

Tratamiento de los síntomas cognitivos en esquizofrenia

Treatment of cognitive symptoms in schizophrenia

María Isabel Ruiz Mellado, Residente de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

mbruiz@uc.cl

Resumen:

Los pacientes con esquizofrenia presentan déficit cognitivos de naturaleza generalizada, que serían fuertes predictores de pobre evolución social y vocacional. Existe abundante evidencia sobre aproximaciones farmacológicas y no farmacológicas de éstos déficit. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión narrativa que abarque las distintas alternativas de manejo.

I) Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad del grupo de las psicosis que afecta la capacidad de iniciar y organizar la actividad mental y el reconocimiento de sí mismo como fuente de dicha actividad. Esto produce un espectro de alteraciones en los dominios del pensamiento, percepción, afecto y volición.

Habitualmente sigue un curso de episodios agudos de alucinaciones, delirios y desorganización del pensamiento, lo cual se sobrepone a alteraciones sutiles y persistentes en la iniciación y organización cognitiva y conductual (1). La expresión de estas manifestaciones es diferente en cada paciente y varía con el tiempo, pero el efecto de la enfermedad siempre es grave y normalmente prolongado. (2)

Afecta aproximadamente al 1% de la población, cifra relativamente constante en diversos países y culturas, afectando de forma similar a hombres y mujeres(2). Suele iniciarse antes de los 25 años y tiene una evolución crónica con gran compromiso de la funcionalidad. Se reconoce una de las principales causas de discapacidad en el mundo, según la Organización Mundial de la Salud (3).

II) Clínica de la esquizofrenia y síntomas cognitivos.

Los trastornos esquizofrénicos se caracterizan por un conjunto diverso de signos y síntomas que incluyen distorsiones características del pensamiento y de la percepción, alteraciones cognitivas, anormalidades motoras y alteraciones en el afecto (4).

Durante la última década ha surgido gran cantidad de información en relación a la importancia y naturaleza de las anormalidades cognitivas en la esquizofrenia.

Se trataría de un déficit cognitivo de naturaleza generalizada, con alteraciones adicionales en los dominios específicos de percepción, memoria de trabajo, atención, funciones ejecutivas, memoria a largo plazo y cognición social (5).

Estas alteraciones tienen una alta prevalencia, llegando hasta un 94%. Su grado de expresión puede ser variable y se encuentran presentes ya en la fase pre-mórbida, persistiendo a través de la evolución del cuadro. Estudios longitudinales de grandes cohortes revelaron que las alteraciones cognitivas pueden ser observadas desde la niñez, haciéndose más marcadas cercano al tiempo de aparición de la enfermedad (6). Habría un patrón de alteración cognitiva similar, pero de menor severidad, en familiares no psicóticos que probablemente esté relacionada a una susceptibilidad genética a la esquizofrenia (7).

La evolución de los déficits cognitivos es compleja. En la minoría de los casos hay una declinación progresiva a lo largo de los años, llevando a un compromiso comparable al del Alzheimer. Sin embargo, en muchos casos la performance cognitiva se estabiliza y mejora pero sigue siendo persistente, incluso en mayor frecuencia, que los síntomas psicóticos.

Resulta de suma importancia poder identificar y tratar estas alteraciones, ya que serían fuertes predictoras de pobre evolución social y vocacional, con un efecto superior al de los síntomas psicóticos (8).

III) Objetivos y metodología

Realizar una revisión narrativa de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos actuales para el tratamiento de los síntomas cognitivos en esquizofrenia.

Se revisó información de la base de datos PUBMED, realizando búsqueda con términos MESH “Schizophrenia”, “Neurobehavioral manifestations”, “Memory”. Se procedió a revisar meta-análisis, revisiones narrativas y trabajos originales de ser necesario.

IV) Resultados

Medidas farmacológicas

Agentes dopaminérgicos

Antipsicóticos

Respecto a los antipsicóticos típicos, existen revisiones narrativas que muestran un efecto leve, tanto positivo como negativo. Un meta-análisis publicado en 2004 (9) que incluyó 36 estudios, evidenció un tamaño de efecto de 0,22 (IC 0,1-0,34, leve a moderado) cuando se analizaron múltiples funciones cognitivas. Las mejorías se encontraron en funciones de procesamiento automático y perceptual, mientras que hubo efectos negativos en funciones motoras.

