

# Estudi longitudinal prospectiu sobre els efectes neuropsicològics del Tractament de manteniment amb Clozapina en el Trastorn Psicòtic Resistent



Estrella Martínez, Nelly Montero, Helena Navarro\*, Marina Piñeiro\*, Cristina Carmona\*, Mar Carceller-Sindreu  
María Figueras, Dolors Puigdemont, Maria J.Portella, Enric Alvarez.  
Hospital de la santa Creu i sant Pau. Barcelona.

\* Residents de psicologia.

# ESQUIZOFRÈNIA I NEUROCOGNICIÓ



- L' esquizofrènia afecta negativament les funcions neurocognitives:
  - Atenció
  - Funció executiva
  - Llenguatge
  - Cognició social
  - Velocitat de processament
  - Memòria i aprenentatge
  - Psicomotricitat fina
- Els dèficits són previs al debut de la malaltia i tenen predisposició familiar.
- Els dèficits estan estretament associats al grau de funcionalitat aconseguit.

# FÀRMACS ANTIPSIQUICÒTICS



## AntiPsicòtics PRIMERA Generació:

- ✦ Dèficits en la memòria de treball, en la velocitat de processament i en les habilitats motrius.
- ✦ Major afinitat D2 // combinació freqüent amb anticolinèrgics.

## AntiPsicòtics SEGONA Generació:

- ✦ Heterogeneïtat.
- ✦ Podrien millorar la neurocognició.
- ✦ Cap antipsicòtic va obtenir milloria en tots els dominis avaluats.
  - Sertindol (efecte positiu): funcions executives.
  - Clozapina y olanzapina (efecte positiu) en fluència verbal.

# CLOZAPINA



- *Gold standard* de l'esquizofrènia resistent.
- Major eficàcia en la reducció dels símptomes positius i negatius.
- Menor incidència d'efectes extrapiramidals.

# CLOZAPINA



## Dades contradictòries respecte a l'acció sobre la cognició:

- ✦ Podria millorar les funcions executives i de memòria

*Hagger et al. 1993, Lee et al. 1999*

1.- Acció agonista M2, M4, M1. *(Weiner et al. 2004)*

2.- Activació d'autoreceptors serotoninèrgics 5HT<sub>1A</sub>

*Meltzer et al. 2008, Schreiber et al. 2014*

- ✦ Altres publicacions reporten un empitjorament en el rendiment cognitiu per l'efecte anticolinèrgic i el possible efecte sedatiu sobre l'H1

*Bolden et al. 1991, Snyder et al. 1974*

# Neuropsychological effects of maintenance treatment with Clozapine in Treatment-Resistant Psychotic Disorder.

Carceller-Sindreu M, Portella MJ, Carmona C, Rametti G, Puigdemont D, Figueras M, Fernández-Vidal A, Villalta L, Alvarez E. *Actas Esp Psiquiatr.* 2014 Mar-Apr;42(2):68-73.

- Estudi transversal de correlació entre els nivells plasmàtics de clozapina i el rendiment neuropsicològic de 19 pacients amb Tr. Psicòtic resistent greu en monoterapia.
- No es va trobar correlació significativa entre el rendiment neuropsicològic dels pacients en relació amb els nivells plasmàtics de clozapina. Tampoc es va trobar cap relació al dividir la mostra segons si tenien nivells alts ( $\geq 300\mu\text{g/L}$ ) Vs baixos ( $< 300\mu\text{g/L}$ ).
- Una de les conclusions finals es referia a la falta d'indicació de disminució de dosi de clozapina davant les queixes cognitives del pacients, doncs no hi hauria evidència d'empitjorament cognitiu associat a aquest fàrmac i si alt risc de recaiguda.

# Objectiu



Estudiar el possible efecte sobre el rendiment neuropsicològic de pacients en tractament de manteniment amb clozapina al llarg de 3 anys. Secundàriament s'estudia si existeix una relació entre els nivells plasmàtics del fàrmac i el rendiment neuropsicològic.

# MATERIAL I MÈTODES



- Estudi longitudinal prospectiu de 3 anys de durada realitzat al nostre hospital des d'Abril del 2012 a l'Abril de 2015.

