

# Deterioro cognoscitivo en trastorno afectivo bipolar de larga evolución y demencia frontotemporal variante conductual

Cognitive impairment in long-standing bipolar disorder and behavioral variant of frontotemporal dementia

Francy Cruz Sanabria (1,2), Rodrigo Pardo Turriago (1), Diana Matallana Eslava (2)

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** los pacientes con trastorno afectivo bipolar pueden presentar alteraciones cognoscitivas que en algunos casos tienen un curso progresivo, por lo cual se ha cuestionado si la evolución de esta enfermedad se asocia a demencia, particularmente aquellas pertenecientes al espectro de la degeneración lobar frontotemporal. En este contexto, discriminar si un paciente presenta una demencia secundaria a la enfermedad psiquiátrica de base o si cursa una enfermedad neurodegenerativa además del trastorno afectivo bipolar, es un desafío para el diagnóstico diferencial.

**OBJETIVO:** comparar los desempeños cognoscitivos en pacientes con trastorno afectivo bipolar, con veinte años o más de evolución de la enfermedad y pacientes con demencia frontotemporal variante conductual.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** estudio exploratorio, descriptivo y transversal en una cohorte seleccionada de casos por método no probabilístico. Los datos se analizan por medio de estadísticos no paramétricos.

**RESULTADOS:** respecto al grupo control (N:27), los pacientes con demencia frontotemporal (N:24) presentan desempeños significativamente bajos en memoria verbal, funciones ejecutivas, praxias visoconstruccionales y atención ( $p < 0,01$ ). El grupo de trastorno bipolar (N:17) tiene bajos desempeños en estos procesos, pero no presenta fenómenos patológicos significativos asociados a intrusiones y perseveraciones. Entre los grupos clínicos no se identifican diferencias significativas.

**CONCLUSIÓN:** aunque los grupos clínicos comparten el compromiso en los procesos cognoscitivos evaluados, los desempeños son más bajos en el grupo de demencia frontotemporal, lo que sugiere que en una enfermedad degenerativa de menor tiempo de evolución y aparición en etapa presenil el déficit cognitivo es mayor que en una enfermedad psiquiátrica crónica.

**PALABRAS CLAVES:** Cognición en Trastornos Bipolares, Progresión de la Enfermedad Bipolar, Demencia Frontotemporal Contribución de cada uno de los autores (DeCS).

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Francy Cruz Sanabria, ha contribuido con la idea principal y la construcción de la pregunta de investigación, con el diseño del estudio, la recolección de datos, al análisis e interpretación de datos, la redacción del borrador del artículo y la revisión crítica de su contenido.

Rodrigo Pardo Turriago, ha contribuido con orientación sobre el diseño del estudio y sobre la interpretación de los resultados, la redacción del borrador del artículo y la revisión crítica de su contenido.

Diana Matallana Eslava, ha contribuido con orientación sobre el diseño del estudio y sobre la interpretación de los resultados, la redacción del borrador del artículo y la revisión crítica de su contenido.

## SUMMARY

**INTRODUCTION:** Patients with Bipolar Disorder may present cognitive alterations that in some cases have a progressive course, whereby it has been questioned if the evolution of this disease is associated with dementia, in particular those that belong to the spectrum of frontotemporal lobar degeneration. Thereby, discriminate

(1) Maestría en Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia

(2) Instituto de envejecimiento, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D.C., Colombia

if a patient has a dementia secondary to the underlying psychiatric illness or if the patient presents a neurodegenerative disease besides the bipolar disorder is a challenge for the differential diagnosis.

**OBJECTIVE:** To compare the cognitive performance in a sample of patients with Bipolar Disorder and twenty years or more of disease progression, and patients with behavioral variant of frontotemporal dementia.

**MATERIALS AND METHODS:** Exploratory, descriptive and transversal study in a cohort of cases selected with a non probabilistic method. Dates are compared through non parametric statistics.

**RESULTS:** Relative to Control group (N:27), Frontotemporal Dementia Patients (N:24) have significantly lower performances in verbal memory, executive functions, visuoconstructional praxis and attention tasks ( $p < 0,01$ ). Bipolar Disorder group (N:17) has lower performances in this processes but don't present pathological markers such as intrusions and perseverative responses. There are no significant differences when comparing between clinical groups.

**CONCLUSION:** Although clinical groups share the compromise in most of the cognitive process evaluated, the performances are lower in Frontotemporal dementia group, which suggests that in a degenerative disease of less evolution time and onset in presenile stage, the cognitive deficit is greater than in a chronic psychiatric illness.

**KEY WORDS:** Cognition in bipolar disorders, progression of bipolar disease, frontotemporal dementia (MeSH).

## INTRODUCCIÓN

El trastorno afectivo bipolar (TAB) se acompaña de procesos neurotóxicos que pueden acelerar los mecanismos del envejecimiento normal (1,2) por lo que se ha cuestionado su naturaleza neurodegenerativa (3–6). Los pacientes con TAB de larga evolución (TAB-le) pueden presentar déficit cognoscitivo, predominantemente en funciones ejecutivas, procesos atencionales y memoria (7–12). Estos síntomas pueden tener un curso progresivo y se pueden acompañar de pérdida de funcionalidad, llevando a la sospecha de cuadros de demencia; no obstante, este desenlace solo se presenta en algunos casos (13).

