



Antipsicóticos: aspectos neurocognitivos

Brisa Solé* y Esther Jiménez

Unidad de Trastornos Bipolares, Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Antipsicóticos de primera generación
Antipsicóticos de segunda generación
Antipsicóticos atípicos
Antipsicóticos típicos
Cognición

La función cognitiva ha suscitado un especial interés por el potencial papel que puede desempeñar en el funcionamiento cotidiano en los pacientes con trastorno bipolar (TB). Hoy en día sabemos que las alteraciones cognitivas pueden estar presentes desde el inicio de la enfermedad. Los diferentes tratamientos farmacológicos que reciben los pacientes pueden no estar exentos de efectos cognitivos, tanto desde un punto de vista positivo como negativo. Nos proponemos revisar los efectos cognitivos relacionados con los principales tratamientos antipsicóticos prescritos a pacientes con TB. Se han llevado a cabo muy pocos estudios con esta población específicamente, proviniendo la mayoría de los datos del campo de la esquizofrenia y, en algunos casos, de estudios con población sana. Con los datos existentes no podemos concluir que un antipsicótico atípico sea superior a otro en cuanto a su perfil cognitivo. En la práctica clínica, del mismo modo que se contemplan los posibles efectos adversos asociados a un fármaco a la hora de prescribirlo, el clínico debería también tener en cuenta el perfil cognitivo asociado a cada uno de ellos. © 2015 Publicado por Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Todos los derechos reservados.

Antipsychotic drugs: neurocognitive issues

ABSTRACT

Keywords:

First generation antipsychotics
Second generation antipsychotics
Atypical antipsychotics
Typical antipsychotics
Cognition

Cognitive function has received particular interest due its potential impact on the daily functioning of patients with bipolar disorder. It is currently well known that cognitive disorders could be present from the onset of the illness. The various pharmacological treatments that patients receive may not be free of neuropsychological side effects, from both positive and negative points of view. The cognitive side effects that are associated with the most commonly prescribed antipsychotic drugs to patients with bipolar disorder are then reviewed. Very few studies have been conducted specifically with this population, with most data coming from research into schizophrenia and, in some cases, from studies on healthy subjects. At present, we cannot conclude that an atypical antipsychotic is better than others with regard to its cognitive profile. In clinical practice, when prescribing a specific drug, clinicians should take its cognitive profile into consideration in the same way that its potential adverse effects are considered. © 2015 Published by Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. All rights reserved.

Introducción

Aunque las alteraciones cognitivas han suscitado interés desde las clásicas definiciones de las enfermedades mentales hasta la actualidad, no ha sido hasta la última década cuando la función cognitiva ha recibido una especial atención en el campo de la investigación del trastorno bipolar (TB), así como la influencia que esta puede ejercer en la autonomía, la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes. En general, aunque el TB se ha asociado con una mejor evolución y pronóstico que la esquizofrenia, la mayoría de los pacientes bipolares pre-

sentan quejas cognitivas en el transcurso de su enfermedad. Dado que es usual que muchos pacientes muestren de modo persistente sintomatología subsindrómica aunque sigan un tratamiento adecuado e, incluso, que algunos pacientes que alcanzan la remisión clínica presenten dificultades para recuperar el nivel de funcionamiento premórbido, es difícil discernir si las quejas cognitivas son atribuibles a los síntomas subsindrómicos, a los efectos adversos de los fármacos prescritos o constituyen un aspecto intrínseco de la propia enfermedad.

Probablemente durante mucho tiempo se ha considerado que un peor funcionamiento sociolaboral podría ser el resultado de los síntomas clínicos o subclínicos afectivos, mientras que se ha infravalorado el efecto de la disfunción cognitiva. En cambio, hoy en día se sabe que algunas dificultades cognitivas son buenos predictores del funciona-

*Autor de correspondencia.

Correo electrónico: bsole@clinic.ub.es (B. Solé)

miento psicosocial en el trastorno bipolar y que, por tanto, la mejora de dichos déficits puede tener un potencial importante para mejorar la calidad de vida de los pacientes y su funcionamiento laboral, reduciendo de esta manera la carga de la enfermedad y, por consiguiente, los costes para la sociedad. Por este motivo, actualmente existe un interés creciente en el desarrollo de intervenciones tanto psicosociales como farmacológicas para mejorar la función cognitiva.

