

Efectos a largo plazo del tratamiento con risperidona versus neurolépticos convencionales en el rendimiento neuropsicológico de pacientes bipolares eutímicos

REINARES, M.*; MARTÍNEZ-ARÁN, A.*; COLOM, F.*; BENABARRE, A.***; SALAMERO, M.** y VIETA, E.***

* Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. Barcelona. ** Servicio de Psicología Clínica. Hospital Clínico. Barcelona.

*** Servicio de Psiquiatría. Hospital Clínico. Barcelona.

Long-term effects of risperidone versus conventional antipsychotics in the neuropsychological functioning of euthymic bipolar patients

Resumen

Introducción: Cada vez son más los estudios que sugieren la persistencia de déficit cognitivos en un subgrupo de pacientes bipolares eutímicos. Los antipsicóticos atípicos constituyen una alternativa de tratamiento que, frente a los neurolépticos convencionales, podría afectar en menor medida a las funciones cognitivas. El objetivo de este estudio fue establecer, en pacientes bipolares eutímicos que precisan tratamiento antipsicótico a largo plazo, las diferencias neuropsicológicas y pronósticas (adaptación laboral) entre un subgrupo de pacientes tratado con risperidona y otro subgrupo que recibió neurolépticos clásicos.

Sujetos y método: La muestra estaba compuesta por veinte pacientes diagnosticados según criterios RDC de trastorno bipolar I o II que fueron evaluados a través de la entrevista estructurada SADS. Los pacientes llevaban un mínimo de seis meses eutímicos (HDRS < 8; YMRS < 6) y con tratamiento antipsicótico. Se comparó el perfil neuropsicológico de los que recibieron risperidona (N= 11) con el de los que fueron tratados con neurolépticos convencionales (N= 9).

Resultados: Se observaron diferencias significativas en puntuaciones del trazo B del Trail Making Test ($p= 0,038$) y en la adaptación laboral ($p= 0,024$) favorables al grupo tratado con risperidona. No se obtuvieron diferencias significativas en el resto de las pruebas neuropsicológicas, pero los pacientes tratados con risperidona tendieron a puntuar mejor en la mayor parte de las mismas.

Conclusiones: De los pacientes bipolares que precisan tratamiento prolongado con antipsicóticos para la prevención de recaídas, los tratados con risperidona muestran mayor flexibilidad cognitiva y mejor adaptación laboral que los tratados con neurolépticos convencionales.

Palabras clave: Trastorno bipolar. Neuropsicología. Risperidona. Antipsicóticos.

Summary

Introduction: An increasing number of studies point to the persistence of cognitive deficits in a subpopulation of euthymic bipolar disorders. Atypical antipsychotics represent an interesting alternative treatment compared with conventional neuroleptics, because the former might cause lesser affection of cognitive functions. The objective of this study was to establish, for euthymic bipolar patients who need long-term antipsychotic treatment, the neuropsychological and outcome (occupational functioning) differences between the patients treated with risperidone and the patients treated with conventional neuroleptics.

Subjects and method: A sample of twenty RDC bipolar I and II patients were assessed by means of the SADS. All of them were euthymic (HDRS < 8; YMRS < 6) for at least 6 months and treated with antipsychotics. Patients who received risperidone (N= 11) were compared with patients who received conventional neuroleptics (N= 9) with respect to their neuropsychological profile.

Results: There were significant differences in Trail Making Test- part B ($p= 0.038$) and in occupational outcome ($p= 0.024$), favouring patients who were treated with risperidone. There were no significant differences in other neuropsychological tests, but the patients treated with risperidone tended to score higher in most measures of cognitive performance.

Conclusions: Among bipolar patients who need long-term antipsychotic treatment for preventing relapses, patients who receive risperidone show more cognitive flexibility and better occupational adaptation than patients treated with conventional neuroleptics.

Key words: Bipolar disorder. Neuropsychology. Risperidone. Antipsychotics.