Se ha propuesto, que algunos pacientes con TAB-le pueden desarrollar una demencia con un perfil clínico específico de su enfermedad psiquiátrica de base y distinto al de cuadros neurodegenerativos típicos como: demencia tipo Alzheimer (DTA), demencia frontotemporal (DFT), demencia vascular o demencia por cuerpos de Lewy (8). Otros autores cuestionan si los pacientes con TAB-le que desarrollan demencia tienen comorbilidad con enfermedades neurodegenerativas, en particular con cuadros pertenecientes al espectro de la degeneración frontal lobar (FTLD por sus siglas en inglés) (14–16).

Se han descrito pacientes con diagnóstico de TAB, con más de veinte años de evolución de la enfermedad, en manejo farmacológico y en la sexta década de la vida, que comienzan a presentar alteraciones progresivas en funciones ejecutivas, memoria, atención y cognición social; atrofia focalizada en regiones frontotemporales y cambios comportamentales que se instauran de manera permanente y no corresponden a episodios de manía o depresión (17–19). A partir de estos casos, la relación con cuadros de DFT, particularmente en su variante conductual (DFTvc), se plantea como un “desafío”

para el diagnóstico diferencial (18). A nivel neuroanatómico tanto en TAB (12,20,21) como en DFT-vc (22–24) se comprometen regiones prefrontales, lóbulos temporales anteriores y estructuras límbicas, con una importante implicación del giro del cíngulo y la ínsula; esto podría explicar la similitud de algunos fenotipos cognoscitivos y conductuales. También se ha sugerido que ambas enfermedades pueden compartir susceptibilidad genética (17).

Considerando lo anterior, en el presente estudio se explora el desempeño cognoscitivo en pacientes con diagnóstico de DFT-vc y pacientes con TAB-le, con el fin de identificar las características de los perfiles cognoscitivos y los posibles indicadores que faciliten el diagnóstico diferencial. Los hallazgos permiten cuestionar si los pacientes con una enfermedad degenerativa de menor duración y de aparición en etapa presenil presentan un perfil clínico similar al de los pacientes con una enfermedad psiquiátrica de larga evolución.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Los pacientes proceden de una cohorte de 153 sujetos que asistieron al Centro de Memoria y Cognición Intellectus en el marco del Programa: “Intervenciones en salud orientadas por la APS y reducción de la carga de trastornos mentales generadores de mayor cronicidad y discapacidad”; ejecutado por la Universidad Javeriana y el Hospital Universitario San Ignacio, con el apoyo de Colciencias entre el año 2012 y 2015 (25), en donde fueron evaluados por un grupo de especialistas en psiquiatría, neurología, geriatría y neuropsicología. Los procesos cognoscitivos se estimaron a partir de la aplicación de un protocolo de neuropsicología que incluye tareas de memoria, atención, funciones ejecutivas, praxias y cognición social (tabla 1).

**Tabla 1. Instrumentos de evaluación neuropsicológica.**

INECO Frontal Screening (IFS) (56). Descripción: evalúa procesos ejecutivos que incluyen programación motora, inhibición motora y verbal, abstracción y la memoria de trabajo verbal y espacial.

Prueba de memoria explícita verbal (Grober y Buschke (57) y California Verbal Learning Test). Descripción: tarea que evalúa la codificación, almacenamiento y recobro de nueva información, mediante el aprendizaje de palabras a través de ensayos de recobro libre a corto plazo (MCP-L) y a largo plazo (MLP-L), ensayos facilitados con clave a corto plazo (MCP-CL) y a largo plazo (MLP-CL). Se identifican fenómenos patológicos como intrusiones y falsos positivos que hacen referencia a la evocación de palabras que no estaban en la lista.

Dígito símbolo (58). Descripción: por medio del emparejamiento de símbolos y números evalúa la atención (sostenida y dividida) y velocidad de procesamiento de información.

Hayling test (59). Descripción: evalúa el control inhibitorio verbal y la omisión de información irrelevante mediante la tarea de completar frases con una palabra que no se relacione con su contenido. Se puntúa: 0 = correcto (palabra no relacionada) / 1=palabra con relación indirecta / 2=omisión de respuesta / 3= palabra relacionada. Puntaje esperado: 0.

Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST) (60). Descripción: evalúa flexibilidad mental, planificación, atención y modulación de las respuestas impulsivas mediante la clasificación de una serie de tarjetas según los criterios: color, forma y número. Se extraen dos indicadores: a) Conceptualización: porcentaje de respuestas correctas sobre total de ensayos y b) Perseveración: porcentaje de respuestas erróneas repetidas.

Figura compleja de Rey (61). Descripción: evalúa la capacidad de trasladar información visual en una secuencia de respuestas motoras por medio de la copia de una figura compleja.

Fluidez verbal fonológica y semántica (62). Descripción: capacidad de rastrear durante un minuto palabras que inicien por P y por M (fonológica) y palabras que pertenezcan a las categorías animales y frutas (semántica).

Reconocimiento de emociones (63). Descripción: observación de 17 fotografías a color del rostro de una mujer que muestra varias expresiones faciales. El evaluado debe escoger cuál de las dos emociones escritas en la parte inferior de la fotografía corresponde a la emoción que el rostro expresa.

Lectura de la mente en los ojos (64). Descripción: consta de 17 fotografías a color de los ojos de una persona que expresa diferentes emociones, el evaluado debe escoger entre el nombre de dos emociones opuestas ubicadas en la parte inferior de la fotografía que identifique la expresión emocional de los ojos presentados.