Sobre los antipsicóticos atípicos, una revisión y meta-análisis de 15 estudios (10) concluyó que mejoraban las funciones cognitivas en esquizofrenia cuando se comparan con los neurolépticos convencionales. Estos hallazgos fueron superiores en fluencia verbal, sustitución digito-símbolo, funciones ejecutivas y motoras.

En 2005 se publicó la primera fase de CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness), estudio randomizado multicéntrico doble ciego financiado por el NIMH, que comparó directamente 4 clases de antipsicóticos atípicos (olanzapina, risperidona, quetiapina y ziprasidona) con el antipsicótico típico perfenazina (11). Una rama de este estudio analizó funciones neurocognitivas con un set de 11 test en pacientes pre tratamiento y luego de 2 meses. Se observó mejoras significativas con todos los antipsicóticos en dominios de velocidad de procesamiento, razonamiento, memoria de trabajo, memoria verbal y atención, sin diferencias entre los distintos fármacos (12).

Agonistas dopaminérgicos

Se ha descrito que en pacientes sin patología, los agonistas dopaminérgicos como metilfenidato, anfetaminas y bromocriptina mejoran la memoria de trabajo.

La evidencia sobre agonistas indirectos en esquizofrenia es escasa y la información no proviene de ensayos clínicos randomizados (13). Se ha observado que pacientes que utilizan antipsicóticos típicos mejoran tiempos de reacción en tareas de memoria de trabajo, aumento de producción de lenguaje y menor tiempo de reacción en Stroop Test cuando se les administra anfetaminas, sin exacerbación de síntomas psicóticos (14). Por otro lado, el uso de metilfenidato en jóvenes con esquizofrenia, con y sin antipsicóticos, mostró resultados negativos, aumentando los síntomas de desorganización, disminución de la productividad verbal y aumento de los errores redundantes en tareas de fluencia verbal (15). En relación a la atomoxetina, los estudios no han demostrado mejorías significativas (13).

Se ha descrito que la amantadina tendría propiedades como antagonista NMDA y agonista indirecto dopaminérgico. No tiene estudios que comparen su efecto contra placebo, pero sería mejor que biperidina y trihexifenidilo (13).

Actualmente se encuentran en desarrollo agonistas que medien los efectos positivos de la dopamina en la corteza pre-frontal, como agonistas selectivos D1 (13).

Agentes colinérgicos:

Existe abundante literatura sobre el rol de la acetilcolina en la cognición, lo que ha llevado a su potenciación en pacientes con Alzheimer y trastornos neurológicos que afectan especialmente la memoria. Respecto a esquizofrenia, existirían cambios en la

acetilcolinesterasa y en los receptores nicotínicos y muscarínicos, lo que los ha hecho blanco de acciones farmacológicas.

- Inhibidores de la acetilcolinesterasa

Los primeros estudios se enfocaron en el donepezilo, que mostró efecto nulo e incluso negativo al compararlo con placebo (13). Se piensa que la falta de eficacia se debe a que los estudios utilizaron dosis de 10 mg, que serían muy altas para pacientes esquizofrénicos. Sobre rivastigmina, de tiempo de acción más largo, los resultados de ensayos clínicos también son dispares, con 3 RCT que observaron mejoría en memoria y control ejecutivo, mientras que otros 3 no encontraron diferencias con placebo (13).

La galantamina, además de inhibir la acetilcolinesterasa, sería un modulador alostérico de los receptores nicotínicos $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$. De 5 RCT, 4 muestran mejoría en memoria y velocidad de procesamiento (13). El estudio negativo utilizó dosis mayores de galantamina (32 vs 25 mg), con peor función en memoria de trabajo y rendimiento en pruebas de Stroop Interference. Esto concuerda con la idea de que a dosis bajas la galantamina tendría principalmente un efecto de modulador alostérico, mientras que a dosis mayores actuaría principalmente como inhibidor de acetilcolinesterasa, lo que explicaría la falta de efecto similar a rivastigmina y donepezilo.

