



XVIII Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría Interpsiquis 2017

EL PAPEL DE LOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS EN LA NEUROPROTECCIÓN CEREBRAL

José Manuel García Valls, Yolanda Morant Luján, Elisa Ibañez Soriano, Rocío Rosello Miranda, Carmen Pascual Calatayud, Neus Francés Sanjuan, Eva Macías Lluch, Susana Hernández Campos.

chemadoc_22@hotmail.com

LOS FACTORES NEUROTRÓFICOS Y LA PLASTICIDAD CEREBRAL

De todos es sabido que el hipocampo humano tiene capacidad para generar nuevas células funcionales (1), y estas nuevas células pueden además diferenciarse en neuronas o glía, recibir *input* glutamatérgicos o incorporarse a las redes neuronales circundantes. Estos hallazgos no solo condujeron a una caída del dogma de que las neuronas "eran las que eran", sino que además sentaron las bases de la neuroplasticidad neuronal, un concepto que hace referencia a la capacidad plástica y moldeabilidad de las neuronas. Entre los numerosos mecanismos implicados destacan: un crecimiento de axones y espinas dendríticas, responsables de la comunicación entre neuronas, o la remodelación o creación de nuevas sinapsis, entendidas como una adaptación de las propias neuronas para facilitar este intercambio de información.

Para llevar a cabo estos procesos, se precisa de una serie de factores neurotróficos, entre los que destacan: Factor neuronal del crecimiento (NGF), Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), Factor básico del crecimiento de fibroblastos (bFGF), la neurotrofina 3 (NT-3), el factor de crecimiento epidérmico (EGF) o el recientemente descubierto Factor de crecimiento vascular endotelial (VEFG). En conjunto, estos factores bioquímicos van a regular tanto la proliferación de estas células como su migración y diferenciación en los lugares requeridos. Su importancia se pone de manifiesto, sobre todo, en situaciones adversas, como la enfermedad, donde estos factores van a ser los responsables últimos de mantener la homeostasis y proteger la supervivencia neuronal.

Bien sea para mantener esta homeostasis o como defensa frente a diversos agentes patógenos que podrían afectar al cerebro, las neuronas van a someterse a un proceso conocido como "apoptosis" o "muerte celular programada". Este proceso, que ocurre de forma fisiológica y ordenada, se desencadena por factores intracelulares o extracelulares que conducen a una activación de las caspasas, iniciando una cascada proteolítica que afectará finalmente a las enzimas de reparación del DNA, provocando la muerte de la célula.

EL PAPEL DE LOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS EN LA NEUROPROTECCIÓN CEREBRAL

EL CASO DE LA ESQUIZOFRENIA

¿Qué sucede en la esquizofrenia? Las neurotrofinas son las encargadas de regular tanto la plasticidad como la supervivencia neuronal, principalmente mediante la regulación de los fenómenos apoptóticos. Se ha podido comprobar que en el paciente con esquizofrenia, antes incluso de iniciar el tratamiento, existe ya una disminución de algunos de estos factores, como el factor de crecimiento neuronal o el factor neurotrófico cerebral. Ello se va a traducir en un menor control sobre la muerte celular y, en consecuencia, en una pérdida progresiva de masa neuronal (2).

Esta pérdida de masa neuronal se va a traducir a su vez, a medio-largo plazo, en una modificación de los volúmenes cerebrales. A fin de valorar la importancia de estos cambios en la esquizofrenia se realizó un estudio de cohortes en el que se comparaban los volúmenes cerebrales y de los ventrículos laterales de una muestra de 34 pacientes con un primer episodio psicótico con 36 controles sanos. Como resultados obtuvieron, en el grupo de esquizofrenia, una disminución del 1% en el volumen cerebral total, una disminución de aproximadamente un 3% de sustancia gris y un incremento de hasta un 7.7% en el volumen de los ventrículos laterales (3). En otro estudio, que emplea la misma metodología, se puede observar de una forma más gráfica cómo en adolescentes con esquizofrenia la pérdida de sustancia gris se produce de una forma mucho más precoz y acelerada (4).