A partir de la información recolectada se realizó el diagnóstico por consenso. Para el presente estudio se incluyeron pacientes con diagnóstico de TAB I o II con base en los criterios del DSM V, quienes reportaron una larga evolución de la enfermedad, para este efecto se delimitó un tiempo igual o mayor a 20 años de duración de la enfermedad. Por otra parte, se incluyeron pacientes con diagnóstico de DFT-vc con base en los criterios sugeridos por el grupo de Rascovsky, et al, 2011 (26).

Se excluyeron pacientes con discapacidad visual y auditiva, debido a su interferencia para la realización de las pruebas neuropsicológicas, pacientes con delirium activo o en resolución y pacientes con TAB de inicio tardío. No se incluyeron otras variantes de la DFT.

Paralelamente se seleccionaron sujetos sanos con edad y nivel de escolaridad similar a la de los pacientes (controles). Una vez los pacientes aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado, se procedió a realizar una valoración complementaria en donde se recolectaron datos de genética y neuroimagen que serán objeto de un análisis separado.

## Procesamiento y análisis de los datos

Se utilizaron los puntajes directos obtenidos por cada participante en los instrumentos neuropsicológicos y sobre éstos, se analizaron las diferencias entre grupos por medio de pruebas no paramétricas, en las que se asume que no hay diferencias significativas entre grupos con un coeficiente alfa  $<0,01$  con base en la corrección de Bonferroni.

## RESULTADOS

En las variables edad y escolaridad no existen diferencias significativas entre grupos. La distribución del género en los tres grupos señala un mayor porcentaje de mujeres, siendo el grupo de TAB-le en el que la diferencia es más evidente, con un 70 % (tabla 2). La distribución de los datos globales, muestra que en ambos grupos clínicos existen pacientes con discreta alteración en su estado de ánimo, las cuales sin embargo, están cerca al punto de corte de la escala ( $\leq 7$ ) y por lo tanto no constituyen marcadores clínicos significativos; adicionalmente en la junta de expertos se descarta que alguno de los participantes se encuentre cursando un episodio de manía o depresión.

Las comparaciones de los desempeños cognoscitivos entre el grupo de pacientes con DFT-vc y el grupo control (tabla 3), señalan diferencias significativas en los procesos cognoscitivos asociados a memoria, atención, funciones ejecutivas, praxias y lenguaje ( $p < 0,01$ ), mientras que el desempeño en tareas de cognición social tales como el reconocimiento de emociones en rostros y la lectura de la mente en ojos, son las únicas pruebas en las que no hay diferencias entre DFT-vc y controles.

En las variables de memoria de largo y corto plazo (libre y con clave), atención, praxias visoconstruccionales y funciones ejecutivas evaluadas por medio del porcentaje de conceptualización del test de Wisconsin y el test de cribado frontal de INECO (IFS) el grupo con diagnóstico de TAB-le presenta un desempeño significativamente menor ( $p < 0,01$ ) en comparación con sujetos sanos; mientras que en relación con fenómenos patológicos tales como el número de intrusiones presentadas en la prueba de memoria explícita verbal y el número de errores perseverativos en el test de Wisconsin, este grupo no muestra diferencias significativas ( $p > 0,01$ ) respecto a los controles, así como en tareas de fluidez verbal fonológica y cognición social.

Los rendimientos en todos los procesos cognoscitivos son más bajos en el grupo de pacientes con diagnóstico de DFT-vc al ser comparados tanto con sujetos sanos, como con pacientes con TAB-le; sin embargo, cuando se compara entre los grupos de DFT-vc y TAB-le, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,01$ ) en ninguno de los procesos cognoscitivos evaluados. Existe una amplia variabilidad en la distribución de los datos de los grupos clínicos, con pacientes que obtienen puntajes extremadamente bajos y otros pacientes con rendimientos dentro de lo esperado, contrario a ello, en el grupo control

los datos se agrupan mejor en la mayoría de variables evaluadas (figuras 1,2).

## DISCUSIÓN

En la valoración neuropsicológica se encuentran diferencias significativas entre los grupos clínicos y el grupo control, pero no entre TAB-le y DFT-vc, sin embargo existe una amplia variabilidad en la distribución de los datos. Esta variabilidad se puede atribuir a una característica de los cuadros clínicos y no únicamente al tamaño de la muestra, pues aunque se dispone de una muestra pequeña, los datos del grupo control se agrupan mejor que los datos de los grupos clínicos en la mayoría de variables cognoscitivas.

En DFT-vc la variabilidad puede asociarse al tiempo de evolución de la enfermedad, pues se ha descrito que en etapas iniciales predomina el compromiso en regiones prefrontales ventromediales que da origen a los cambios conductuales que se manifiestan de manera incipiente, mientras que solo con la evolución de la enfermedad se afectan las regiones prefrontales dorsolaterales que llevan a la aparición de las fallas en procesos ejecutivos (26–29). En la muestra estudiada el tiempo de evolución de la enfermedad oscila entre 1 y 16 años, lo que podría explicar la variabilidad en los desempeños cognitivos de los pacientes.