En un meta-análisis publicado recientemente (16) se analizaron 26 estudios de terapia adjunta para manejo de síntomas cognitivos en pacientes utilizando antipsicóticos típicos y atípicos. De ellos, 13 analizaron inhibidores de la acetilcolinesterasa. Se observó que como grupo se asociaban a respuesta favorable en memoria y aprendizaje verbal, pero sin lograr significancia estadística. Además tuvieron efecto leve en sintomatología global y efecto moderado en síntomas negativos.

- Agonistas muscarínicos y nicotínicos

Los pacientes esquizofrénicos presentan alteraciones en receptores nicotínicos; en estudios post-mortem se evidencia baja expresión de receptor $\alpha 7$ nicotínico en hipocampo y corteza cingulada. Así mismo, se describe que un gran porcentaje de los pacientes fuma y que tienden a extraer más nicotina, lo cual tendría un efecto positivo en funciones cognitivas.

Bajo esta premisa, se han formulado estudios con nicotina en distintas formulaciones (parches, spray y chicles) en pacientes fumadores y no fumadores con antipsicóticos de primera y segunda generación. Estos trabajos utilizaron principalmente dosis única y examinaron los efectos agudos en la cognición. La mayoría ha encontrado beneficio en algún aspecto de las funciones neuro-cognitivas, incluyendo tiempos de reacción más rápidos en un amplio rango de tareas, memoria episódica, memoria de trabajo y funciones atencionales y ejecutivas (13). No obstante, el tamaño de efecto es modesto, sin afectar todas las funciones. Se cree además que el efecto terapéutico puede estar limitado por taquifilaxis.

Glutamatérgicos

El receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) tiene muchos sitios de unión, entre los que se encuentra el de glutamato, glicina y d-serina. La mayoría de los agentes actúan sobre los dos últimos, dado que la acción directa en el sitio de acción del glutamato podría asociarse a excitotoxicidad.

Un número limitado de estudios evidencia un efecto positivo de glicina y de d-cicloserina cuando se agrega a antipsicóticos diferentes a la clozapina. Sin embargo, ninguno ha demostrado de forma consistente mejorar los síntomas cognitivos. El estudio más grande comparó directamente d-cicloserina y glicina con placebo en individuos tomando cualquier antipsicótico y no encontró diferencias en síntomas negativos ni cognitivos (17). Se piensa que esto podría deberse a taquifilaxis, pero estudios con dosis semanal, tampoco han tenido resultados positivos.

La mayoría de la investigación ha estado centrada en receptores NMDA, sin embargo, en pacientes esquizofrénicos también se han descrito alteraciones en AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico), como menor densidad de receptores en el hipocampo. Este receptor sería relevante en el aprendizaje y la memoria por efecto en *long-term potentiation*. Se ha desarrollado la molécula CX156 “Ampakina”, que actuaría como modulador alostérico, aumentando la despolarización y prolongando la apertura del canal en la presencia de glutamato. Sin embargo, los estudios no han encontrado efectos significativos en funciones cognitivas (13,18).

En el meta-análisis de Choi (16) se revisaron 7 estudios con agonistas glutamatérgicos (d-cicloserina, glicina y CX516), sin efecto en síntomas cognitivos, pero efecto leve en síntomas en su globalidad y moderado en síntomas negativos.

Se han probado otros agentes como sildenafil, lamotrigina y memantina, sin ventajas al compararlos con placebo (13).

Otros agentes

Dentro de los fármacos estudiados, también se han probado algunos antidepresivos adjuntos a tratamiento antipsicótico. En el meta-análisis de Choi, se incluyeron agonistas 5HT1A como la bupropion y mianserina, sin impacto en síntomas cognitivos ni negativos, pero mostrando un efecto leve en síntomas positivos.

En otro meta-análisis publicado en 2014 (19) se analizaron 11 estudios con 569 pacientes, incluyendo antidepresivos como mirtazapina, citalopram, fluvoxamina, duloxetina, mianserina, bupropion y reboxetina. Encontraron diferencias significativas pero con escaso impacto clínico en funciones ejecutivas y compuesto de cognición.

El modafinilo, neuroestimulante cuyo mecanismo de acción es parcialmente conocido, mostró inicialmente un impacto positivo en síntomas cognitivos, pero este hallazgo no se ha replicado en los estudios recientes (13).

