

Efectos cerebrales de los antipsicóticos en los enfermos con esquizofrenia

El metanálisis revela disminuciones progresivas del volumen de la sustancia gris y agrandamiento de los ventrículos laterales en relación con la dosis acumulada de los antipsicóticos. Los cambios no se asociaron con la duración o la gravedad de la enfermedad.

Autor: Fusar-Poli P, Smieskova R, Borgwardt S y colaboradores *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 37(8): 1680-1691, Sep 2013

Página 1

Introducción

Los antipsicóticos representan la terapia de primera línea en los enfermos con esquizofrenia. Los antipsicóticos convencionales o de primera generación son esencialmente antagonistas de los receptores dopaminérgicos D2, alivian los síntomas positivos, pero suelen asociarse con efectos extrapiramidales. Los de segunda generación o atípicos tienen menor afinidad por los receptores de dopamina y otros receptores (5-HT_{2A}, adrenérgicos, de acetilcolina y de histamina) en el sistema nervioso central, y conllevan un riesgo mucho menor de inducir aquellos efectos. La sedación y el aumento de peso son comunes a ambas clases de fármacos.

Todos los antipsicóticos atraviesan la barrera hematoencefálica; la eficacia clínica se observa pocos días después del comienzo del tratamiento y los efectos se acumulan en el tiempo. Los estudios recientes hallaron una remodelación estructural rápida y plasticidad neuronal a corto plazo en relación con el bloqueo de los receptores D2. La reversibilidad de estos efectos y su significado clínico, sobre todo con el tratamiento prolongado, no se conocen, si bien la información sugiere que los antipsicóticos inducen cambios sustanciales en la estructura y la función del cerebro; estos efectos son de máxima importancia en la evolución natural de la enfermedad.

Diversos estudios longitudinales realizados con resonancia magnética (RM) mostraron cambios cerebrales progresivos en los adultos con esquizofrenia durante los primeros años que siguen al diagnóstico. La declinación cerebral progresiva fue el doble de la observada en los controles sanos (-0.5% y -0.2% por año, respectivamente). Estas modificaciones se asocian con una evolución clínica desfavorable, con más síntomas negativos y con un deterioro progresivo del rendimiento neuropsicológico.

Además del efecto de los antipsicóticos, otros factores, como la duración y la gravedad de la enfermedad, podrían influir en los cambios cerebrales. Hasta la fecha, los resultados de los estudios que analizaron estas asociaciones fueron heterogéneos. El objetivo de la presente revisión fue evaluar si la esquizofrenia se asocia con cambios cerebrales progresivos, respecto de los individuos sanos, y determinar la influencia de diversos factores, como la duración de la enfermedad, su gravedad y el tratamiento con antipsicóticos, sobre esas modificaciones.

Pacientes y métodos

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed y Embase de los estudios realizados en pacientes con esquizofrenia, seguidos en forma longitudinal con RM. Sólo se identificaron los trabajos publicados en inglés.

En los artículos se debían incluir pacientes con esquizofrenia según los criterios diagnósticos del DSM-IV®, el DSM-III-R® o la ICD-10, sometidos a RM volumétrica al inicio y durante el seguimiento. En los estudios se debía haber considerado la influencia de, al menos, uno de los factores moderadores señalados. Para el tratamiento con antipsicóticos se consideró la exposición acumulada en dosis equivalentes de clorpromazina.

Se tuvo en cuenta el tamaño de las muestras, el año de publicación, el sexo (porcentaje de mujeres), la edad promedio de los participantes, la duración del seguimiento, la duración de la enfermedad, el tipo de antipsicóticos, la dosis diaria de estos agentes durante el seguimiento (en equivalentes de clorpromazina), la exposición previa a estos fármacos, los volúmenes cerebrales y la gravedad de los síntomas psicóticos.

El estudio siguió las pautas Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Los estudios aplicaron distintas escalas para la medición de los síntomas psicóticos; las más frecuentes fueron la Positive and Negative Symptom Scale (PANSS), la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), la Scale for Assessment of Positive Symptoms (SAPS), y la Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS). Se analizaron los puntajes totales de la PANSS, de la BPRS y de la SAPS más la SANS.