¿Cómo se produce esta pérdida? Se sabe que en la esquizofrenia, la pérdida de sustancia gris no se corresponde con una disminución del número de neuronas sino con una modificación estructural de las mismas (5, 6), que pasarían a tener una menor cantidad de dendritas y de neuropilos (que es la zona donde se encuentran las ramificaciones nerviosas y donde se produce principalmente el intercambio de información). Esto, a su vez, produce una reducción de la inervación dopaminérgica que parte de la corteza frontal.

EL PAPEL DE LOS ANTIPSICÓTICOS EN LA NEUROPROTECCIÓN CEREBRAL EN LA ESQUIZOFRENIA

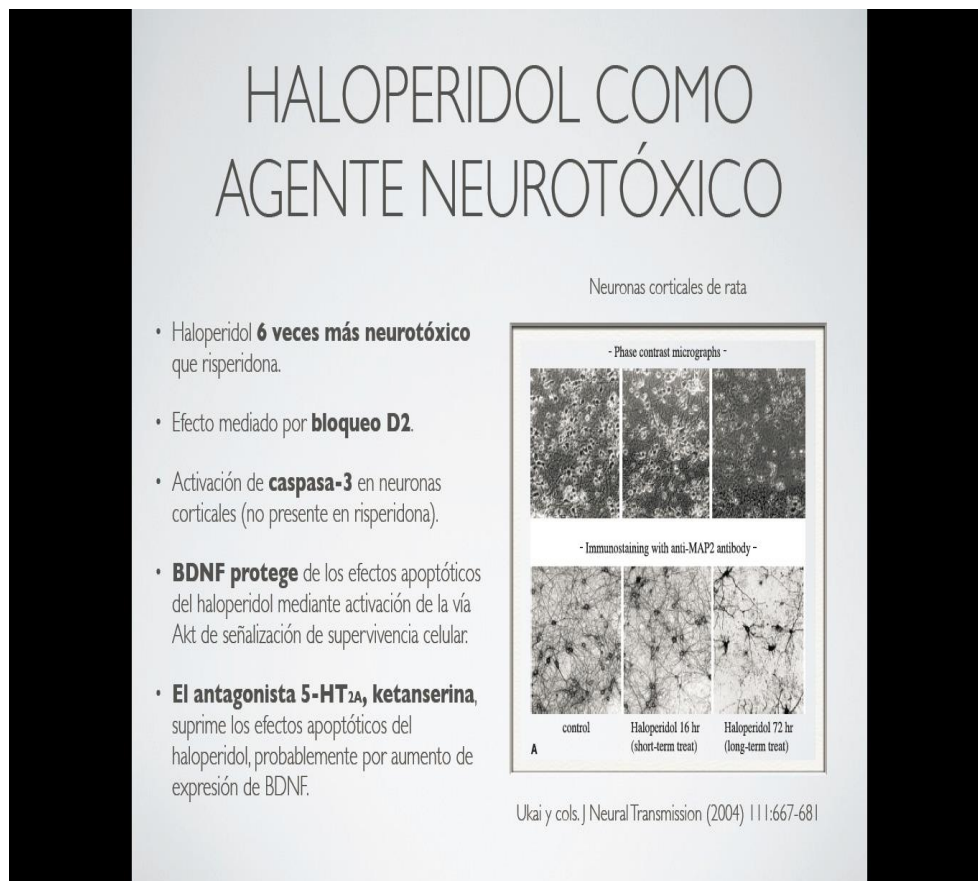
Si comenzamos analizando el grupo de los antipsicóticos típicos o convencionales, concretamente el haloperidol, diversos estudios subrayan un efecto neurotóxico de este fármaco mediante la inducción de la apoptosis o muerte neuronal. Por lo que respecta a los antipsicóticos atípicos, se han publicado diversos estudios que apuntan a un efecto neurogénico en ratas con el empleo de olanzapina, risperidona, paliperidona, quetiapina y olanzapina. En un estudio del grupo de Wakade (7) se compara el efecto de los antipsicóticos clásicos frente a los atípicos. Como resultado obtienen una formación neuronal muy superior en ratas adultas tratadas con olanzapina o risperidona. En la figura número 1 podemos observar los diversos cortes tomográficos correspondientes a: A-sin tratamiento farmacológico; B-tratamiento con haloperidol; C-tratamiento con risperidona; D-tratamiento con olanzapina.