Los déficits cognitivos pueden estar presentes en todas las fases de la enfermedad, incluso en las fases de remisión, y pueden presentarse de forma temprana en el curso de la enfermedad y progresar con el paso del tiempo¹⁻³. Los dominios esencialmente afectados en este grupo de pacientes son la atención, la memoria y las funciones ejecutivas, existiendo una gran heterogeneidad entre los perfiles cognitivos de los pacientes que no puede explicarse completamente por variables demográficas, de la propia enfermedad o farmacológicas. Por tanto, la causa de la disfunción cognitiva en el TB parece ser multifactorial y, aunque algunos déficits se han postulado como posibles endofenotipos candidatos, aún no se ha aclarado si son el reflejo de anomalías en el neurodesarrollo, déficits relacionados con la progresión de la enfermedad o ambos⁴. Entre los diversos factores que se ha demostrado que pueden influir en la función cognitiva en el TB cabe destacar el efecto de los síntomas subsindrómicos, la historia previa de sintomatología psicótica o de abuso de sustancias, los síntomas negativos, la cronicidad, las alteraciones en el sueño, factores hormonales y el tratamiento farmacológico⁵. En este sentido, algunos autores han propuesto un modelo para explicar la disfunción cognitiva en el TB en el que las anomalías emocionales y cognitivas serían producto de una dinámica neuronal disfuncional persistente, donde estarían implicadas redes frontoestriatales relacionadas con la regulación del estado de ánimo y las funciones cognitivas, con un papel potencial de la sintomatología residual y los efectos farmacológicos a largo plazo⁶. Este modelo resalta la importancia de la interacción entre gen y ambiente en el desarrollo de la disfunción cognitiva en el TB^{7,8}. En este sentido, podríamos decir que los efectos de los tratamientos farmacológicos actuarían como una “espada de doble filo”, dado que, mientras por un lado parecen mejorar la cognición tratando la sintomatología afectiva y psicótica, por otro podrían conllevar sus propios efectos adversos a nivel cognitivo⁹. La mayoría de los fármacos psicotrópicos no están exentos de efectos neuropsicológicos y, mientras unos aparecen mejor que otros en este sentido, no se han realizado todavía grandes ensayos comparativos aleatorizados en el TB que proporcionen datos concluyentes.

El litio es el fármaco eutímizante de primera elección en el TB y, por tanto, el eutímizante más estudiado, incluyendo sus efectos sobre la cognición. En esta línea, los resultados sobre los efectos del litio en la cognición no son concluyentes, dado que se han obtenido resultados contradictorios debido probablemente a la evaluación de muestras heterogéneas, así como a la aplicación de diferentes test cognitivos. Las conclusiones de un metaanálisis llevado a cabo por Wingo et al indicaría que el litio conlleva solamente efectos negativos leves en el aprendizaje verbal inmediato y la memoria y un efecto moderado en el rendimiento psicomotor en pacientes bipolares eutímicos¹⁰. Aun así, cabe destacar que diversos estudios preclínicos también señalan los efectos neuroprotectores y neurotróficos del litio.

Durante los últimos 10 años, un gran número de pacientes con TB ha sido tratado con combinaciones de un estabilizador del estado de ánimo y un antipsicótico de segunda generación. A pesar del gran número de pacientes que reciben como tratamiento algún antipsicótico, son escasos los estudios llevados a cabo específicamente con pacientes bipolares para evaluar los efectos cognitivos de terapias prolongadas con antipsicóticos.

Algunos estudios hallaron un rendimiento superior en pacientes eutímicos no tratados con fármacos antipsicóticos en varios dominios cognitivos en comparación con pacientes que sí recibían tratamiento con antipsicóticos^{5,11} mostrando, incluso, un rendimiento similar al del grupo de sujetos sanos¹¹. Sin embargo, estos resultados podrían estar mediatizados por una selección de muestra de pacientes con

muy buen funcionamiento y un rendimiento cognitivo preservado. Otro estudio donde también se apunta hacia un posible efecto negativo del uso de antipsicóticos sugiere que la cesación del tratamiento antipsicótico tras la resolución de un primer episodio maníaco en pacientes con TB sería una de las variables que se asocian a una mejor recuperación desde el punto de vista cognitivo¹².