La concepción clásica establecía como una de las diferencias básicas entre la esquizofrenia y la psicosis maniaco-depresiva la ausencia de deterioro cognitivo en esta última (1). Actualmente son diversos los estudios que han evidenciado la presencia de disfunciones cognitivas persistentes más allá de las fases agudas en aproximadamente una tercera parte de los pacientes bipolares (2), lo que implica que un subgrupo de pacientes podría manifestar déficit cognitivos incluso en períodos interepisódicos (3-5). Entre las funciones que parecen afectadas en las fases agudas del trastorno bipolar destacan el aprendizaje, la memoria, la atención, la fluidez verbal y las funciones ejecutivas (6). No existe acuerdo sobre cuáles son las funciones cognitivas alteradas en pacientes en remisión. Es preciso llevar a cabo estudios con pacientes bipolares eutímicos en los que se controle el efecto que las variables clínicas y farmacológicas pueden ejercer sobre la cognición.

Con respecto a la influencia de la medicación sobre la función cognitiva, algunos trabajos, realizados mayoritariamente con muestras de pacientes esquizofrénicos, defienden la participación de los neurolépticos convencionales en parte de los déficits cognitivos (7). El bloqueo dopaminérgico y la adición de agentes anticolinérgicos pueden empeorar procesos cognitivos tales como la memoria y la función ejecutiva (8). Una de las ventajas de los nuevos antipsicóticos como la risperidona, antagonista de la dopamina y de la recaptación de serotonina, es su capacidad de provocar menos efectos extrapiramidales, con lo cual disminuye la necesidad de utilizar fármacos anticolinérgicos que pueden afectar a diversas funciones cognitivas (9). Son diversos los estudios que han referido que la risperidona podría ejercer

TABLA I Criterios para la implantación de tratamiento a largo plazo con antipsicóticos en el trastorno bipolar (deben cumplirse al menos dos)

1. Importante sintomatología psicótica en las fases agudas.
2. Ciclación rápida resistente a los eutimizantes.
3. Manía unipolar o predominio claro de fases maníacas.
4. Antecedentes de recaídas inmediatas o precoces tras la retirada de antipsicóticos.
5. Buena tolerancia del tratamiento con antipsicóticos.

una acción benéfica sobre las funciones cognitivas (7, 8, 10-12).

Como regla general, se considera que la utilización de antipsicóticos más allá de las fases agudas de manía o depresión psicótica no está justificada y comporta un riesgo suplementario de efectos adversos, incluyendo la discinesia tardía (13). Sin embargo, diversos estudios parecen indicar que existe un subgrupo de pacientes bipolares que requiere, junto al eutimizante, tratamiento antipsicótico de mantenimiento (14, 15). Además, cada vez es mayor la evidencia de que los antipsicóticos atípicos podrían tener propiedades eutimizantes (16, 17).

El presente estudio tiene como objetivo establecer, para aquellos pacientes bipolares eutímicos que precisan tratamiento antipsicótico a largo plazo para mantenerse en remisión, las diferencias neuropsicológicas y pronósticas (que en este caso se evaluaron a través de la adaptación laboral) entre los que fueron tratados con risperidona y los que recibieron neurolépticos clásicos (haloperidol, clotiapina, tioridacina, trifluoperacina).

TABLA II Combinación de fármacos y dosis del grupo tratado con neurolépticos clásicos versus el grupo tratado con risperidona

	<i>Neurolépticos clásicos (N= 9)</i>		<i>Risperidona (N= 11)</i>		χ^2	<i>p</i>
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>		
<i>Fármacos</i>						
<i>Eutimizantes</i>						
Litio	7	78	8	73	0,67	NS
Carbamacepina	2	22	5	45	1,17	NS
Valproato	0	0	2	18	1,82	NS
Combinación	1	11	4	36	1,68	NS
Benzodiacepinas	4	44	6	54	0,20	NS
Anticolinérgicos	3	33	2	18	0,60	NS
	<i>Media</i>	<i>DS</i>	<i>Media</i>	<i>DS</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
<i>Dosis farmacológica</i>						
Clorpromacina *	160,5	111,8	263,6	170,4	1,56	NS
Litio	1.100	239,1	1.225	406,2	0,75	NS
Carbamacepina	500	141,4	600	244,9	0,52	NS
Valproato	0	0	1.250	353,6		NA
Anticolinérgicos	3,3	2,3	5	1,4	0,89	NS

DE: Desviación estándar; NS: No significativo; NA: No aplicable (ningún paciente del grupo de neurolépticos clásicos tomaba valproato); * Dosis equivalentes a las de clorpromacina de los diferentes antipsicóticos según Bueno et al (22).