- **MOSTRA N=19**

Criteris d'inclusió:

- Diagnòstic: Tr. Psicòtic resistent ( EPC i TEA)
- Estables clínicament (BPRS < 21)
- Monoteràpia amb Clozapina durant almenys 5 anys previs al inici de l'estudi (2012)



# MOSTRA



<b>CARACTERÍSTIQUES CLÍNIQUES I DEMOGRÀFIQUES</b>	
Edat (Anys)	49.52
Gènere (H/D)	10/9
Educació (anys)	12.94
Diagnòstic: EPC/TEA (nºpacients)	14 (73.7%) / 5 (26.3%)
BPRS (DE)	11.55 (7.39)
Nivells plasmàtics de CLZ Alts/ Baixos (nºpacients)	9 / 10

# MATERIAL I MÈTODES



- Es realitzen dues avaluacions neuropsicològiques: Abril del 2012 (NPS) / Abril de 2015 (NPS<sup>2</sup>).
- **Avaluació Neuropsicològica:**
  - Test d'Aprenentatge Verbal de Rey (AVLT)
  - Dígit del WAIS-III
  - Fluència Fonètica (PMR)
  - Wisconsin Card Sorting Test (WCST)
- Es realitzen dues extraccions sanguínies abans de les avaluacions NPS per a l'obtenció dels nivells plasmàtics de CLZ (NP Clz).

# Anàlisi estadística



- Mostra: Anàlisi descriptius.
- Per reproduir els resultats de l'anterior estudi s'ha realitzat una correlació de Spearman entre NP Clz i les puntuacions en el NPS en la valoració actual (NPS<sup>2</sup>).

# Anàlisi estadística



- ANOVA de mesures repetides per estudiar els canvis en el rendiment neuropsicològic al llarg del temps tenint en compte el canvi en els nivells plasmàtics de clozapina com a covariable.
- Variables neuropsicològiques incloses:
  - Record total de l'AVLT (memòria)
  - Puntuació total de Dígit del WAIS-III (atenció)
  - Puntuació total del PMR (fluència fonètica, funció executiva)
  - Número d'encerts, d'errors perseveratius i el número de categories del WCST (funcions executives)
- S'ha creat una variable de canvi en els nivells de clozapina (NP Clz post-NP Clz pre) per valorar l'impacte d'aquest canvi en el rendiment NPS.

# RESULTATS



- No s'observa correlació entre nivells clozapina i rendiment neuropsicològic en les correlacions de Spearman en l'avaluació actual. (NPS<sup>2</sup>), podent replicar els resultats de l'anterior estudi.
- L'ANOVA de mesures repetides mostra diferències significatives entre les dues avaluacions NPS al llarg del temps ( $p=0.036$ ). L'anàlisi post-hoc de les funcions de memòria ( $p=0.03$ ), atenció, ( $p=0.06$ ) i funció executiva ( $p=0.02$ ) mostra un empitjorament en funció del temps.