Fig. 1



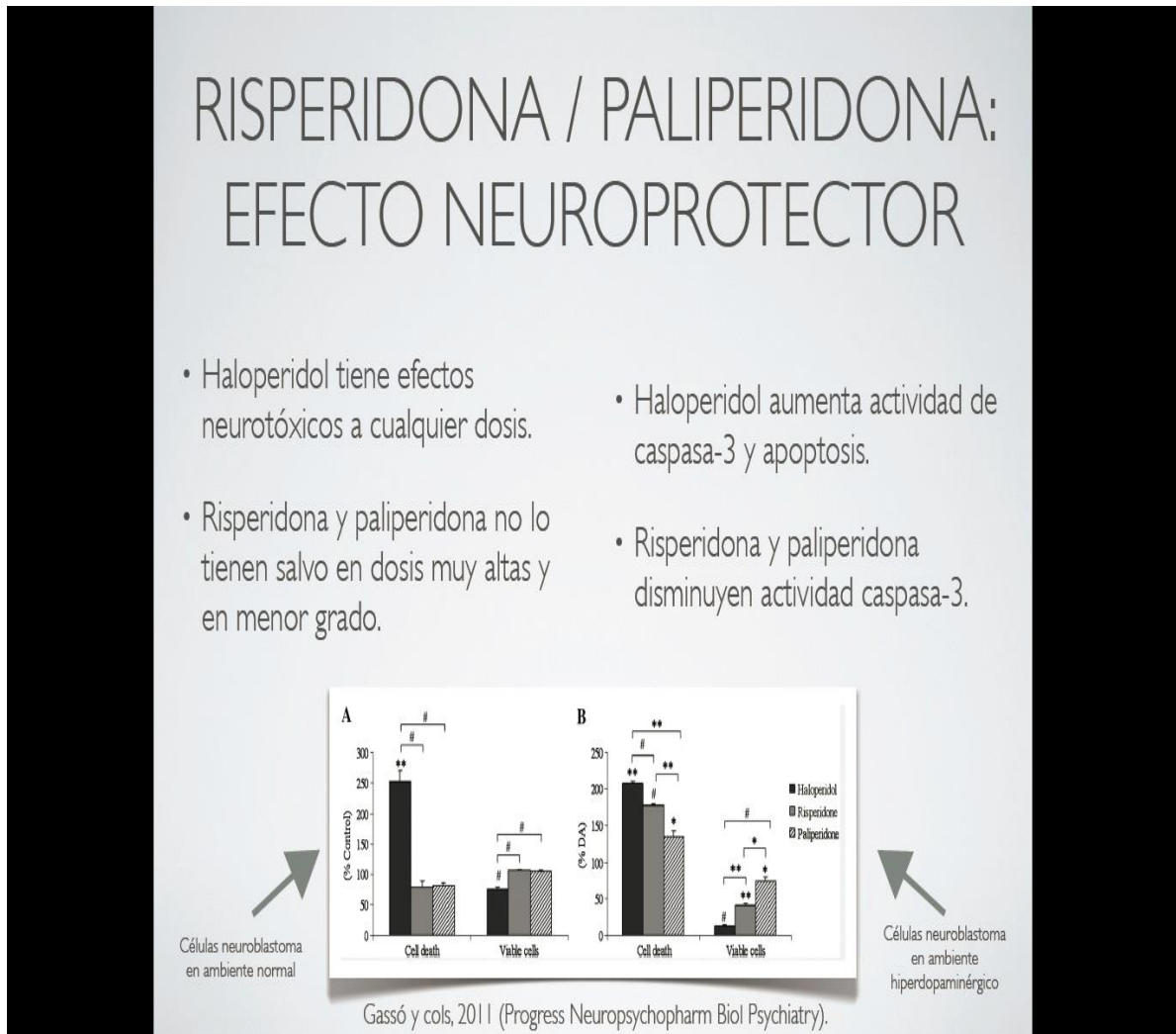
El haloperidol se ha considerado hasta 6 veces más neurotóxico que risperidona, efecto éste, mediado probablemente por el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 del haloperidol. En un estudio del grupo de Ukai (8) encuentran una activación de caspasa-3 (pro-apoptosis) en neuronas corticales, no presente con el antipsicótico atípico risperidona. Se conoce que el factor BDNF protege de efectos apoptóticos del haloperidol mediante la activación de la vía Akt de señalización de supervivencia celular, que se encuentra disminuido en la esquizofrenia. La figura 2 representa gráficamente los cambios neurotóxicos que tienen lugar tras la administración a corto y a largo plazo de haloperidol.