TABLA III Comparación de las variables sociodemográficas, características clínicas, años de educación y adaptación laboral de los pacientes tratados con neurolépticos clásicos y los tratados con risperidona

	<i>Neurolépticos clásicos (N= 9)</i>		<i>Risperidona (N= 11)</i>		<i>t</i>	<i>p</i>
	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>		
Edad	42	10,5	35	9,4	-1,44	NS
Años de educación	11	3,8	13	3,1	1,05	NS
Edad de inicio	24	7,1	25	7,5	0,21	NS
Número de episodios						
Maníacos	3,4	2,9	4,5	3,8	0,72	NS
Hipomaníacos	4,4	4,2	3,2	4,2	-0,57	NS
Depresivos	6,4	4,8	2,8	2,5	-1,98	NS
Mixtos	1,9	3,9	0,3	0,5	-1,13	NS
Hospitalizaciones	3	2,6	3	2,2	-0,20	NS
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	χ^2	<i>p</i>
Sexo					0,58	NS
Hombre	3	33	5	45		
Mujer	6	67	6	54		
Estado civil					2,34	NS
Soltero	6	60	3	37		
Casado/juntado	2	20	3	37		
Separado	2	20	1	12		
Viudo	0	0	1	12		
Síntomas psicóticos	6	75	9	90	0,72	NS
Intento de suicidio	4	50	2	20	1,80	NS
Adaptación laboral					5,05	0,024
Buena	2	22	8	73		
Deficiente	7	78	3	27		

DE: Desviación estándar; NS: no significativo.

MÉTODO

La muestra estaba compuesta por 20 pacientes del Programa de Trastornos Bipolares del Hospital Clínico y Universitario de Barcelona con edades comprendidas entre los 18 y los 60 años. Todos los pacientes fueron diagnosticados según criterios Research Diagnostic Criteria (RDC) (18) de trastorno bipolar I o II mediante la Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS) (19), que fue administrada por dos psiquiatras de modo independiente; como criterio para que el paciente entrara en el estudio ambos debían coincidir en el diagnóstico, sólo se incluyó a los pacientes que dieron su consentimiento informado para participar, siguiendo los criterios del Comité Ético y de Investigación del Hospital Clínico de Barcelona. No se incluyó en el estudio ningún sujeto que presentara patología orgánica que pudiera afectar al rendimiento cognitivo (como hipotiroidismo, síndrome de apneas del sueño, patología neurológica, etc.), ni aquellos con historia de abuso o dependencia de tóxicos. En el momento en que se realizó la exploración neuropsicológica todos los sujetos llevaban un mínimo de seis meses sin recaídas según la SADS y seguían tratamiento prolongado con antipsicóticos. Para confirmar la persistencia de la eutimia, a los sujetos se les administraron la Hamilton Rating Scale (HDRS) (20) y la Young Mania Rating Scale (YMRS) (21), se consideró que cumplían

criterios de eutimia los pacientes que obtenían puntuaciones inferiores a 8 y 6 en la HDRS y la YMRS respectivamente.

A partir de la historia clínica y de la entrevista estructurada con el paciente y alguno de sus familiares más próximos y/o el cónyuge se recogieron las variables sociodemográficas (edad, sexo, estado civil) y las variables clínicas (edad de inicio de la enfermedad, tipo de episodio inicial, número de episodios maníacos, número de episodios hipomaníacos, número de episodios depresivos, número de episodios mixtos, número de hospitalizaciones, presencia de síntomas psicóticos, intentos de suicidio). También se registró el tratamiento que había seguido el paciente en los últimos seis meses (combinación de fármacos y dosis), y las variables nivel educativo y adaptación laboral.