Respecto a la variabilidad en TAB, se ha descrito que el déficit cognoscitivo puede ser transversal, mientras que la gravedad y cantidad de dominios comprometidos puede ser heterogénea (13, 30) y se puede relacionar con factores de riesgo tales como: enfermedad vascular, número de episodios, tiempo de evolución de la enfermedad y síntomas psicóticos; no obstante, un reciente estudio realizado en muestra colombiana no arrojó diferencias significativas en

**Tabla 2. Descripción de variables demográficas y clínicas en una muestra de pacientes con DFT-vc, TAB-le y controles**

	DFT (N=24)	TAB (N=17)	CON (N=27)	DFT- TAB	DFT- CON	TAB-CON
	M (DE)	M (DE)	M (DE)			
Edad	65,2 (7,1)	65,41 (7,8)	61,63 (7,1)	,958	,064	,113
Años de escolaridad	13,1 (4,5)	13,8 (5,8)	14,7 (4,5)	,406	,130	,637
Género (femenino/masculino)	(15/9)	F:62,5%	(12/5)	F:70,5%	(17/10)	F:62,9%
Tiempo de evolución de la enfermedad	7,27 (6,5)	38,1 (7,6)		,000***	,000***	000***
Escala de depresión de Hamilton	8,4 (4,3)	8,5 (6,1)		,909		

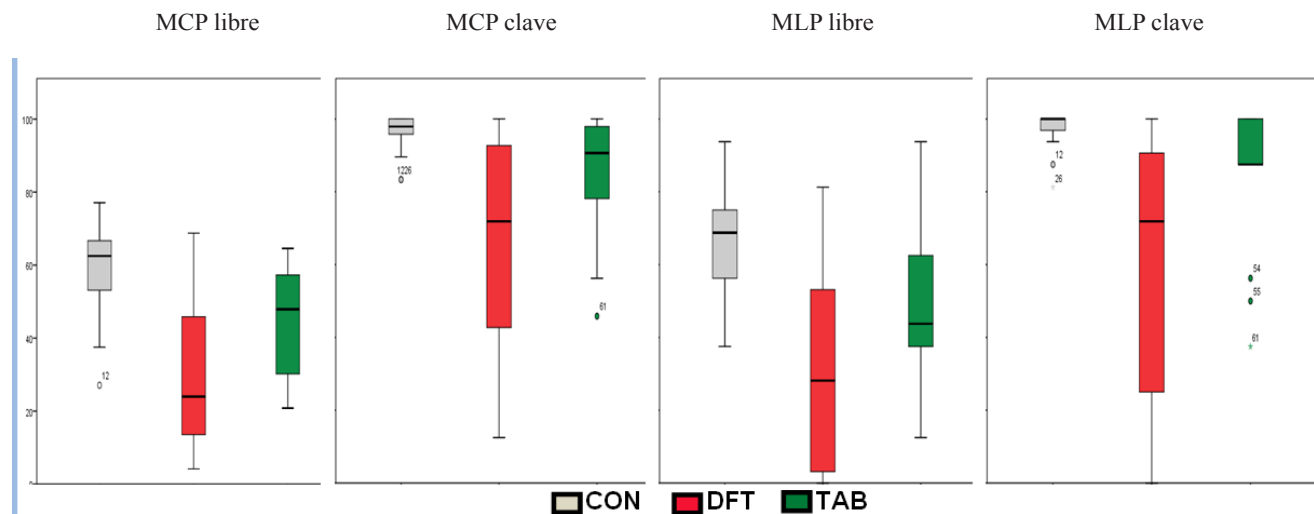
Prueba U de Mann Withney con un nivel de significancia  $< 0,01$  se asume que los valores son diferentes entre grupos.

**Tabla 3. Comparación de los desempeños cognoscitivos en una muestra de pacientes con DFT-vc, TAB-le y controles**

Instrumento	DFT (N=24)	TAB (N=17)	CON (N=27)	DFT-TAB	DFT- CON	TAB-CON
	M (DE)	M (DE)	M (DE)			
Memoria a corto plazo libre	29,8 (18,7)	44,5 (15,4)	59,2 (11,8)	0,014	0,000*	0,002*
Memoria a corto plazo clave	66,5 (27,9)	83,7 (17,3)	96,2 (4,6)	0,045	0,000*	0,007*
Memoria a largo plazo libre	29,1 (27,3)	50,3 (21,7)	67,3 (14,3)	0,020	0,000*	0,005*
Memoria a largo plazo clave	59,8 (35,9)	85,1 (19,6)	97,6 (4,6)	0,012	0,000*	0,004*
Intrusiones	15,1 (16,8)	3,6 (4,6)	1,15 (1,6)	0,035	0,000*	0,065
Digito símbolo	27(16)	33(20)	50,8 (16,1)	0,368	0,000*	0,010*
Figura de Rey-Osterrieth	22,5 (11,7)	23,7 (10,9)	33,91 (1,8)	0,551	0,000*	0,003*
Fluidez verbal fonológica	10,8 (4,6)	11,7 (5,7)	15,3 (4,5)	0,516	0,002*	0,058
Fluidez verbal semántica	11,8 (5,4)	12,7 (4,9)	17,1 (2,7)	0,569	0,000*	0,005*
Ineco Frontal Screening	12,8 (6,2)	16,6 (6,5)	22,5 (3,2)	0,080	0,000*	0,002*
WCST conceptualización	43,1 (24,5)	54,8 (26,1)	78,4 (16,3)	0,183	0,000*	0,003*
WCST perseveración	21 (22,3)	19,2 (18,8)	7,8 (7,4)	0,989	0,012	0,053
Hayling Test	23,8 (12,3)	18,8 (12)	8 (6,5)	0,228	0,000*	0,001*
Lectura de la mente en ojos	12,1 (2,4)	11,8 (1,7)	12,8 (1,6)	0,728	0,328	0,100
Reconocimiento de emociones	12,3 (2,03)	12 (1,8)	13,1 (1,5)	0,816	0,155	0,090

Prueba U de Mann Withney con un nivel de significancia <0,01 se asume que los valores son diferentes entre grupos

