPP=valor predictivo positivo. VPN=valor predictivo negativo.

1. Data on file, Lilly Res Lab. ZYP20071127. 2. Kwon BJ, et al. J Clin Psychopharmacol. 2006;26:157-162. 3. Breier A, et al. Am J Psychiatry. 2005;162:1379-1387

En el Tratamiento de Pacientes con Enfermedades Mentales Debemos Volver al Uso del Balance Beneficio-Riesgo

Factores a considerar:

- ◆ Nivel de respuesta: sintomático vs. mejoría funcional
- ◆ Seguridad y tolerabilidad
- ◆ Aceptación del paciente
- ◆ Preocupación con recurrencia si el paciente es cambiado de terapia
- ◆ Uso de recursos educativos