Se comparó el perfil neuropsicológico de los que recibieron risperidona (n= 11) con el de los que fueron tratados con neurolépticos clásicos (n= 9). El Programa de Trastornos Bipolares del Hospital Clínico de Barcelona permite la utilización de antipsicóticos de mantenimiento siempre que se den al menos dos de las situaciones enumeradas en la tabla I. Para evitar sesgos en la instauración del antipsicótico, el estudio se realizó en el contexto de un estudio abierto de la efectividad de la risperidona en pacientes bipolares que cumplían al menos dos de los criterios de la tabla I que fueron recluta-

TABLA IV Evaluación neuropsicológica de los sujetos tratados con neurolépticos clásicos versus los tratados con risperidona

	<i>Neurolépticos clásicos</i>		<i>Risperidona</i>		<i>t</i>	<i>p</i>
	<i>Media</i>	<i>DS</i>	<i>Media</i>	<i>DS</i>		
<i>WAIS</i>						
Vocabulario	108	9,2	105,5	8,2	-0,65	NS
Dígitos						
Directo	5,7	1,3	5,3	1,6	-0,65	NS
Inverso	4,2	1	3,8	1	-0,92	NS
<i>WCST</i>						
Categorías	4,4	2	5,6	0,8	1,67	NS
Errores						
Total	37,5	27,8	21,1	6,1	-1,66	NS
Perseverativos	19,6	25,7	6,4	8,3	-1,49	NS
<i>STROOP</i>						
Palabras	93,2	20,8	97,4	17	0,49	NS
Color	61,1	15,3	57,6	15,7	0,50	NS
Palabra-Color	37,2	10,8	38,9	6,5	0,46	NS
Interferencia	3,2	6,3	6,8	13,4	0,79	NS
<i>TMT</i>						
Trazo A (PT)	45,2	12,4	46,2	11,3	0,18	NS
Trazo B (PT)	42,3	8,3	49,7	5,1	2,32	0,038
<i>Fluencia verbal</i>						
FAS	34,1	15,1	33,6	7,7	-0,09	NS
Errores FAS	1,9	2,1	1,2	1,2	-0,83	NS
Categorías	18	2,9	16,2	2,6	-1,48	NS
<i>CVLT</i>						
Lista A	39,2	13,8	45,6	9,2	1,24	NS
MCP libre	7,8	3,9	9	3,3	0,75	NS
MCP guiada	9,7	3,1	10,4	2,4	0,48	NS
MLP libre	8,1	4,3	9,8	3,2	1,01	NS
MLP guiada	9,2	3,6	10,4	2,5	0,90	NS
Lista B	4,9	1,5	4,7	2	-0,20	NS
Reconocimiento	13,5	2,2	14,1	1,8	0,59	NS
<i>WMS</i>						
Memoria visual						
Corto plazo	8,1	4,1	11,4	4,3	1,61	NS
Medio plazo	4,4	1,9	5,3	1,1	1,30	NS

WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; TMT: Trail Making Test; FAS: Controlled Oral Word Association Test; CVLT: California Verbal Learning Test; WMS: Wechsler Memory Scale; MCP: Memoria a corto plazo; MLP: Memoria a largo plazo; NS: no significativo; PT: puntuación típica.

dos de forma consecutiva. Los pacientes que recibieron antipsicóticos convencionales fueron los inmediatamente anteriores al reclutamiento del estudio con risperidona, parte del cual ya ha sido publicado (17). Los antipsicóticos que recibió el grupo no tratado con risperidona fueron: haloperidol ($n=5$), clotiapina ($n=1$), tioridacina ($n=1$) y trifluoperacina ($n=1$); en un caso ($n=1$) se prescribió la combinación de haloperidol y clotiapina. Para realizar comparaciones válidas entre ambos grupos, se calculó la dosis recibida de antipsicótico según equivalentes de clorpromacina, aplicando el siguiente baremo (22): haloperidol 1 mg= 50 mg de clorpromacina, tioridacina 1 mg= 1 mg de clorpromaci-

na, trifluoperacina 5 mg= 100 mg de clorpromacina, clotiapina 20 mg= 100 de clorpromacina, risperidona 1 mg= 100 mg de clorpromacina. Aunque este baremo sea discutible, refleja en cierta medida que las dosis utilizadas en uno y otro grupo eran comparables (tabla II). El tiempo medio de tratamiento con antipsicóticos fue de 22 meses para el total de la muestra, repartidos en 33 meses para el grupo de los neurolépticos típicos y 13 meses para el de risperidona ($t=-1,79$; $p=NS$). La batería neuropsicológica estaba compuesta por el subtest Vocabulario de la Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) (23) para la estimación del nivel intelectual general premórbido, el subtest Dígitos de la Wechsler