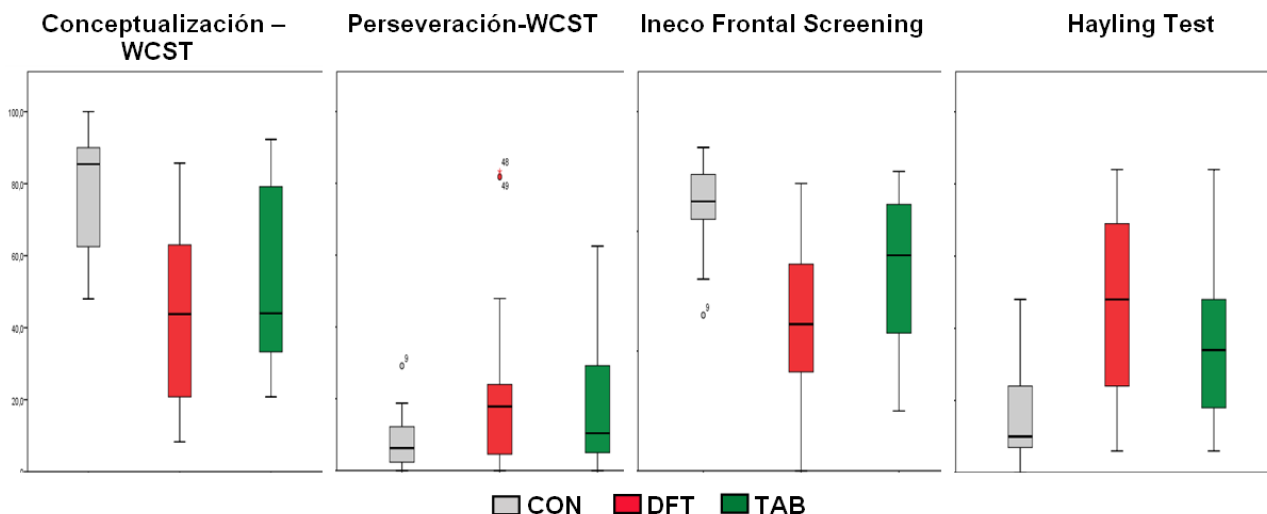
\*Diferencias significativas entre grupos.



**Figura 1. Distribución de desempeños en una prueba de memoria verbal explícita.**

**Recobro a corto plazo libre (MCP-libre), recobro a corto plazo facilitado con clave (MCP-clave), recobro libre a largo plazo (MLP-libre), recobro a largo plazo facilitado con clave (MLP-clave).**





**Figura 2. Distribución de desempeños en pruebas de funciones ejecutivas**

los desempeños cognitivos en pacientes con antecedente de síntomas psicóticos (31). Futuros estudios con un tamaño de muestra mayor deben considerar el impacto de los factores de riesgo sobre los desempeños cognitivos para comprobar si efectivamente los pacientes con dichos factores de riesgo presentan un mayor declive cognitivo.

En tareas de memoria verbal explícita el grupo de TAB-le presentó bajos desempeños en recobro libre de la información, mientras que la clave semántica mejoró considerablemente el rendimiento, esto puede apoyar la postura de un perfil subcortical en el que se compromete el recobro y organización de la información, más que el almacenamiento (32). Aunque en DFT se ha descrito que existe una relativa conservación del almacenamiento (33–35); en el presente estudio se encontró déficit tanto en procesos de recobro como en almacenamiento.

Se identificó una marcada discrepancia respecto a los fenómenos patológicos de la memoria, con un alto número de intrusiones en el grupo de DFT-vc, que contrasta con un número bajo en el grupo de TAB-le, comparable con el grupo control, haciendo de esta variable un posible indicador diferencial entre ambos cuadros clínicos. Las intrusiones se han atribuido a fallas en control inhibitorio, sin embargo, en el presente estudio, el control inhibitorio, evaluado con el instrumento Hayling test mostró desempeños igualmente bajos en ambos grupos clínicos, mientras que las intrusiones solo se presentaron de forma significativa en pacientes con DFT. Estos resultados podrían sugerir que los mecanismos inhibitorios requeridos para suprimir respuestas no relacionadas que contaminan el recobro (intrusiones) son diferentes de aquellos mecanismos implicados en una bús-

queda aleatoria de información con control de respuestas automáticas (requerido en tareas como el Hayling test), tal como exponen algunos autores (36).

Las funciones ejecutivas constituyen uno de los dominios más frecuentemente alterados en TAB, (37–41) y en DFT-vc (29,42,43); y aunque en el presente estudio se encontraron bajos desempeños en ambos grupos, son los pacientes con DFT-vc quienes llegan a tener desempeños nulos, reflejando marcadas fallas en la capacidad de mantener información en línea para su manipulación (memoria de trabajo), en la capacidad de inhibir respuestas, en abstracción, en rastreo activo de información y en flexibilidad mental. Aunque la conceptualización y la flexibilidad mental, evaluadas por medio del test de Wisconsin se encuentran disminuidas en el grupo de TAB, es evidente que tienen una menor tendencia a producir errores perseverativos.

Las praxias visoconstruccionales generalmente no se describen como parte del perfil de deterioro cognoscitivo en TAB (10) y en DFT (29,42) no obstante en la muestra estudiada se encontraron desempeños bajos, que difieren significativamente de los controles. En DFT las fallas en este dominio se han asociado a dificultades en la planeación de estrategias y en memoria de trabajo (44,45) Futuros estudios podrían explorar la naturaleza del compromiso en ese dominio en pacientes con TAB con el fin de comparar si al igual que en DFT, las fallas se deben a alteraciones en procesos de planeación y memoria de trabajo.