Fig. 2



En otro estudio de Gassó y colaboradores (9), obtienen que el haloperidol tendría, independientemente de la dosis empleada, un marcado efecto neurotóxico, mientras que tanto con risperidona como con paliperidona este efecto sería mucho menor y únicamente aparecería con el empleo de dosis elevadas. Por lo que respecta a la actividad de la caspasa-3, el haloperidol actuaría incrementando su actividad y la risperidona o paliperidona, disminuyéndola. En la gráfica número 1 podemos comparar el efecto del haloperidol, risperidona y paliperidona en las células del sistema nervioso en desarrollo tanto en sujetos sanos como en pacientes con esquizofrenia, pudiendo observar como en el caso del haloperidol tiene mayor porcentaje de células muertas y menos células viables que paliperidona y risperidona.

Gráfica 1.



Por lo que respecta a la neurogénesis, sabemos que en la esquizofrenia existe, antes incluso del inicio del tratamiento, una disminución de neurotrofinas como la BDNF (Factor neurotrófico derivado del cerebro) o la NGF (Factor de crecimiento nervioso). ¿Cómo afectan aquí los antipsicóticos?

Estudios recientes (10, 11) muestran que, mientras que el haloperidol produce una reducción añadida de estos factores, los antipsicóticos atípicos (como olanzapina, clozapina o risperidona) tendrían un efecto positivo, incrementando sus niveles y promoviendo, por tanto, la neurogénesis. Aunque los estudios son escasos, los datos disponibles señalan que los antipsicóticos atípicos, al contrario que los típicos, tendrían un efecto positivo sobre la mielinización del sistema nervioso central. El grupo de Bartzokis comparan controles y pacientes tratados con risperidona oral o flufenazina intramuscular.

EL PAPEL DE LOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS EN LA NEUROPROTECCIÓN CEREBRAL

CONSECUENCIAS DEL INCUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO EN LOS PROCESOS DE NEUROPROTECCIÓN CEREBRAL EN LA ESQUIZOFRENIA

Parece entonces razonable, a la vista de los datos presentados, considerar el empleo de los fármacos antipsicóticos atípicos desde las primeras fases de la enfermedad. Sin embargo, como sabemos, mantener una buena adherencia en el paciente esquizofrénico no siempre resulta fácil. Y nos remontamos al conocido Estudio CATIE (14), que encuentra que hasta un 74% de los pacientes suspenden el tratamiento farmacológico antes de cumplir los 18 meses. El estudio CATIE es un estudio aleatorizado, doble ciego, realizado en Estados Unidos con más de 1000 pacientes extraídos de la práctica clínica habitual (aunque se excluyeron primeros episodios, pacientes resistentes al tratamiento y pacientes con tratamientos combinados). Como antipsicóticos estudiados se incluyeron olanzapina 7,5-30mg/día, quetiapina 200-800mg/día, risperidona 1,5-6mg/d, perfenazina 8-32mg/d, ziprasidona 40-160mg/d. Se buscaba averiguar eficacia y seguridad de distintos antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia.