Adult Intelligence Scale (WAIS) (23) para la evaluación de la atención concentrada y la memoria inmediata, el Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (24) para la evaluación de la función ejecutiva, el test de Stroop (25) para la evaluación de la atención selectiva, el Trail Making Test (26) para la evaluación perceptual-motora y la flexibilidad cognitiva, el Test de Fluidez Verbal FAS/Categorías (27) para evaluar la fluidez verbal, el Test de Aprendizaje Verbal de California (28) para la evaluación de los procesos mnésicos, y los Pares Visuales Asociados de la Wechsler Memory Scale (29) para la evaluación de la memoria visual a corto y medio plazo.

Las pruebas estadísticas utilizadas en la comparación de grupos fueron la *t* de Student para el análisis de las variables cuantitativas, y la *chi* cuadrado con la corrección de Yates para las variables cualitativas.

RESULTADOS

No se apreciaron diferencias significativas en cuanto a las variables sociodemográficas edad, sexo y estado civil entre el grupo que recibió tratamiento con neurolépticos convencionales y los que recibieron risperidona. Tampoco se encontraron diferencias significativas en las variables edad de inicio de la enfermedad, número total de episodios, número de episodios maníacos, hipomaniacos, depresivos y mixtos, número de hospitalizaciones, presencia de sintomatología psicótica, intentos de suicidio y nivel educativo (tabla III). No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a los fármacos y a la dosis administrada (tabla II). Sí se obtuvieron diferencias significativas en la variable adaptación laboral ($p=0,024$); el grupo que recibió tratamiento con risperidona presentaba una mejor adaptación laboral que aquellos que fueron tratados con neurolépticos clásicos (tabla III).

Con respecto a las variables neuropsicológicas, se observaron diferencias significativas en las puntuaciones del trazo B del Trail Making Test ($p=0,038$), favorables al grupo que seguía tratamiento con risperidona. No hubo diferencias significativas en el resto de pruebas neuropsicológicas, pero los pacientes tratados con risperidona tendieron a puntuar mejor que los tratados con neurolépticos convencionales en la mayor parte de las mismas (tabla IV).

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio muestran que entre los pacientes bipolares que siguen tratamiento prolongado con antipsicóticos para la prevención de recaídas, los tratados con risperidona presentan mayor grado de flexibilidad cognitiva y mejor adaptación laboral que los tratados con neurolépticos típicos. La risperidona parece tener un efecto beneficioso sobre el funcionamiento cognitivo de pacientes bipolares en remisión que precisen tratamiento prolongado con antipsicóticos o cuanto

menos, asociarse a menos disfunciones neuropsicológicas que los fármacos convencionales como haloperidol, clotiapina, tioridacina y trifluoperacina. El hecho de que ambos grupos sean comparables desde el punto de vista clínico, por la ausencia de diferencias en las características basales, refuerza el valor de dicho hallazgo.

Otros estudios, realizados mayoritariamente con muestras de pacientes esquizofrénicos, apoyan la superioridad que sobre la función cognitiva ejercen los nuevos antipsicóticos con respecto a los antipsicóticos convencionales. Meltzer y McGurk (12), en una revisión de trabajos realizados con pacientes esquizofrénicos, destacan el efecto favorable de la risperidona sobre la memoria de trabajo, la función ejecutiva y la atención. En un estudio comparativo utilizando risperidona y haloperidol en pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento, resultados preliminares indicaron que los sujetos que recibieron risperidona mostraron una ejecución cognitiva superior con respecto a los tratados con haloperidol, tanto en tareas de memoria de trabajo espacial como en el trazo B del Trail Making Test (30). Estos datos van en consonancia con los obtenidos en nuestro estudio. Otros autores también subrayan el efecto positivo que ejerce la risperidona respecto al haloperidol en la ejecución del WCST y en el trazo B del Trail Making Test en una muestra de pacientes esquizofrénicos (31). A partir de la comparación de risperidona con neurolépticos convencionales, Green (32) subraya los beneficios de la primera sobre la memoria de trabajo verbal y espacial, así como sobre la velocidad psicomotora. Otros autores han destacado el efecto beneficioso de la risperidona sobre la memoria de trabajo y la atención selectiva (7). En el estudio de Gallhopper et al (33) los pacientes esquizofrénicos que recibieron tratamiento con neurolépticos atípicos superaron a los sujetos tratados con neurolépticos convencionales en la capacidad para mantener la coordinación motora durante la ejecución de tareas de laberintos que requerían cierta planificación y autoprogramación.