# RESULTATS

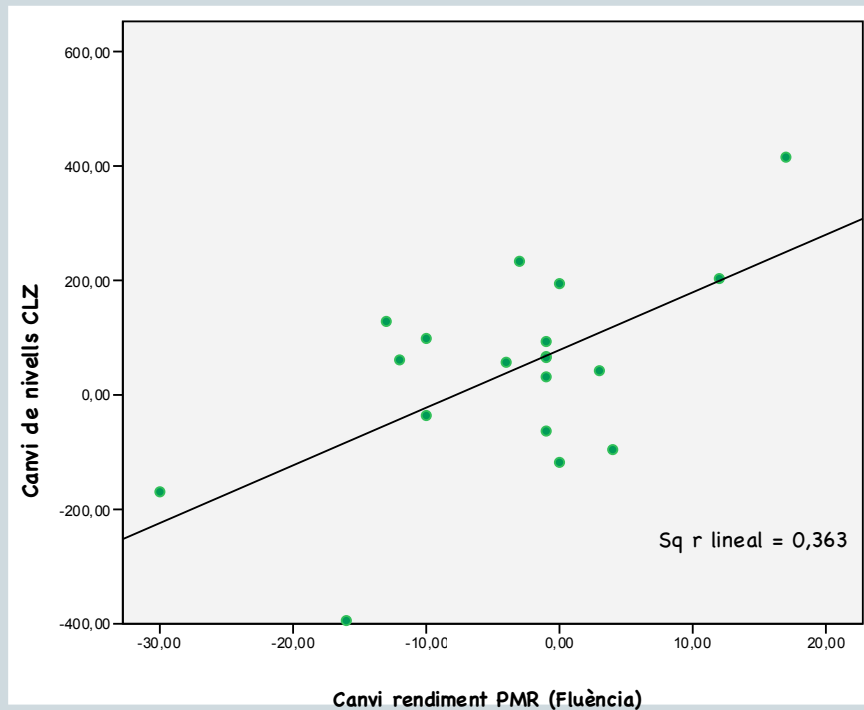


- ANOVA: Introduint el canvi de nivells de clozapina com a covariable, s'observa una interacció estadísticament significativa entre temps x canvi de nivells de clozapina ( $p=0.032$ ), que únicament es manté per a la funció executiva mesurada per el PMR ( $p=0.006$ ).

# RESULTATS



Els individus que presenten una major disminució dels NP són els que tenen un major empitjorament del PMR que mesura la fluència verbal (funcions executives).



L'anàlisi de correlació entre el canvi de fluència verbal i el canvi de nivells de clozapina suggereix un efecte procognitiu de la clozapina sobre la funció executiva.

Avaluació del canvi en el PMR en funció del canvi en els nivells plasmàtics de clozapina.

# Conclusions



- Trobem un empitjorament en el rendiment cognitiu del pacients de la nostra mostra.
- Només l'empitjorament en les funcions executives, mesurat per fluència verbal (PMR), es relaciona amb els canvis en els nivells plasmàtics del fàrmac, suggerint un efecte procognitiu de la clozapina sobre la fluència verbal.



# BIBLIOGRAFÍA



- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer. [Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine.](#) Arch Gen Psychiatry. 1988;45(9):789-96.
- Kalkstein S, Hurford I, Gur RC. Neurocognition in schizophrenia. Curr Top Behav Neurosci. 2010;4:373-90.
- Hagger C, Buckley P, Kenny JT, Friedman L, Ubogly D, Meltzer HY. Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. Biol Psychiatry. 1993; 34: 702–712.
- Motivational and neurocognitive deficits are central to the prediction of longitudinal functional outcome in schizophrenia. [Fervaha G<sup>1</sup>](#), [Foussias G](#), [Agid O](#), [Remington G](#). [Acta Psychiatr Scand](#). 2014 Oct;130(4):290-9.
- Wittorf A, Sickinger S, Wiedemann G, Klingberg S. Neurocognitive effects of atypical and conventional antipsychotic drugs in schizophrenia: A naturalistic 6-month follow-up study. Arch Clin Neuropsychol. 2008; 23: 271-282.
- Meltzer HY, Huang M. In vivo actions of atypical antipsychotic drug on serotonergic and dopaminergic systems. [Prog Brain Res](#). 2008; 172:177-97.
- Weiner DM, Meltzer HY, Veinbergs I, Donohue EM, Spalding TA, Smith TT et al. The role of M1 muscarinic receptor agonism of N-desmethylclozapine in the unique clinical effects of clozapine. Psychopharmacol. 2004; 177: 207–216.
- Nielsen RE, Levander S,, Kjaersdam Telléus G, Jensen SOW, Ostergaard Christensen T, Leucht S. Second-generation – a meta-analysis of randomized clinical trials.
- Richard S. E. Keefe, PhD; Robert M. Bilder, PhD; Sonia M. Davis, DrPH; Philip D. Harvey, PhD; Barton W. Palmer, PhD; James M. Gold, PhD; Herbert Y. Meltzer, MD; Michael F. Green, PhD; George Capuano, PhD; T. Scott Stroup, MD, MPH; Joseph P. McEvoy, MD; Marvin S. Swartz, MD; Robert A. Rosenheck, MD; Diana O. Perkins, MD, MPH; Clarence E. Davis, PhD; John K. Hsiao, MD; Jeffrey A. Lieberman, MD ; CATIE Investigators and the Neurocognitive Working Group. Neurocognitive Effects of Antipsychotic Medications in Patients With Chronic Schizophrenia in the CATIE Trial FREE. Arch Gen Psychiatry. 2007;64(6):633-647.

**MOLTES GRÀCIES PER LA VOSTRA  
ATENCIÓ!**

