

En la búsqueda de un activador cognitivo para el tratamiento de la esquizofrenia

Stip E, Chouinard S, Boulay LJ; Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry. 2005 Feb; 29(2):219-32

Introducción

El propósito de esta revisión es poner de manifiesto que el estudio de la cognición y de los antipsicóticos no es siempre conducido por la lógica y que la investigación en tratamientos farmacológicos pro-cognitivos efectivos debe estar guiada por una mejor comprensión de los mecanismos bioquímicos subyacentes a los procesos y déficits cognitivos.

Fundamentos

El propósito de este artículo es examinar cómo la comprensión de los mecanismos biológicos subyacentes a los procesos cognitivos puede conducir hacia tratamientos farmacológicos pro-cognitivos en la esquizofrenia.

Efecto de los fármacos antipsicóticos sobre la neurocognición en la esquizofrenia

Sabiendo que los fármacos antipsicóticos tienen influencia sobre los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, ¿Qué efecto tienen sobre el funcionamiento cognitivo? Es importante recordar que los neurolépticos no fueron sintetizados ni prescritos con el propósito de tratar los déficits cognitivos. Desde su comienzo, hace 50 años, el objetivo de la síntesis y prescripción de neurolépticos ha sido principalmente atenuar los síntomas positivos (y con el advenimiento de los neurolépticos atípicos, de síntomas negativos también) y proteger posiblemente contra síntomas de depresión. Empíricamente, las preguntas con respecto a su impacto en la cognición afloraron de la investigación de efectos secundarios. Especialmente, se esperaba que estas drogas no causaran ningún deterioro en esta área. Se está generalmente de acuerdo que los fármacos atípicos son mejores para la cognición cuando se las compara con los fármacos convencionales.

En la búsqueda de una hipótesis basada en el perfil psicofarmacológico

En términos de psicofarmacología, los ensayos conducidos durante los últimos años han demostrado que los neurolépticos atípicos tales como olanzapina pueden mejorar las habilidades relacionadas con la memoria explícita. También se ha sugerido que un efecto

antagonista del receptor 5-HT₆ puede explicar el impacto positivo de la olanzapina en la memoria. En este sentido, se ha demostrado una relación entre el antagonismo de los receptores 5-HT₆ y una mejoría en el aprendizaje espacial en ratas asociada a un incremento en la acetilcolina cerebral. Además, se ha sugerido que la clozapina y la olanzapina son más eficaces que los neurolépticos convencionales en la reducción de síntomas negativos. Aunque otros mecanismos farmacológicos (antagonismo 5-HT₂, bloqueo dopamínico mesolímbico selectivo) se han propuesto para explicar la eficacia de la clozapina y de la olanzapina contra los síntomas negativos, su marcada actividad antimuscarínica puede ser uno de los mecanismos implicados.

Sistema Dopaminérgico

Una óptima actividad dopaminérgica en la corteza prefrontal es fundamental para el funcionamiento cognitivo. Desde un punto de vista neuroquímico, la “hipótesis dopaminérgica” sugiere que la psicosis esquizofrénica resulta de un incremento en la transmisión dopaminérgica central. Los neurolépticos convencionales bloquean el receptor dopamérgico postsináptico D₂. Para observar una mejoría en los síntomas positivos, estos receptores deben estar bloqueados en un 60% a un 70%. Cuando ocurre el bloqueo de más del 80%, aparecen los síntomas extrapiramidales. El neuroléptico atípico no afecta los mismos receptores que el neuroléptico convencional. Según Meltzer (1990), su efectividad en tratar síntomas negativos y su débil propensión para inducir síntomas extrapiramidales puede ser atribuible a su mayor afinidad por los receptores de serotonina 5-HT₂ que para los receptores D₂. Otros autores han sugerido que es más una cuestión de diferencias en la capacidad de disociarse rápidamente de los receptores dopaminérgicos. La olanzapina y la risperidona también aumentan el flujo de dopamina en la corteza prefrontal. Por el contrario, el haloperidol no aumenta el flujo de dopamina en la corteza prefrontal, lo cual puede ser parte de la razón por la que los agentes antipsicóticos más antiguos no mejoran el deterioro cognitivo. Chakos et al. (1995) encontraron que los núcleos caudados de pacientes tratados con neurolépticos clásicos habían incrementado su volumen, mientras que el volumen de los núcleos caudados de pacientes tratados con clozapina había disminuido. En pacientes con esquizofrenia tratados con neurolépticos convencionales, algunos estudios han reportado que el aprendizaje procedural está afectado. Recientemente, se ha demostrado que pacientes con esquizofrenia que fueron tratados con haloperidol demostraron déficits en tareas de aprendizaje procedural, mientras que los pacientes tratados con risperidona o clozapina no presentaron ninguna dificultad.

