



Los efectos dispares de los antipsicóticos de primera y segunda generación sobre la cognición en la esquizofrenia - Hallazgos del estudio aleatorizado NeSSy

► Introducción

A pesar de que los síntomas cognitivos no son incluidos en el criterio A para la esquizofrenia en el manual DSM-5, se sabe que representan una de las características principales del padecimiento. Son manifestaciones clínicas fácilmente detectables previo al inicio de la psicosis y perduran en la evolución del padecimiento. También se encuentra ampliamente documentado que las fallas neurocognitivas son un factor de pronóstico para el desempeño social, ocupacional, para las medidas de calidad de vida, adherencia al tratamiento y la autonomía en la administración del medicamento.

El tratamiento antipsicótico ha probado su eficacia para la reducción de la sintomatología positiva; sin embargo, esta primera línea de tratamiento muestra resultados ambiguos para mejorar las fallas neurocognitivas en esta población. Estudios como *The Clinical Antipsychotic Trial Interventions Effectiveness (CATIE)* y *The cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia trial (CUtLASS)* son hasta el momento los estudios más exhaustivos que han intentado probar la eficacia de los antipsicóticos de primera y segunda generación sobre los síntomas cognitivos; sin embargo, ambos escritos concluyen que no existen diferencias significativas entre estos medicamentos.

Al considerar estos antecedentes, el presente estudio examina los datos del *Neuroleptic Strategy Study (NeSSy)*, un estudio multicéntrico de diseño doble ciego, para conocer los efectos diferenciales entre los antipsicóticos de primera y segunda generación sobre las alteraciones cognitivas en pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia.

Método

El estudio multicéntrico se llevó a cabo en 14 universidades, clínicas psiquiátricas y hospitales con un modelo aleatorizado, doble ciego.

Se evaluaron pacientes diagnosticados con esquizofrenia con un rango de edad de entre 18 y 65 años, los criterios de exclusión incluyeron tratamiento involuntario, riesgo inminente

de suicidio, hipersensibilidad o intolerancia a los antipsicóticos, historia de síndrome neuroléptico maligno, enfermedades crónicas severas y anomalías clínicamente relevantes en los laboratorios estándar y en el electrocardiograma, así como abuso de psicoestimulantes excepto cannabis. Se asignaron aleatoriamente a los participantes en los grupos de antipsicóticos de primera generación (FGA) o de segunda generación (SGA) (figura 1).

24 semanas del ensayo				
Monitoreo				
	Línea base	Semana 6	Semana 24	
Administración am y pm				
Grupo FSA n = 52	Haloperidol Flupentisol	Compuesto activo Placebo	Compuesto a c t i v o Placebo	Compuesto activo Placebo
Grupo SGA n = 62	Olanzapina Aripiprazol Quetiapina	Compuesto activo Placebo	Compuesto activo Placebo	Compuesto activo Placebo
Substancias psicotrópicas adicionales		Lorazepam (max. 7.5mg/día) Biperideno (max 8mg/día)		

Figura 1. Diseño experimental.

Instrumentos

1. *Evaluación cognitiva*: Previo a la primera toma de medicamento, en la semana seis y en la semana 24 del ensayo se aplicó una batería neurocognitiva que incluyó: Trail Making Test partes A y B para medir velocidad de procesamiento, flexibilidad mental y funciones ejecutivas, Test verbal de Merkfaehigkeitstest para medir memoria verbal, test Regensburger Worthfluessigkeitstest para medir fluidez verbal, Test de Números-Letras para medir el span de memoria de trabajo. La inteligencia premórbida fue evaluada con la prueba de vocabulario Mehrfachwahl-Wortschatz Intelligenztest.
2. *Health Survey de 36 ítems* para evaluar funcionalidad clínica y calidad de vida.
3. *Escala de impresión clínica global (CGI-S)*.
4. *Química sanguínea, signos vitales y electrocardiograma*.

Resultados

La media de la edad fue de 34.71(10.42) para FGA y 34.92(10.6) años para SGA; con una duración de la enfermedad de 6.13 (6.6) y 5.2 (6.15) para cada grupo. La muestra total se compuso de 68.4% (n = 78) hombres y 29.8% (n = 34) mujeres. Los grupos no difieren en las medidas aplicadas de clinimetría basal: CGI-S: 5.06 (0.78) FGA, 5.1 (0.84) SGA; SF-36 78.23 (16.47) FGA, 76.03 (13.91) SGA; PANSS total 82.94 (17.44) FGA, 79.25 (21.48) SGA y MWTB 24.53 (5.11) FGA, 25.39 (4.59) SGA.