Los efectos cognitivos negativos asociados a los antipsicóticos sobre la cognición en el TB parecen contrastar con un efecto cognitivo aparentemente positivo en pacientes con esquizofrenia. No obstante, tal como proponen algunos autores, esta mejora cognitiva observada en pacientes esquizofrénicos podría explicarse en parte por efectos del aprendizaje. En esta línea, cabe destacar que la magnitud de los efectos procognitivos de los antipsicóticos de segunda generación inicialmente señalada en pacientes con esquizofrenia ha disminuido. En este sentido, de los tamaños del efecto grandes-medios observados en los primeros estudios abiertos se ha pasado a obtener tamaños del efecto mucho más modestos en ensayos controlados de doble ciego posteriores¹³. Precisamente, un metaanálisis publicado recientemente no ha podido mostrar que ningún antipsicótico tuviera un perfil cognitivo positivo de forma uniforme¹⁴.

Dado que los efectos cognitivos de los antipsicóticos podrían estar mediados por alteraciones en la señal dopaminérgica en determinadas áreas cerebrales, podría pensarse que en el caso de estados hiperdopaminérgicos, que pueden subyacer en los síntomas de esquizofrenia, los fármacos antipsicóticos mejorarían la cognición, mientras que en el TB, en fases sin hiperdopaminergia, como las fases depresivas, podrían inducir un funcionamiento cognitivo subóptimo. En esta línea se han realizado estudios que reportan déficits en la memoria, la memoria de trabajo y la función ejecutiva en pacientes bipolares tratados con antipsicóticos^{15,16}. En relación con esta hipótesis, algunos autores han hallado resultados preliminares, pendientes de replicación, en los que se sugiere que los efectos negativos de los antipsicóticos en la función cognitiva en el TB podrían estar moderados por el genotipo COMT (catecol-O-metiltransferasa) Val^{108/158}Met, con un efecto negativo del alelo Val al que se le atribuye un papel modulador en los niveles de dopamina en diferentes áreas cerebrales relevantes para el funcionamiento cognitivo¹⁷.

A continuación revisaremos los efectos neurocognitivos asociados a algunos de los tratamientos antipsicóticos que se prescriben para pacientes con TB, centrándonos principalmente en los antipsicóticos de segunda generación. En la tabla 1 se describen brevemente los pocos estudios llevados a cabo sobre los efectos cognitivos de los antipsicóticos específicamente con pacientes bipolares.

Antipsicóticos de primera generación o típicos

Los antipsicóticos de primera generación, también denominados “típicos” o “convencionales”, tienen efectos antagonistas sobre los receptores dopaminérgicos D₂. Todos ellos muestran cierta afinidad por estos receptores por lo que, además de efectos adversos a nivel motor, su bloqueo puede afectar también a ciertas habilidades cognitivas de orden superior. Presumiblemente este grupo de fármacos reduce la hiperactividad dopaminérgica en la vía mesolímbica, aspecto que, si bien les hace ser efectivos en el tratamiento de la sintomatología positiva, provoca que ejerzan poco efecto sobre la sintomatología negativa o los déficits cognitivos, dada la disminución de la actividad dopaminérgica en la vía mesocortical. Estos efectos se han demostrado tanto en sujetos sanos como en pacientes con esquizofrenia en dominios cognitivos tales como la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento, habilidades motoras u otras funciones de orden superior¹³. Algunos de estos fármacos también poseen una alta afinidad por los receptores histamínicos H₁, los receptores muscarínicos M₁ y receptores adrenérgicos α , como por ejemplo la clorpromazina. Teniendo en cuenta que este perfil farmacodinámico puede conllevar déficits cognitivos, sedación y efectos anticolinérgicos, existe consenso al considerar que los antipsicóticos típicos no solo no mejoran la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4188625>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4188625>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)