Y no solo no cumplimentan sino que muchos lo hacen de una forma errónea o parcial, ya sea tomando dosis inferiores a las recomendadas, tomando la medicación o no en función de cómo se encuentren en ese momento o bien alternando períodos de cumplimiento con otros en los que se produce un abandono completo de la medicación (no vienen a por las recetas). Por tanto, este cumplimiento parcial parece ser, más que la excepción, la norma. La literatura publicada al respecto llega a hablar de hasta un 92% de prevalencia de cumplimentadores parciales, incluso de un 60% de primeros episodios con, al menos, un período de abandono superior a los 30 días. Y al incumplimiento lo siguen las recaídas.

Y todos los efectos deletéreos van a ser más marcados, si cabe, en pacientes con un primer episodio de enfermedad, lo que plantea dudas sobre la duración óptima del tratamiento en este tipo de pacientes (12, 13) Numerosos autores hablan de la necesidad de un tratamiento indefinido en primeros episodios. En un estudio de Emsley, por ejemplo, "hicieron la prueba" y, tras dos años asintomáticos, retiraron el tratamiento con risperidona de liberación prolongada. Como resultado, obtuvieron una tasa de recaída del 97% a los 3 años de seguimiento. Otros estudios concluyen que prácticamente todos los pacientes con un primer episodio a los que se les retira precozmente la medicación sufren una recaída a los 2-3 años. El incumplimiento, inclusive parcial va a suponer, por tanto, un elevadísimo riesgo de recaída con todas las connotaciones clínico-pronósticas ya conocidas. Pero también va a repercutir como hemos visto en los primeros estadios de la enfermedad, en un nivel neuroanatómico, en los procesos de mielinización de la corteza prefrontal, con su traducción en el menoscabo en el rendimiento cognitivo, responsable principal, del estado funcional.

EL PAPEL DE LOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS EN LA NEUROPROTECCIÓN CEREBRAL

INCUMPLIMIENTO FARMACOLÓGICO Y PRIMEROS EPISODIOS DE ESQUIZOFRENIA

Si nos centramos en primeros episodios de esquizofrenia, nos gustaría conocer la magnitud de las consecuencias del incumplimiento parcial sobre estos procesos de mielinización del cortex prefrontal, habida cuenta de la importancia en los procesos que se han mencionado. Y para ello disponemos de dos estudios recientes y además consecutivos (2011 y 2012) (14, 15), ambos dirigidos por Bartzokis. Son estudios randomizados de 6 meses de duración en pacientes con primeros episodios en los que comparan el eventual incremento de la sustancia blanca prefrontal en sujetos tratados con risperidona oral y con risperidona de larga duración.

Según estos estudios, una exposición constante y mantenida a risperidona como la que se consigue con la formulación de liberación prolongada va a dar lugar a un incremento en el volumen de sustancia blanca prefrontal, algo que va a suceder en menor medida en el caso de risperidona oral, donde obviamente existe un mayor riesgo de abandono del tratamiento. El primero de los estudios nos muestra un incremento relativo de la sustancia blanca, en pacientes tratados con risperidona de liberación prolongada. El segundo estudio de los citados encuentra también un aumento de la sustancia blanca en los tratados con risperidona de liberación prolongada, siendo en este caso dicho incremento, absoluto.