La calidad de los trabajos se determinó sobre la base del diseño de la investigación, las características clínicas y demográficas de los pacientes, y los resultados (índices de abandono, puntajes en las escalas de psicopatología, umbrales estadísticos y confiabilidad de las regiones de interés analizadas en la RM). Según la sumatoria de los puntajes para las distintas categorías, los estudios pudieron ser de calidad alta (> 80%), moderada a alta (60% a 79%), moderada (40% a 59%), moderada a baja (20% a 39%) o baja (< 19%).

Se realizaron metanálisis cuando al menos 3 estudios especificaron el volumen de una misma región cerebral: volumen de la sustancia gris (VSG), volumen de la sustancia blanca (VSB), líquido cefalorraquídeo (LCR) y volumen cerebral total; en algunos estudios también se consignó el volumen del cerebelo. Se analizaron los volúmenes de los ventrículos laterales (VL) y del núcleo caudado. Los factores de confusión considerados fueron la exposición acumulada a antipsicóticos, la duración de la enfermedad y la gravedad del trastorno psiquiátrico.

Se efectuó un análisis transversal mediante la comparación de los datos basales de los pacientes y los controles, y análisis longitudinales con la comparación de los volúmenes cerebrales iniciales y al final del seguimiento. Según la heterogeneidad de los estudios (valorada con el estadístico I² y el estadístico Q), se aplicaron modelos de efectos fijos o aleatorios. El sesgo de publicación se determinó con gráficos de embudo y pruebas de Egger. En caso de observarse sesgo de publicación se aplicaron métodos de ajuste y relleno de Duval y Tweedie; se realizaron análisis de sensibilidad en función de la calidad de los trabajos y con la exclusión de los estudios en los que no se determinó el volumen del cerebelo.

Resultados

Inicialmente se identificaron 116 artículos; 30 de ellos, publicados entre 1994 y 2012, fueron aptos para la presente revisión. La muestra para los análisis incluyó a 1046 enfermos y 780 controles, con una mediana de seguimiento de 72.4 semanas (4 a 520 semanas).

Se encontraron diferencias basales significativas en el VSG; los pacientes tuvieron volúmenes reducidos respecto de los controles ($p = 0.002$). Por el contrario, presentaron volúmenes aumentados de los VL en comparación con los controles ($p < 0.001$). No se observaron diferencias en el VSB o el volumen del caudado.

Diferencias longitudinales en los volúmenes cerebrales

Cuando el VSG se comparó al final del seguimiento, respecto de los valores basales, se constató una disminución global, aunque no significativa, en los pacientes ($p = 0.339$) y en los controles ($p = 0.333$); la diferencia entre los grupos (DEG) fue de $p = 0.923$. No hubo disminuciones significativas del volumen del núcleo caudado en los enfermos ($p = 0.913$) ni en los controles ($p = 0.160$; DEG, $p = 0.318$).

Se observaron cambios volumétricos longitudinales significativos en el VSG y los VL, con disminuciones importantes en los pacientes ($p = 0.002$), pero no en los controles ($p = 0.094$). Se constató una DEG significativa en las modificaciones longitudinales del VSG ($Q = 5.974$; $p = 0.044$). Se registraron aumentos sustanciales del volumen de los VL en los enfermos ($p = 0.002$), no así en los controles ($p = 0.102$); con DEG significativa ($Q = 9.566$; $p = 0.029$). El VSB y el LCR no aumentaron significativamente durante el seguimiento respecto de los valores iniciales en ninguno de los grupos.