Sistema Colinérgico

Una actividad colinérgica disminuida ha sido asociada a un deterioro de la memoria. Así como con la dopamina, los agentes antipsicóticos atípicos también aumentan el flujo de acetilcolina en la corteza prefrontal. Ésta es otra cualidad que los diferencia de los antipsicóticos convencionales. Los antipsicóticos atípicos incrementan la liberación de acetilcolina en la corteza prefrontal y en el hipocampo. La olanzapina parece ser la más poderosa en este mecanismo sugerido por Shirazi-Southall (2002) sobre el flujo de acetilcolina en el hipocampo (en ratas).

Sistema Glutamatérgico

Las neuronas glutamatérgicas son las principales vías excitatorias que conectan la corteza, el sistema límbico y el tálamo, tres regiones que se consideran estar implicadas en la esquizofrenia. Un acercamiento reciente al tratamiento de los síntomas negativos persistentes y del déficit cognitivo se ha

centrado en el uso de agonistas del receptor N-metil-d-aspartato (NMDA), tales como glicina, d-serina y d-cicloserina. Estas drogas, cuando fueron ingeridas conjuntamente con antipsicóticos convencionales o atípicos, han producido una reducción significativa en los síntomas negativos y cognitivos.

Sistema Noradrenérgico

El rol del sistema noradrenérgico en la cognición ha sido bien estudiado. Las investigaciones tanto en humanos como en animales demuestran que la noradrenalina posee una influencia directa en el funcionamiento cortical prefrontal vía α_2 -adrenoceptores postsinápticos.

En resumen, la base para la eficacia de los agentes antipsicóticos atípicos sobre la cognición se basa en su capacidad de promover un incremento en la actividad dopaminérgica y colinérgica en la corteza prefrontal, en un antagonismo de los receptores 5-HT_{2a}, 5-HT_{1a}, 6, y 7, y acciones en otros sistemas de neurotransmisión. Han sido sugeridos numerosos mecanismos moduladores del efecto de los antipsicóticos atípicos sobre la liberación de dopamina y de acetilcolina: incremento del flujo cortical prefrontal de dopamina y de acetilcolina; disminución de la estimulación de los receptores AMPA/kainato del glutamato por antagonismo de los receptores 5-HT_{2a} y agonismo de los 5-HT_{1a}; bloqueo de los efectos neurotóxicos del glutamato cambiando el patrón de expresión genética en áreas específicas del cerebro o incrementando la neurogénesis y la conectividad. Algunos autores demostraron una contribución del antagonismo de los receptores 5-HT_{2a} y D₂ al flujo de la dopamina en la corteza prefrontal y Núcleo Accumbens. Además el rol del agonismo 5-HT_{1a} en el flujo de dopamina en la corteza prefrontal también ha sido demostrado.

Conclusión

Ya no es suficiente tratar solo síntomas positivos y negativos; el tratamiento debe también estar dirigido a mejorar la cognición en una tentativa de ayudar a los pacientes a poseer un mejor desenvolvimiento dentro de la sociedad. Los agentes antipsicóticos típicos no mejoran la cognición, e inducen una gran cantidad de efectos adversos. Los fármacos anticolinérgicos, que son utilizados conjuntamente con los agentes antipsicóticos, también poseen efectos adversos. Los nuevos agentes antipsicóticos poseen un perfil de efectos colaterales más favorable y mejoran la cognición. Múltiples líneas de investigación en neurotransmisión sugieren que otros neurotransmisores además de la dopamina y la serotonina están implicados en los síntomas clínicos de la esquizofrenia, especialmente en el deterioro cognitivo. Por lo tanto, la administración de fármacos que modulen la neurotransmisión colinérgica o glutamatérgica poseen el potencial de ser un nuevo tratamiento para los déficits cognitivos asociados a la esquizofrenia. Lo que aún debe ser clarificado es la naturaleza, grado, y mecanismos de este déficit cognitivo así como la relación entre este déficit y los efectos de la medicación. Estudios promisorios, en los cuales áreas cognitivas incluyendo la memoria de trabajo han sido investigadas utilizando Resonancia Nuclear Magnética funcional (fMRI) pueden permitir que obtengamos una mejor comprensión de los mecanismos en juego. Si, según lo sugerido por la literatura basada en la evidencia, el resultado está relacionado con las esferas cognitivas, entonces la psicofarmacología cognitiva es una disciplina que no puede ser pasada por alto. En lo referente a la esquizofrenia, hemos dado solamente los primeros pasos en el camino que conducirá al descubrimiento de un activador cognitivo.