

### Cambios cognitivos en respuesta a la medicación antipsicótica: problemas de diseño e interpretación

---

Los déficit cognitivos aportan la mejor evidencia de la esquizofrenia como una enfermedad del cerebro, por encima de los hallazgos de los estudios sobre potenciales evocados, volúmenes de regiones cerebrales, flujo sanguíneo y metabolismo cerebral o densidad de los receptores dopaminérgicos<sup>1</sup>. Estos déficit pueden apreciarse en casi la totalidad de los individuos diagnosticados de esquizofrenia si atendemos a su nivel premórbido<sup>2</sup>. Se han descrito antes de la aparición de los síntomas clínicos, son relativamente independientes de estos, permanecen a lo largo del tiempo y se ha destacado su relación con el funcionamiento sociolaboral y con el beneficio obtenido de los programas de rehabilitación (para una revisión general, véase Bowie et al.<sup>3</sup>). Por todo lo expuesto, en los últimos años se han multiplicado las iniciativas para evaluar la eficacia de los tratamientos, principalmente farmacológicos, para atenuar estos déficit.

Si bien la tendencia general es la de informar de las ventajas de los nuevos antipsicóticos (frente a los convencionales)<sup>4</sup>, los estudios no están exentos de serias limitaciones metodológicas e interpretaciones inadecuadas que comprometen sus conclusiones. La relevancia de estos cambios cognitivos es, en el mejor de los casos, escasa. Tampoco faltan estudios con un adecuado diseño que informan de la ausencia de cambios significativos<sup>5</sup>, e incluso de un peor rendimiento cognitivo tras la administración de los nuevos antipsicóticos<sup>6</sup>.

Es común encontrar en revistas de prestigio alguno de estos problemas que ahora enumeramos. Primero, los estudios que administran una misma (o similar) tarea cognitiva en varias ocasiones tienden descuidar los efectos de la práctica. Estos efectos son esperables principalmente en aquellas pruebas con un mayor componente de velocidad, en aquellas que requieren un modo de respuesta inusual o las que tienen una solución sencilla. En general son un riesgo potencial en todas las tareas cognitivas, lo que exige utilizar medidas de control. Segundo, la multiplicación de variables cognitivas hace altamente probable el error tipo I, esto es, encontrar diferencias donde no las hay. Por otro lado, recurrir a una o pocas variables cognitivas como reflejo de una función cerebral (o del funcionamiento general) es igualmente criticable. Tercero, los tratamientos previos, especialmente en la población de pacientes con enfermedad crónica o resistente a la medicación, pueden condicionar la interpretación de modo que más que atribuir los cambios al nuevo tratamiento, generalmente único y en dosis ajustadas por el protocolo de investigación, se deben atribuir a la reti-

rada de los tratamientos previos en un grupo especialmente propenso a ser polimedicado. En el caso de los primeros episodios es frecuente que la evaluación inicial se haya realizado también tras la instauración de los antipsicóticos, por lo que los efectos «beneficiosos» pueden deberse a la progresiva adaptación o a la regresión a la media. Cuarto, los estudios sobre la respuesta a los antipsicóticos son proclives a no considerar otras circunstancias no biológicas concurrentes (p. ej., otras terapias psicológicas o de rehabilitación o altas hospitalarias). A estos problemas de diseño e interpretación se añaden otros como las diferencias en las dosis, los efectos de las medicaciones adyuvantes, la financiación por laboratorios, etc. Todo esto asumiendo como inviable el mejor diseño experimental para diferenciar los efectos cognitivos de los antipsicóticos de los de la enfermedad misma: el ensayo clínico controlado con placebo.

En este contexto deberíamos situar el trabajo recientemente publicado en *ACTAS ESPAÑOLAS DE PSIQUIATRÍA* por Chamorro et al.<sup>7</sup> Los autores tratan de comprobar la utilidad de una medida de inteligencia general, el Test de Factor «g» de Cattell para evaluar el funcionamiento cognitivo a lo largo de 1 año, tras el cambio a un tratamiento con risperidona en un grupo de 32 pacientes con varios años de evolución de la enfermedad. Concluyen que la prueba «parece sensible a la mejora (...) del funcionamiento cognitivo» y que el tratamiento con risperidona «puede ser efectivo»<sup>7</sup>. El diseño empleado no permite sostener ninguna de esas dos afirmaciones, ni siquiera con su prudente redacción en condicional.

El uso de la prueba de Cattell con población clínica es escasísimo y serían necesarios adecuados estudios de validación antes de darla por buena en la población de personas con esquizofrenia, tanto como medida de funcionamiento «frontal» como de inteligencia general. Por otro lado, ante la ausencia de un grupo de comparación, los resultados no sólo no avalan que la risperidona mejore el funcionamiento cognitivo en esa muestra, ni siquiera permiten esclarecer que no lo esté empeorando. En nuestra experiencia, con un diseño con asignación aleatoria de tratamientos en pacientes nunca antes medicados con antipsicóticos, la risperidona no se diferenciaba significativamente del haloperidol en los efectos cognitivos ni en la fase aguda<sup>8</sup>, ni tras la estabilización clínica<sup>9</sup>, ni después de 1 año de tratamiento.

El tratamiento de los déficit cognitivos en la esquizofrenia seguirá siendo una prioridad en los próximos años. El desarrollo de nuevas intervenciones depende en gran medida de la rigurosa evaluación de los resultados de los tratamientos, farmacológicos o no, ya disponibles.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Heinrichs RW. The primacy of cognition in schizophrenia. *Am Psychol* 2005;60:229-42.