La cognición social evaluada por medio de la tarea de lectura de la mente en ojos y el reconocimiento de emociones en rostros arrojó desempeños globales altos, incluso en

los grupos clínicos que por definición presentan déficit en este dominio cognitivo (40,46–49). A pesar de los efectos de techo obtenidos en estas pruebas, se ha reportado que las conductas sociales inadecuadas son un marcador predominante en pacientes con DFT-vc (50), en quienes se presenta desinhibición, apatía y pérdida de la empatía desde fases iniciales de la enfermedad (51,52). Además, estos síntomas también pueden aparecer en pacientes con TAB-le (17,18), lo que sugiere la necesidad de optimizar la evaluación de estos procesos con el fin de tener(53) un perfil más completo en ambos cuadros clínicos.

Finalmente, el riesgo de desarrollar demencia en el contexto de una enfermedad psiquiátrica es un tema que ha sido abordado previamente (53) e incluso, se ha sugerido la posibilidad de considerar el TAB como una fase preclínica que precede a algunos cuadros pertenecientes al espectro de la FTLD (14,15,17,18), sin embargo, esto último se debe examinar críticamente, pues se trata de enfermedades complejas. Aunque en TAB y en FTLD se puede compartir

cierta susceptibilidad genética (17), la presencia de algunos fenotipos cognoscitivos y conductuales, y el compromiso en regiones frontotemporales y límbicas, tanto a nivel cortical como subcortical; esto último considerando la presencia de reflejos de liberación frontal tanto en enfermedad afectiva como en demencia (54); se debe considerar que las rutas fisiopatológicas que subyacen a la aparición de cada enfermedad difieren significativamente (55). Además, la intervención de múltiples factores de riesgo puede cambiar el curso de los síntomas, particularmente en TAB, por lo que se requieren estudios que permitan explorar una muestra de mayor tamaño, en donde se considere la influencia de los factores de riesgo sobre la cognición y con la posibilidad de realizar un seguimiento longitudinal con el fin de observar la progresión de los síntomas.

### Conflictos de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

## REFERENCIAS

1. Rizzo LB, Costa LG, Mansur RB, Swardfager W, Belangero SI, Grassi-Oliveira R, et al. The theory of bipolar disorder as an illness of accelerated aging: Implications for clinical care and research. *Neurosci Biobehav Rev.* mai 2014;42(0):157-69.
2. Uribe E, Wix R. Neuronal migration, apoptosis and bipolar disorder. *Rev Psiquiatr Salud Ment Engl Ed.* 2012;5(2):127-33.
3. Frey BN, Zunta-Soares GB, Caetano SC, Nicoletti MA, Hatch JP, Brambilla P, et al. Illness duration and total brain gray matter in bipolar disorder: Evidence for neurodegeneration? *Eur Neuropsychopharmacol.* 18(10):717-22.
4. Savitz JB, Price JL, Drevets WC. Neuropathological and neuromorphometric abnormalities in bipolar disorder: View from the medial prefrontal cortical network. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;42(0):132-47.
5. Goodwin GM, Martínez-Aran A, Glahn DC, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar disorder: Neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. *Eur Neuropsychopharmacol.* nov 2008;18(11):787-93.
6. Aprahamian I, Ladeira RB, Diniz BS, Forlenza OV, Nunes PV. Cognitive Impairment in Euthymic Older Adults With Bipolar Disorder: A Controlled Study Using Cognitive Screening Tests. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014;22(4):389-97.
7. Moorhead TWJ, McKirdy J, Sussmann JED, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC, et al. Progressive Gray Matter Loss in Patients with Bipolar Disorder. *Bipolar Disord OCD Circuitry Impuls Compuls Behav.* 15 oct 2007;62(8):894-900.
8. Lebert F, Lys H, Haëm E, Pasquier F. Dementia following bipolar disorder. *Encephale.* avr 2008;
9. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord.* 2002;72(3):209-26.
10. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* juill 2006;93(1–3):105-15.
11. Barbosa IG, Rocha NP, Huguet RB, Ferreira RA, Salgado JV, Carvalho LA, et al. Executive dysfunction in euthymic bipolar disorder patients and its association with plasma biomarkers. *J Affect Disord.* mars 2012;137(1–3):151-5.
12. Lim CS, Baldessarini RJ, Vieta E, Yucel M, Bora E, Sim K. Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: Review of the evidence. *Neurosci Biobehav Rev.* mars 2013;37(3):418-35.
13. Martino DJ, Strojilovich SA, Scápola M, Igoa A, Marengo E, Ais ED, et al. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* juill 2008;109(1–2):149-56.
14. Cerami C, Marcone A, Galimberti D, Villa C, Scarpini E, Cappa SF. From Genotype to Phenotype: Two Cases of Genetic Frontotemporal Lobar Degeneration with Premorbid Bipolar Disorder. *J Alzheimers Dis.* 15 oct 2011;27(4):791-7.
15. Masouy A, Chopard G, Vandel P, Magnin E, Rumbach L, Sechter D, et al. Bipolar disorder and dementia: where is the link? *Psychogeriatrics.* mars 2011;11(1):60-7.
16. Utumi Y, Iseki E, Arai H. Three patients with mood disorders showing catatonia and frontotemporal lobes atrophy. *Psychogeriatrics.* déc 2013;13(4):254-9.
17. Floris G, Borghero G, Cannas A, Stefano FD, Murru MR, Corongiu D, et al. Bipolar affective disorder preceding frontotemporal dementia in a patient with C9ORF72 mutation: is there a genetic link between these two disorders? *J Neurol.* avr 2013;260(4):1155-7.