El hecho de que los antipsicóticos atípicos se hayan mostrado más efectivos que los neurolépticos convencionales para hacer frente a la sintomatología negativa (34) ha facilitado que algunos autores planteen la existencia de una estrecha relación entre los déficits cognitivos y dicha sintomatología (10, 35). Rossi et al (10), utilizando pruebas (WCST y dígitos del WAIS) que permiten evaluar la función ejecutiva, atención y memoria de trabajo, observó una mejoría en la memoria de trabajo en una muestra de pacientes esquizofrénicos tras el tratamiento con risperidona; también halló correlación entre la sintomatología negativa y la ejecución del WCST antes y después del tratamiento con risperidona, apreciándose una mejoría tras la administración del fármaco.

En pacientes bipolares el tratamiento farmacológico puede afectar a los procesos atencionales, la velocidad psicomotora y la memoria (6). Es importante tomar en consideración tanto la combinación farmacológica como la dosis administrada, variables que cobran relevancia en los estudios con pacientes bipolares, ya que es frecuente

la combinación de eutimizantes junto con fármacos antipsicóticos o antidepresivos. La medicación anticolinérgica concomitante para paliar los efectos extrapiramidales podría afectar a la memoria (9, 36, 37). En nuestro estudio se llevó a cabo un control de dicha variable, siendo ambos grupos equiparables tanto en el número de pacientes que recibieron fármacos anticolinérgicos como en la dosis administrada. En general, la prescripción de anticolinérgicos resultó ser mínima para ambos grupos, probablemente por tratarse de tratamiento antipsicótico a largo plazo y la recomendable práctica de retirar lo antes posible dicho tratamiento (13). Hay autores que han señalado que el litio puede afectar a la capacidad de concentración y a las funciones mnésicas (38). También se ha descrito su incidencia negativa sobre tareas que implican velocidad motora y perceptual, estableciéndose correlaciones significativas entre los niveles de litio y el tiempo requerido para completar el Trail Making Test- B, de lo cual se desprende la posible influencia de las sales de litio en la alteración de la flexibilidad cognitiva (39). Las diferencias no significativas que se obtuvieron al comparar la dosis de eutimizantes recibidas por el grupo de risperidona y el de neurolépticos convencionales nos permiten sugerir que las diferencias en la ejecución del Trazo B entre ambos grupos no pueden ser atribuidas al eutimizante.

Por otra parte, trabajos realizados con pacientes bipolares tipo I sometidos a tratamiento con olanzapina versus placebo, mostraron el efecto terapéutico de la olanzapina, así como la contribución positiva que ésta ejerce sobre la función cognitiva (40, 41). Diversos estudios abiertos han sugerido la utilidad de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento profiláctico de la manía y la depresión propias del trastorno bipolar (16, 17, 42, 43), lo cual incrementaría la relevancia de estudiar los efectos negativos que los antipsicóticos pueden ejercer sobre la cognición.

Una consecuencia clínica importante del empeoramiento cognitivo es su impacto sobre el funcionamiento social y ocupacional a largo plazo. Las funciones cognitivas en la esquizofrenia afectan de forma significativa a las habilidades sociales y ocupacionales (32, 36, 44, 45). En nuestro estudio las diferencias significativas obtenidas en la adaptación laboral, favorables a los pacientes bipolares tratados con risperidona con respecto a los tratados con neurolépticos clásicos, es indicativa de la importancia que el tipo de tratamiento antipsicótico puede ejercer sobre la cognición, y consecuentemente sobre el funcionamiento sociolaboral.

El antagonismo de la risperidona sobre los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos y la menor afinidad que ésta presenta por los receptores colinérgicos puede explicar la eficacia que ejerce sobre el tratamiento de la sintomatología negativa, así como su menor incidencia en cuanto a efectos extrapiramidales y, en definitiva, la superioridad de los nuevos neurolépticos frente a los neurolépticos convencionales en su acción sobre funciones cognitivas (7).