2. Keefe RS, Easley CE, Poe MP. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005;57:688-91.
3. Bowie CR, Harvey PD. Cognition in schizophrenia: impairments, determinants, and functional importance. *Psychiatr Clin North Am* 2005;28:613-33, 26.
4. Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999; 25:201-22.
5. Goldberg TE, Goldman RS, Burdick KE, Malhotra AK, Lencz T, Patel RC, et al. Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice effect? *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:1115-22.
6. Reilly JL, Harris MS, Khine TT, Keshavan MS, Sweeney JA. Antipsychotic drugs exacerbate impairment on a working memory task in first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007;6:818-21.
7. Chamorro L, de Felipe M, Soler M, Olivares D, Huertas D. Medición de la capacidad intelectual en pacientes esquizofrénicos. *Actas Esp Psiquiatr* 2008;36:33-8.
8. González-Blanch C, Crespo-Facorro B, Álvarez-Jiménez M, Rodríguez-Sánchez J, Pérez-Iglesias R, Pelayo-Terán JM, et al. Lack of association between clinical and cognitive change in first-episode psychosis: the first six weeks of treatment. *Can J Psychiatry* in press.
9. González-Blanch C, Crespo-Facorro B, Álvarez-Jiménez M, Rodríguez-Sánchez JM, Pelayo-Terán JM, Pérez-Iglesias R, et al. Pretreatment predictors of cognitive deficits in early psychosis. *Psychol Med* 2008;28:737-46.

C. González-Blanch

Unidad de Salud Mental  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla  
Santander (Cantabria)

Correspondencia:  
César González-Blanch  
Unidad de Salud Mental  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla  
Tetuán, 59  
39004 Santander (Cantabria)  
Correo electrónico: cgblanch@terra.es

## Réplica

Valoramos positivamente las reflexiones que realiza González-Blanch en su carta al director, pero consideramos que debemos contestar a alguna de sus afirmaciones. Defendemos los proyectos que intentan consensuar las baterías neuropsicológicas idóneas para evaluar el funcionamiento cognitivo en pacientes esquizofrénicos, como el proyecto MATRICS<sup>1</sup>. Reconocemos que el test de Cattell no ha sido utilizado, ni por tanto validado, en pacientes esquizofrénicos; escoger este y no otro test viene dado por ser uno de los pocos que mide el factor «g» de inteligencia con una fiabilidad y validez demostradas, y por ser más fácil y breve su aplicación que otros, y además uno de los motivos que nos movieron a publicar el estudio fue precisamente

señalar ese posible uso del test de Cattell y despertar el interés para su posible validación futura. Así ha ocurrido al menos con otro test de inteligencia ampliamente utilizado en la actualidad para medir el funcionamiento cognitivo del paciente esquizofrénico, como es el WAIS, en que se inició su uso para este propósito sin estar validado y que dada su reconocida utilidad todavía hoy se siguen validando formas nuevas, como las breves, para los pacientes esquizofrénicos<sup>2,3</sup>. También reconocemos que deberían contrastarse los valores del coeficiente intelectual (CI) en el paciente esquizofrénico mediante el test de Cattell con los resultados de baterías de pruebas neuropsicológicas para comprobar su valor predictivo del funcionamiento cognitivo en estos pacientes.

En cuanto a los efectos de la risperidona sobre el funcionamiento intelectual en los pacientes del estudio, señalamos el resultado final de mejora en los valores del CI medidos con el test de Cattell tras el tratamiento durante 12 meses con risperidona (sin poder conocer el efecto de otras variables que no controlamos en el estudio) y que se correlacionan además con la mejora en otras áreas, como la «impresión clínica global». Sí existen estudios de la disminución de los déficit cognitivos del paciente esquizofrénico tras un período de tratamiento con risperidona; desde el estudio de Rossi et al.<sup>4</sup>, citado en nuestro artículo, hasta los más recientes de Riedel<sup>5</sup>, Harvey<sup>6,7</sup> o en nuestro entorno el de Gurpegui<sup>8</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nuechterlein KH, Green MF. The MATRICS consensus cognitive battery, part 1; test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry* 2008;165:203-13.
2. Blyler CR, Gold JM, Iannone VN, Buchanan RW. Short form of the WAIS-III for use with patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2000;46:209-15.
3. Christensen BK, Girard TA, Bagby RM. Wechsler Adult Intelligence scale third edition short form for index and IQ scores in a psychiatric population. *Psychol Assess* 2007;19:236-40.
4. Rossi A, Mancini F, Stratta P, Nattei P, Gismondi R, Pozzi F, et al. Risperidone, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia: an open study. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:40-3.
5. Riedel M, Spellman I, Strassnig M, Douhet A, Dehning S, Opgen-Rhein M, et al. Effects of risperidone and quetiapine on cognition in patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007;257:360-70.
6. Harvey PD, Rabinowitz J, Eerdeken M, Davidson M. Treatment of cognitive impairment in early psychosis: a comparison of risperidone and haloperidol in a large long-term trial. *Am J Psychiatry* 2005;162:1888-95.
7. Harvey PD, Patterson TL, Potter LS, Zhong K, Brecher M. Improvement in social competence with short-term atypical antipsychotic treatment: a randomized, double-blind comparison of quetiapine versus risperidone for social competence, social cognition, and neuropsychological functioning. *Am J Psychiatry* 2006;163:1918-25.

8. Gurpegui M, Álvarez E, Bousoño M, Ciudad A, Carlos Gómez J, Olivares JM. Effect of olanzapine or risperidone treatment on some cognitive functions in a one-year follow-up of schizophrenia outpatients with prominent negative symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:725-34. Epub 2007 May 31.

---

L. Chamorro  
M. V. de Felipe  
M. M. Soler  
D. Olivares  
D. Huertas

Servicio de Psiquiatría  
Hospital Universitario de Guadalajara  
Guadalajara