- *Velocidad de procesamiento*. Con posterioridad a las seis semanas ambos grupos mostraron mejoría al completar las

tareas de TMT, sin embargo únicamente el grupo SGA mostró una mejoría sostenida a la semana 24 de tratamiento en TMT A ($p = 0.0012$) y TMT B ($p = 0.009$).

- *Memoria verbal*. Sin cambios significativos en la semana seis, el grupo FGA mostró menores puntajes al seguimiento de 24 semanas. El grupo SGA no mostró cambios significativos.
- *Memoria de trabajo*. Sin cambios significativos entre los grupos y el tiempo.
- *Fluidez verbal*. El grupo FGA mostró disminución en los puntajes de fluidez verbal en su modalidad fonológica ($p = 0.003$) y semántica ($p = 0.03$), mientras que el grupo SGA mostró un incremento en las palabras dichas por minuto en la semana seis de seguimiento ($p = 0.01$).

Los resultados por cada uno de los tratamientos aplicados se muestran en la figura 2.

Medicamento	Semana 6	Efecto	Semana 24	Efecto
Aripiprazol N = 17	Memoria verbal VLMT	↑	Memoria verbal VLMT	↑
Flupentixol N = 30	Funciones ejecutivas TMT α, β Memoria de trabajo	↑	Memoria de trabajo	↑
Haloperidol N = 22	Fluidez verbal	↓		
Olanzapina N = 18	Funciones ejecutivas TMT β Reconocimiento en memoria verbal Categorías fonéticas	↑	Fluidez verbal	↑
Quetiapina N = 27	Categorías fonéticas	↑	Funciones ejecutivas TMT α	↑

FGA = 52; SGA = 62. Total = 114.

Figura 2.

Discusión

Los resultados finales muestran un efecto pequeño a moderado de los antipsicóticos de segunda generación para mejorar los síntomas cognitivos en pacientes con esquizofrenia en un periodo de 24 semanas. Mientras que los antipsicóticos de primera generación mostraron un incremento inicial de los puntajes en la semana seis de tratamiento y una disminución en comparación con la línea base con un efecto de moderado a largo en el seguimiento a las 24 semanas. Los datos ofrecidos en este estudio replican los hallazgos sobre los beneficios de

la olanzapina, la quetiapina y el aripiprazol; de manera general estos medicamentos muestran superioridad para mantener las funciones cognitivas generales, y de forma particular tienen un efecto sobre los dominios de aprendizaje y velocidad de procesamiento.

El mejor desempeño cognitivo del grupo con SGA fue paralelo a los altos puntajes reportados en la Health Survey de 36 ítems para evaluar funcionalidad clínica y calidad de vida, lo cual resulta consistente con estudios previos.

Uno de los hallazgos más notables fue el efecto de los tratamientos a lo largo del tiempo. Aunque ambos grupos muestran una mejoría inicial en tareas de velocidad de procesamiento, también se observa un deterioro en la fluidez verbal en pacientes tratados con FGA a las 24 semanas, no se encontraron efectos a la baja en ningún dominio cognitivo del grupo tratado con SGA; considerando estos datos surge una pregunta relevante: ¿podría una reducción temprana de la dosis haber mitigado los efectos negativos retardados de las FGA sobre la cognición? estos hallazgos requieren un replanteamiento del enfoque actual de apuntar rígidamente al tratamiento de altas dosis y mantenimiento a largo plazo de los pacientes con esquizofrenia, incluso después de una disminución sustancial de los síntomas agudos. La extrapolación de los datos en este estudio requiere considerar las limitaciones del mismo, en principio el tamaño limitado de la muestra es una de las mayores consideraciones a pesar de tratarse de un estudio multicéntrico; el abandono del tratamiento por una cantidad considerable de pacientes también requiere consideración por la severidad de la sintomatología en la población clínica. Finalmente, las consideraciones sobre los mecanismos de acción entre las distintas sustancias resulta indispensable para la correcta interpretación de nuestros resultados. A pesar de esto, es importante continuar con la búsqueda de mejores estrategias farmacológicas para el tratamiento de los síntomas cognitivos, la identificación de medicamentos más benéficos y de aquellos que resultan dañinos, así como las consideraciones sobre las dosis óptimas y la duración del tratamiento.

Yvonne G Flores Medina

Bibliografía

Veselinović T, Scharpenberg M, Heinze M, Cordes J, Mühlbauer B et al.: Disparate effects of first and second generation antipsychotics on cognition in schizophrenia – Findings from the randomized NeSSy trial. *European Neuropsychopharmacology*, June 2019;29(6):720-739. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.03.014