18. Pavlovic A, Marley J, Sivakumar V. Development of frontotemporal dementia in a case of bipolar affective disorder: is there a link? *BMJ Case Rep* [En ligne]. 1 janv 2011;2011. Disponible: <http://casereports.bmj.com/content/2011/bcr.09.2010.3303.abstract>
19. Paul S, Goetz J, Bennett J, Korah T. Efficacy of Electroconvulsive Therapy for Comorbid Frontotemporal Dementia with Bipolar Disorder. *Case Rep Psychiatry*. janv 2013;1-3.
20. Maletic V, Raison C, Salvatore G, Lachowski AM. Integrated neurobiology of bipolar disorder. *Front Psychiatry*. août 2014;5:1-24.
21. Ambrosi E, Rossi-Espagnet MC, Kotzalidis GD, Comparelli A, Del Casale A, Carducci F, et al. Structural brain alterations in bipolar disorder II: A combined voxel-based morphometry (VBM) and diffusion tensor imaging (DTI) study. *J Affect Disord*. 5 sept 2013;150(2):610-5.
22. Agosta F, Canu E, Sarro L, Comi G, Filippi M. Neuroimaging findings in frontotemporal lobar degeneration spectrum of disorders. *Cortex*. avr 2012;48(4):389-413.
23. Kril JJ, Macdonald V, Patel S, Png F, Halliday GM. Distribution of brain atrophy in behavioral variant frontotemporal dementia. *J Neurol Sci*. 15 mai 2005;232(1-2):83-90.
24. Farb NAS, Grady CL, Strother S, Tang-Wai DF, Masellis M, Black S, et al. Abnormal network connectivity in frontotemporal dementia: Evidence for prefrontal isolation. *Cortex*. juill 2013;49(7):1856-73.
25. Unión Temporal Pontificia Universidad Javeriana y Hospital Universitario San Ignacio -, Centro de Memoria y Cognición - Intellectus. Programa intervenciones en salud orientadas por la Atención Primaria en Salud - APS y reducción de la carga de trastornos mentales generadores de mayor cronicidad y discapacidad. Con el apoyo de Colciencias - contratos 370 - 11 y 697 -14; 2013.
26. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 10 sept 2011;134(9):2456-77.
27. Rascovsky K, Grossman M. Clinical diagnostic criteria and classification controversies in frontotemporal lobar degeneration. *Int Rev Psychiatry*. avr 2013;25(2):145-58.
28. Roca M, Manes F, Gleichgerrcht E, Watson P, Ibáñez A, Thompson R, et al. Intelligence and executive functions in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*. mars 2013;51(4):725-30.
29. Neary D, Snowden J, Mann D. Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol*. nov 2005;4(11):771-80.
30. Altshuler LL, Bearden CE, Green MF, Gorp W van, Mintz J. A relationship between neurocognitive impairment and functional impairment in bipolar disorder: A pilot study. *Psychiatry Res*. 2008;157(1-3):289-93.
31. Molina M, Palacio JD, Vargas C, Díaz-Zuluaga AM, Agudelo Berruecos Y, Ospina S, et al. Desempeño neurocognitivo de pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I en eutimia con y sin antecedente de psicosis de un programa de intervención multimodal: PRISMA. *Rev Colomb Psiquiatr*. oct 2016;45(4):230-7.
32. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord*. juin 2001;3(3):106-50.
33. Piguet O, Hornberger M, Mioshi E, Hodges JR. Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *Lancet Neurol*. févr 2011;10(2):162-72.
34. Pennington C, Hodges JR, Hornberger M. Neural correlates of episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis JAD*. 2011;24(2):261-8.
35. Hornberger M, Savage S, Hsieh S, Mioshi E, Piguet O, Hodges JR. Orbitofrontal dysfunction discriminates behavioral variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30(6):547-52.
36. Macizo P, Bajo T, Soriano MF. [Working memory and executive control: inhibitory processes in updating and random generation tasks]. *Psicothema*. févr 2006;18(1):112-6.
37. Braw Y, Erez G, Sela T, Gvirts HZ, Hare EV, Bloch Y, et al. A longitudinal study of cognition in asymptomatic and mildly symptomatic bipolar disorder patients. *Psychiatry Res*. 210(3):842-9.
38. Baez S, Ibanez A, Gleichgerrcht E, Perez A, Roca M, Manes F, et al. The utility of IFS (INECO Frontal Screening) for the detection of executive dysfunction in adults with bipolar disorder and ADHD. *Psychiatry Res*. 15 mai 2014;216(2):269-76.
39. Young RC, Murphy CF, Heo M, Schulberg HC, Alexopoulos GS. Cognitive impairment in bipolar disorder in old age: Literature review and findings in manic patients. *J Affect Disord*. 92(1):125-31.
40. García-Blanco AC, Perea M, Salmerón L. Attention orienting and inhibitory control across the different mood states in bipolar disorder: An emotional antisaccade task. *Biol Psychol*. déc 2013;94(3):556-61.
41. Bedoya-Tovar M, Pineda DA, Aguirre-Acevedo DC. Impaired attention and executive function in children and adolescents with bipolar disorder. *Acta Neurológica Colomb*. 2011;27(2):84-96.
42. Kurz A, Kurz C, Ellis K, Lautenschlager NT. What is frontotemporal dementia? *Maturitas* [En ligne]. (0). Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037851221400228X>
43. Bertoux M, de Souza LC, Corlier F, Lamari F, Bottlaender M, Dubois B, et al. Two Distinct Amnesic Profiles in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Dement Interface Psychiatry Neurol*. 1 avr 2014;75(7):582-8.
44. Tartaglia MC, Zhang Y, Racine C, Laluz V, Neuhaus J, Chao L, et al. Executive dysfunction in frontotemporal dementia is related to abnormalities in frontal white matter tracts. *J Neurol*. juin 2012;259(6):1071-80.
45. Possin KL, Laluz VR, Alcantar OZ, Miller BL, Kramer JH. Distinct neuroanatomical substrates and cognitive mechanisms of figure copy performance in Alzheimer's disease and behavioral variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*. janv 2011;49(1):43-8.
46. Bertoux M, Funkiewiez A, O'Callaghan C, Dubois B, Hornberger M. Sensitivity and specificity of ventromedial prefrontal cortex tests in behavioral variant frontotemporal dementia. *Alzheimers Dement*. oct 2013;9(5, Supplement):S84-94.
47. Samamé C. Social cognition throughout the three phases of bipolar disorder: A state-of-the-art overview. *Psychiatry Res*. 30 déc 2013;210(3):1275-86.
48. Virani K, Jesso S, Kertesz A, Mitchell D, Finger E. Functional neural correlates of emotional expression processing deficits in behavioural variant frontotemporal dementia. *J Psychiatry Neurosci*. 2013;(3):174.
49. Cerami C, Dodich A, Canessa N, Crespi C, Marcone A, Cortese F, et al. Neural correlates of empathic impairment in the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Alzheimers Dement*. nov 2014;10(6):827-34.