CONCLUSIONES

¿Qué podemos hacer para evitarlo? Así las cosas, lo primero que debemos asumir es que nuestro paciente esquizofrénico, casi con toda seguridad, va a presentar, a lo largo de su evolución, abandonos o como mínimo cumplimientos parciales del tratamiento. En comparación con sus presentaciones orales, los antipsicóticos depot van a presentar un riesgo de abandono hasta 3 veces menor y, en consecuencia, también un menor riesgo de rehospitalizaciones. Como conclusiones, destacar la importancia de los procesos neurotóxicos en la esquizofrenia, que van a afectar directamente al pronóstico y calidad de vida y que, por tanto, deben ser abordados desde fases iniciales de la enfermedad mediante un tratamiento precoz y continuado en el tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eriksson PS et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine*. 1998; Nov4(11): 1313-7
2. Burley P.F. et al. Neurotrophins and schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007; 94:1-1
3. Wipke Cahn M.D. et al. Brain volume changes in First Episode Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59(11):1002-1010

EL PAPEL DE LOS ANTIPSIKÓTICOS ATÍPICOS EN LA NEUROPROTECCIÓN CEREBRAL

4. Thompson et al. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci US*. 2001; 98(20):11650-5
5. Black E. et al. Pathology of Layer V Pyramidal Neurons in the Prefrontal Cortex of Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004; 161:742-744.
6. Glantz L. et al. Apoptotic mechanisms and the synaptic pathology of schizophrenia. *Gen Psychiatry*. 2000; 57:65-73
7. Chandramohan G. Wakade, Sahebarao P. Mahadik, Jennifer L. Waller, Fung-Chow Chiu. Atypical neuroleptics stimulate neurogenesis in adult rat brain. *J Neurosci Res*. 2002; Volume 69, Issue 11 July:72-79.
8. Ukai W, Ozawa H, Tateno M, Hashimoto E, Saito T. Neurotoxic potential of haloperidol in comparison with risperidone: implication of Akt-mediated signal changes by haloperidol. *J Neural Transm (Vienna)*. 2004; Jun;111(6):667-81.
9. Gassó P, Mas S, Molina O, Bernardo M, Lafuente A, Parellada E. Neurotoxic/neuroprotective activity of haloperidol, risperidone and paliperidone in neuroblastoma cells. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; Jan 10;36(1):71-7.
10. Bartzokis et al. *Schizophr Res*. 2009; September; 113(2-3): 322-331.
11. Parikh y cols. Differential effects of typical and atypical antipsychotics on nerve growth factor and choline acetyltransferase expression in the cortex and nucleus basalis of rats. *J Psychiatry Research*. 2004; Sep-Oct 38(5):521-9.
12. Pál Czobor, Richard A. Van Dorn, Leslie Citrome, Rene S. Kahn, W. Wolfgang Fleischhacker, Jan Volavka. Treatment adherence in schizophrenia: A patient-level meta-analysis of combined CATIE and EUFEST studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015; Aug 25(8): 1158-1166.
13. Eduard Parellada, Dawn I. Velligan, Robin Emsley, Werner Kissling. Long-Acting Injectable Antipsychotics in First-Episode Schizophrenia. *Schizophr Res Treatment*. 2012;318535. Aug 21. doi: 10.1155/2012/318535
14. Long Acting Injection Versus Oral Risperidone in First-Episode Schizophrenia: Differential Impact on White Matter Myelination Trajectory. Bartzokis et al. (2011). *Schizophrenia Research*. *Schizophr Res*. 2011; Oct 132(1): 35-41.
15. Bartzokis et al. Impact on Intracortical Myelination Trajectory of Long Acting Injection Versus Oral Risperidone in First-Episode Schizophrenia. *Schizophr Res*. 2012; Sep140(1-3): 122-128.

EL PAPEL DE LOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS EN LA NEUROPROTECCIÓN CEREBRAL

PREGUNTAS MULTIRESPUESTA

1 El principal mecanismo regulador neutrófico de las neuronas del sistema nervioso central es:

- a. Mecanismo de autorregulación funciona
- b. Poda sináptica
- c. Apoptosis
- d. Gliosis

Respuesta: c

2 Los principales mecanismos de pérdida neuronal en la esquizofrenia consisten en:

- a. Disminución de número de neuronas
- b. Disminución de sustancia blanca
- c. Pérdida de conexiones sinápticas
- d. Pérdida de neuropilo

Respuesta: d