Algunas de las limitaciones metodológicas del estudio que hemos realizado incluyen: el tamaño de la muestra,

que debería ser mayor para poder generalizar nuestros resultados; la falta de un grupo control compuesto, idealmente, por pacientes no medicados. Sería útil llevar a cabo estudios que realizaran la evaluación neuropsicológica previa al inicio del tratamiento farmacológico, comparándola con la ejecución cognitiva del paciente una vez se ha incorporado dicho tratamiento. Idealmente, la asignación de tratamientos debería ser aleatorizada. En este sentido, sería muy recomendable incorporar variables neuropsicológicas a las medidas de evaluación de la eficacia de nuevos fármacos de los ensayos clínicos controlados. A pesar de que en nuestro estudio se intentó evitar el sesgo de la selección del antipsicótico por factores ajenos al azar mediante la inclusión consecutiva de los pacientes, no se puede descartar completamente, atendiendo al tamaño de la muestra, que en alguna medida el estado previo de los pacientes que recibieron risperidona en aspectos considerados como evolutivos, como la adaptación laboral, fuera superior al de los del otro grupo. Para obtener una total certeza sobre este aspecto, sería necesario un diseño prospectivo test-retest que permitiera comparar el estado neuropsicológico y la adaptación psicosocial de los pacientes de ambos grupos antes y después del tratamiento.

En conclusión, y a pesar de las limitaciones comentadas, de nuestro estudio se desprende el efecto beneficioso que puede ejercer la risperidona sobre el funcionamiento cognitivo y la adaptación laboral de los pacientes bipolares en remisión que precisan tratamiento antipsicótico a largo plazo.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido posible gracias a las ayudas a la investigación del Fondo de Investigación Sanitaria (980700 y 001609), de la Fundació Marató de TV3 (1028-97) y de Janssen-Cilag España, S. A.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kraepelin E. Manic depressive insanity and paranoia. Edinburgh: Livingstone; 1913.
2. Althuler L. Bipolar Disorder: Are repeated episodes associated with neuroanatomic and cognitive changes? *Biol Psychiatry* 1993;33:563-5.
3. Van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:41-6.
4. Denicoff KD, Ali SM, Mirsky AF, Smith-Jackson EE, Leverich GS, Duncan CC, et al. Relationship between prior course of illness and neuropsychological functioning in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 1999;56:67-73.
5. Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 1999;175:246-51.

6. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Gastó C, Salamero M. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother Psychosom* 2000;69:2-18.
7. Collaborative Working Group on Cincinal Trial Evaluations. Evaluating the effects of antipsychotics on cognition in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (Supl 12):35-40.
8. Borison RL. The role of cognition in the risk-benefit and safety analysis of antipsychotic medication. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:5-11.
9. Tandon R, Milner K, Jibson MD. Antipsychotics from theory to practice: Integrating clinical and basic data. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Supl 8):21-8.
10. Rossi A, Mancini F, Stratta P, Mattei P, Gismondi R, Pozzi F, Casaccia M. Risperidone, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia: an open study. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:40-3.
11. Kern RS, Green MF, Marshall BD, Wirshing WC, Wirshing D, McGurk SR, Mintz J. Risperidone vs haloperidol on secondary memory: can newer medications aid learning? *Schizophr Bull* 1999;25:223-32.
12. Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999;25:233-55.
13. American Psychiatric Association. Work Group on Bipolar Disorder. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1994;151(Supl):12.
14. Sernyac MJ, Godleski LS, Griffin RA, Mazure CM, Woods SW. Chronic neuroleptic exposure in bipolar outpatients. *J Clin Psychiatry* 1997;58:193-5.
15. Soares JC, Barwell M, Mallinger AG, Kupfer DJ, Frank E. Adjunctive antipsychotic use in bipolar patients: an open 6-month prospective study following acute episode. *J Affect Disord* 1999;56:1-8.
16. McElroy SL, Frye M, Denicoff K, Altshuler L, Nolen W, Kupka R, et al. Olanzapine in treatment-resistant bipolar disorder. *J Affect Disord* 1998;49:119-22.
17. Vieta E, Gastó C, Colom F, Martínez A, Otero A, Vallejo J. Treatment of refractory rapid cycling bipolar disorder with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:172-4.
18. Spitzer RL, Endicott J, Robbins E. Research Diagnostic Criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:773-82.
19. Endicott J, Spitzer RJ. A diagnostic interview: the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:837-44.
20. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
21. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensibility. *Br J Psychiatry* 1978;113:429-35.
22. Bueno JA, Sabanes F, Salvador L, Gascon J. *Psicofarmacología clínica*. Barcelona: Salvat Editores; 1985. p. 88.
23. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale. Cleveland, Ohio: The Psychological Corporation; 1955.
24. Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test Manual. Odessa: Psychological Assessment Resources; 1981.
25. Golden CJ. Stroop test de colores y palabras. Traducción y adaptación: DPT I+D. Madrid: TEA; 1994.
26. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage. *Percept Motor Skills* 1958;8:271-6.
27. Benton AL. Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia* 1968;6:53-60.
28. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. California Verbal Learning Test. New York: Psychological Corporation; 1987.
29. Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Revised. New York: Psychological Corp/Harcourt Brace Jovanovich; 1987.
30. Wirshing WC, Ames D, Marder SR, Marshall BD, Green MF, McGurk S. Risperidone in treatment resistant schizophrenia. Poster presentation at Schizophrenia Winter Workshop, Crans Montana, Switzerland, March, 1996.
31. McGurk SR, Green MF, Wirshing WC, Ames D, Marshall BD, Marder MD, Mintz J. The effects of risperidone vs haloperidol on cognitive functioning in treatment-resistant schizophrenia: The Trail Making Test. *CSN Spectrums* 1987;2:60-4.
32. Green MF. Medications and Neurocognition. En: Green MF. Schizophrenia from a Neurocognitive Perspective: Probing the Impenetrable Darkness. Allyn and Bacon; 1998. p. 103-20.
33. Gallhofer B, Bauer U, Lis S, Krieger S, Gruppe H. Cognitive dysfunction in schizophrenia: comparison of treatment with atypical antipsychotics agents and conventional neuroleptic drugs. *Eur Psychopharmacol* 1996;6(Supl 2):13-20.
34. Collaborative Working Group on Cincinal Trial Evaluations. Atypical antipsychotics on negative symptoms. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Supl 12):28-34.
35. Hawkins KA, Mohamed S, Woods SW. Will the novel antipsychotics significantly ameliorate neuropsychological deficits and improve adaptive functioning in schizophrenia? *Psychol Med* 1999; 29:1-8.
36. Sharma T. Cognitive effects of conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1999;174(Supl 38):44-51.
37. Keefe R, 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.
38. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Peri JM, Gastó C. ¿Se deterioran los pacientes bipolares? *Psiquiatr Biol* 1998;5:67-79.
39. Hartman DE. *Neuropsychological toxicology. Identification and assessment of human neurotoxic syndromes*. 2.ª ed. New York: Plenum Press; 1995.
40. Tohen M, Jacobs T, Gannon KS, Sanger TM, Greaney M, Toma V, Tollefson GD. Antimanic effect and cognitive improvement in psychotic and nonpsychotic bipolar I patients treated with olanzapine. *American*

- Psychiatric Association 152nd Annual Meeting. Washington DC: May 15-20th, 1999.
41. Sanger TM, Tohen M, Jacobs T, Gannon KS, Greaney M, Tollefson GD. Long-term olanzapine treatment of mania: Improvement in mood symptoms and cognitive function. American Psychiatric Association 152nd Annual Meeting. Washington DC: May 15-20th, 1999.
 42. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. Atypical antipsychotics for treatment of depression in schizophrenia and affective disorders. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Supl 12):41-5.
 43. Segal J, Berk M, Brook S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double blind randomized controlled trial. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:176-80.
 44. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996;153:321-30.
 45. Breier A. Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis. *Br J Psychiatry* 1999;174(Supl 37):16-8.

Correspondencia:
E. Vieta
Departamento de Psiquiatría
Hospital Clínico
Villarroel, 170
08036 Barcelona