Otra estrategia estudiada pero con resultados no concluyentes es la mefiprestona (13) Esta actúa como antagonista de receptores de progesterona a dosis bajas y de glucocorticoides a dosis altas y se cree que podría ser útil ya que dosis altas de corticoides se asocian a deterioro cognitivo y alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal podrían tener un rol en esquizofrenia.

Minociclina es un antibiótico, de la familia de las tetraciclinas, que mejoraría síntomas cognitivos inducidos por fenciclidina en ratones. Su mecanismo de acción podría estar relacionado con el bloqueo de la neurotoxicidad por óxido nítrico, influencia en la neurotransmisión dopaminérgica y efecto en modulación de apoptosis por microglía. En humanos, se publicó un estudio a 24 semanas contra placebo, con efectos positivos en síntomas negativos y funciones cognitivas como función ejecutiva, memoria de trabajo y reconocimiento espacial (20).

Medidas no farmacológicas

Las nuevas intervenciones psicosociales y las aproximaciones de tratamiento de rehabilitación cognitiva ponen énfasis en los factores que mejoran la calidad de vida, como la capacidad de disfrutar de las interacciones familiares y sociales, educación y rendimiento en el trabajo. Esto viene de una perspectiva que apoya la idea de que el cerebro es capaz de cambiar y de desarrollarse a lo largo de toda la vida, apoyado por la plasticidad neuronal y neurogénesis.

Una de las intervenciones más estudiadas en los últimos años es la remediación cognitiva. Esta se define como “el proceso terapéutico de aumentar o mejorar la capacidad individual de procesar y usar la información para que aumente el funcionamiento en cada día” (incluye métodos de entrenamiento y restauración de funciones cognitivas y técnicas compensatorias) (21). Existen varias aproximaciones y técnicas, con un set de principios que incluyen el desarrollo de estrategias mentales para optimizar la realización de tareas, repetición de ejercicios cognitivos, progresión de habilidades de básicas a complejas, uso y remoción gradual de ayudas externas (principalmente auditivas y visuales) que apoyen el rendimiento, ajustes a las conductas de la vida real y la integración con otros tratamientos. La terapia puede ser entregada como un set estándar de ejercicios o personalizada a los déficits de cada individuo (22)

Hasta la fecha, se han publicado varios meta-análisis que apoyan la eficacia de la remediación cognitiva en síntomas cognitivos, funcionamiento psicosocial y síntomas psicóticos, que se mantienen en seguimiento (23,24). Por otro lado, también se han estudiado los correlatos neurobiológicos de estos cambios, como por ejemplo, un aumento en los niveles de BDNF (brain derived neurotrophic factor) en plasma y normalización de

la actividad cerebral en resonancia nuclear magnética funcional, mostrando patrones similares a sujetos controles sanos (22).

V) Conclusiones

En la actualidad es de conocimiento general la relevancia del deterioro cognitivo en esquizofrenia y así lo demuestra la gran cantidad de investigaciones expuestas en esta revisión. A lo largo de los años se ha profundizado en los sistemas de neurotransmisión involucrados en estos déficits cognitivos, sin embargo, las diversas aproximaciones farmacológicas destinadas a modular estas vías han sido en general decepcionantes.

Algunas hipótesis sobre la falta de eficacia apunta a la existencia de alteraciones en múltiples sistemas neurales, que se reflejan en distintos dominios de la cognición. En este sentido, sería poco razonable esperar que la administración de una sola droga será suficiente para revertir estas fallas. En lugar de eso, sería necesaria la combinación de fármacos con entrenamiento cognitivo sistemático e intensivo. Esto podría generar cambios más robustos y de mayor duración que favorezcan la plasticidad y aprendizaje (13). Hasta el momento no existen trabajos que evalúen dichas combinaciones.

En base a la revisión realizada se puede concluir que existe evidencia a favor del uso de antipsicóticos atípicos y la incorporación a un programa de estimulación cognitiva en el manejo de los síntomas cognitivos de la esquizofrenia. El rol de los potenciadores cognitivos aún es materia de debate y mayor estudio.