Efectos de los moderadores

Se analizaron los efectos de la exposición acumulada a los antipsicóticos durante el seguimiento, los cambios en los síntomas psicóticos, y la duración de la enfermedad sobre el VSG y el volumen de los VL en los pacientes. Las disminuciones longitudinales del VSG en los enfermos se asociaron directamente con la exposición acumulada a los antipsicóticos en el transcurso del tiempo (8 estudios, 629 enfermos; $\beta = -0.013$; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -0.033 a -0.001 ; $Q = 8.598$; $p = 0.048$), pero no con los cambios en los síntomas psicóticos (7 estudios, 418 pacientes, $p > 0.05$) o la duración de la enfermedad (9 trabajos, 645 pacientes, $p > 0.05$).

Los cambios longitudinales en el volumen de los VL en los pacientes no se asociaron con la exposición acumulada a los antipsicóticos (10 estudios, 533 enfermos, $p < 0.05$) o la duración de la enfermedad (11 estudios, 542 enfermos, $p > 0.05$). Debido a la falta de datos en 7 trabajos no fue posible realizar metanálisis para los cambios en el volumen de los VL y las modificaciones de los síntomas.

La duración del estudio **no influyó** sobre los cambios longitudinales del VSG ($\beta = -0.0006$; IC 95%: -0.001 a 0.001 ; $Z = -1.772$; $p = 0.096$). Si bien en los estudios de mayor duración el agrandamiento de los VL tendió a ser más importante respecto de los trabajos de menor duración, el efecto no fue significativo ($\beta = 0.001$; IC 95%: -0.001 a 0.002 ; $Z = 1.413$; $p = 0.158$).

En el análisis transversal, la heterogeneidad fue baja y no significativa. En cambio, la heterogeneidad significativa, aunque de poca magnitud en el análisis longitudinal motivó la valoración de la influencia de los factores de confusión. La mayoría de los estudios fueron de calidad alta o moderada (13.3% de calidad alta y 73.3% de calidad moderada). La eliminación de los estudios con calidad en el tercio inferior no afectó los resultados más del 8.5%. Asimismo, la exclusión de los estudios en los cuales no se valoraron los cambios en el volumen del cerebelo no afectó las estimaciones basales del metanálisis más del 7%.

Discusión

En la presente revisión se analizaron 30 estudios longitudinales en pacientes con esquizofrenia sometidos a RN basal y durante el seguimiento. La muestra final para los análisis estuvo integrada por 1046 pacientes y 780 controles. En el análisis basal transversal se comprobaron reducciones significativas del VSG y aumento de los volúmenes de los VL en los pacientes con esquizofrenia respecto de los controles; no se observaron alteraciones en el VSB, el LCR o el núcleo caudado.

En el análisis longitudinal se constataron disminuciones progresivas del VSG en los enfermos, pero no en los controles. Las reducciones se relacionaron, de manera directa, con la dosis acumulada de los antipsicóticos; en cambio, la gravedad de la enfermedad y su duración no influyeron en los cambios cerebrales observados.

La magnitud de la reducción del VSG se vinculó al agrandamiento de los VL, en coincidencia con la hipótesis que sugiere que el encogimiento cortical progresivo explicaría, en gran parte, el agrandamiento de los VL. Por el diseño de la investigación no fue posible establecer si los cambios detectados sólo se producen en un subgrupo determinado de enfermos con esquizofrenia.

Por primera vez, en el presente trabajo se comprobó una correlación significativa entre el tratamiento con antipsicóticos y los cambios progresivos en el VSG en una amplia muestra de enfermos con esquizofrenia. Si bien en un estudio previo los cambios cerebrales inducidos por el tratamiento con haloperidol se normalizaron luego de interrumpido el tratamiento, en otro trabajo la declinación continuó a pesar del cese de la terapia. Es posible que las modificaciones estructurales cerebrales obedezcan a la evolución natural de la enfermedad, con un agravamiento relacionado con el uso de antipsicóticos. Este último factor no sería el único que determinaría los cambios cerebrales.

Conclusión

La esquizofrenia se caracteriza por la disminución progresiva del volumen de la sustancia gris y el aumento del volumen de los ventrículos laterales; algunas de estas alteraciones neuroanatómicas parecen relacionarse con el tratamiento con antipsicóticos.

♦ SIIC- Sociedad Iberoamericana de Información Científica