50. Ramírez LFM, Salcedo JMM. Demencias frontotemporales: casos ilustrativos de las diferentes presentaciones de una misma enfermedad. [cité le 10 oct 2017]; Disponible: [http://www.acnweb.org/acta/acta\\_2010\\_26\\_Supl3\\_1\\_21-28.pdf](http://www.acnweb.org/acta/acta_2010_26_Supl3_1_21-28.pdf)
51. Rascovsky K. Variante comportamental de la demencia frontotemporal (DFTe)—Revisión de la Literatura y recomendaciones para el diagnóstico temprano. [cité le 10 oct 2017]; Disponible: [http://www.acnweb.org/acta/acta\\_2010\\_26\\_Supl3\\_1\\_29-38.pdf](http://www.acnweb.org/acta/acta_2010_26_Supl3_1_29-38.pdf)
52. Cucalón ÁMI. Demencia frontotemporal [En ligne]. Red Revista Colombiana de Psiquiatría; 2007 [cité le 11 oct 2017]. Disponible: [http://psiquiatria.org.co/web/wp-content/uploads/2012/04/VOL-36/S/Sup07Art11\\_Demencia\\_frontotemporal.pdf](http://psiquiatria.org.co/web/wp-content/uploads/2012/04/VOL-36/S/Sup07Art11_Demencia_frontotemporal.pdf)
53. Kapczinski F, Streb LG. Neuroprogression and staging in psychiatry: historical considerations. *Rev Bras Psiquiatr.* 2014;36:187-8.
54. de la Espriella RA, Hernández JF, Espejo LM. Cortical Release Signs in Patients with Schizophrenia, Depressive Disorders, and Bipolar Affective Disorder. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2013;42(4):311–319.
55. Cruz Sanabria Francy. Trastorno Afectivo Bipolar de Larga Evolución y Demencia Frontotemporal variante conductual. Hallazgos en Patrones Fenotípicos Clínicos y Neuroanatómicos. Repositorio Universidad Nacional de Colombia; 2015.
56. TORRALVA T, ROCA M, GLEICHGERRCHT E, LÓPEZ P, MANES F. INECO Frontal Screening (IFS): A brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia—CORRECTED VERSION. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009;15(05):777-86.
57. Grober, E., Buschke, H., Crystal, H, Bang, S, Dresner, R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology.* 1988;38(6):900-3.
58. Wechsler, D. WAIS-R Manual: Wechsler Adult Intelligence Scale revised. NY Harcourt Brace Jovanovich Psychol Corp. 1981;
59. Burgess PW, Shallice T. Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia.* avr 1996;34(4):263-72.
60. Nelson HE. A Modified Card Sorting Test Sensitive to Frontal Lobe Defects. *Cortex.* déc 1976;12(4):313-24.
61. Osterrieth PA. Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. [Test of copying a complex figure; contribution to the study of perception and memory.]. *Arch Psychol.* 1944;30:206-356.
62. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests : administration, norms, and commentary / Esther Strauss, Elisabeth M.S. Sherman, Otfried Spreen [En ligne]. Oxford New York Oxford University Press 2006; 2006. Disponible: <http://ezproxy.unal.edu.co/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cab02704a&AN=unc.000426423&lang=es&site=eds-live>
63. Torralva T, Kipps CM, Hodges JR, Clark L, Bekinschtein T, Roca M, et al. The relationship between affective decision-making and theory of mind in the frontal variant of frontotemporal dementia. *Neuropsychologia.* 2007;45(2):342-9.
64. Baron-Cohen S, Jolliffe T, Mortimore C, Robertson M. Another Advanced Test of Theory of Mind: Evidence from Very High Functioning Adults with Autism or Asperger Syndrome. *J Child Psychol Psychiatry.* 1 oct 1997;38(7):813-22.