Referencias

- (1) Stein G, Wilkinson G. Schizophrenia, the clinical picture. En: Seminars in general adult psychiatry. UK, Royal College of Psychiatrists, 2007, p 167.
- (2) Kaplan B, Sadock V. Esquizofrenia. En: Sinopsis de Psiquiatría. Lippincott, William & Wilkins, 2009 pg 467.
- (3) Organización Mundial de la Salud, WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2001, Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html [Consultado el 13 de Noviembre de 2014]
- (4) Silva H. La esquizofrenia: de Kraepelin al DSM V. Editorial Mediterraneo, 2012, 2da edición, pg 158.
- (5) D.M. Barch, C. S. Carter, A. Arnsten. Selecting paradigms from cognitive neuroscience for translation into use in clinical trials: proceedings of the Third CNTRICS meeting. Schizophr Bull. 2009; 35(1): 109–114
- (6) Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. Lancet 1994 19; 334 (8934): 1398-402
- (7) Niendam T, Bearden CE, Rosso IM, Sanchez LE, Hadley T, Nuechterlein KH, Cannon TD. A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their sibling. Am J Psychiatry 2003; 160(11): 2060-2
- (8) Tek C, Kirpatrick B, Buchanan RW. A five-year follow up study of deficit and nondeficit schizophrenia. Schizophr Res 2001 30; 49 (3): 253-60
- (9) Mishara AL, Goldberg TE. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. Biol Psychiatry 2004; 55: 1013-1022
- (10) Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. Schizophr Bull 1999; 25:201– 222
- (11) Lieberman J, Stroup T, McEvoy J, Swartz M, Rosenheck R, Perkins D, Keefe R, Davis S, Davis C, Lebowitz B, Severe J, Hsiao J. Efectiveness of Antipsychotic Drug in Patients with Chronic Schizophrenia. N Engl J Med 2005; 353: 1209-1223
- (12) Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, Meltzer HY, Green MF, Capuano G, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Davis CE, Hsiao JK, Lieberman JA. Arch Gen Psychiatry 2007; 64(6): 633-47
- (13) Barch DM, Pharmacological strategies for enhancing cognition in schizophrenia. Curr Top Behav Neurosci 2010; 4: 43-96
- (14) Barch DM, Carter CS. Amphetamine improves cognitive function in medicated individuals with schizophrenia and in healthy volunteers. Schizophr Res 2005; 77:43–58
- (15) Szeszko PR, Bilder RM, Dunlop JA, Walder DJ, Lieberman JA. Longitudinal assessment of methylphenidate effects on oral word production and symptoms in first-episode schizophrenia at acute and stabilized phases. Biol Psychiatry 1999; 45:680–686
- (16) Choi K, Wykes T, Kurtz M. Adjunctive pharmacotherapy for cognitive deficits in schizophrenia: meta-analytical investigation of efficacy. BJP 2013, 203: 172-178
- (17) Buchanan R, Javitt D, Marder S, Schooler N, Gold N, Gold J, McMahon R, Heresco-Levy U, Carpenter W. The cognitive and negative symptoms in schizophrenia trial (CONSIST):

- The efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1593-1602
- (18) Goff D, Lamberti J, Leon A, Green M, Miller A, Patel J, Manscherck T, Freudenreich O, Johnson S. A placebo-controlled add-on trial of Ampakine, CX516, for cognitive deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 465–472
- (19) Vernon J, Grudnikoff E, Seidman A, Frazier T, Vemulapalli M, Pareek P, Goldberg T, et al. Antidepressants for cognitive impairment in schizophrenia - A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Research*. 2014. 159.385–394
- (20) Levkovitz Y, Mendlovich S, Riwkes S, Braw Y, Levkovitch-Verbin H, Gal G, Fennig S, Treves I, Kron S 2010. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2010. 71(2):138–149
- (21) M. M. Sohlberg and C. A. Mateer, “Training use of compensatory memory books: a three stage behavioral approach,” *J Clin Exp Neuropsychol*. 1989. vol. 11, no. 6, pp. 871–891
- (22) Barlati S., Deste G., De Peri L., Ariu C., Vita A. Cognitive Remediation in Schizophrenia: Current Status and Future Perspectives. *Schizophr Res Treatment* 2013. Publicado online DOI: 10.1155/2013/156084. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3877646/>
- (23) S. R. McGurk, E. W. Twamley, D. I. Sitzer, G. J. McHugo, and K. T. Mueser, A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2007. 164(12). 1791–1802
- (24) T. Wykes, V. Huddy, C. Cellard, S. R. McGurk, and P. Czobor, A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry* 2011. 168(5) 472–485, 2011.