

Artículo de revisión/actualización

Características neuropsicológicas del trastorno bipolar I

Mercedes Jiménez-Benítez Psi*, **Sara Fernández Psi PhD***,
Ignacio Robles Psi PhD*, **Sonia Moreno-Másmela Psi****,
Carlos López-Jaramillo MD MSc**, **Jenny García-Valencia MD MSc****,
Carlos Palacio-Acosta MD MSc**, **Jorge Ospina-Duque MD****

Resumen

La neuropsicología es la disciplina que estudia la relación cerebro-mente-conducta por medio del análisis de la estructura y los procesos cerebrales que están en la base de las funciones psicológicas superiores como la conciencia, la atención, el aprendizaje, la memoria, el pensamiento, el lenguaje, la motivación y la afectividad.

Las alteraciones neuropsicológicas en los pacientes con trastorno bipolar han sido poco evaluadas en comparación con otros trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia. Sin embargo, se ha incrementado el interés por las implicaciones etiológicas, de tratamientos, de prevención y de pronóstico, como predictores de ajuste, competencia social y de calidad de vida en estos pacientes. En este artículo se pretende hacer una revisión de las investigaciones que se han realizado hasta la fecha, y que relacionan el trastorno bipolar con anomalías neuropsicológicas. Se revisaron investigaciones realizadas en diferentes fases del trastorno, como manía, depresión o eutimia, así como estudios comparativos con pacientes esquizofrénicos, y además se discute la posible influencia de los psicofármacos.

Palabras clave: trastorno bipolar I, neuropsicología, manía, depresión.

Title: Neuropsychological Characteristics of the Bipolar Disorder I.

Abstract

Neuropsychology is the discipline that studies the mind-brain-behavior relationship through the analysis of the brain structure and brain processes supporting superior psychological functions such as consciousness, attention, learning, memory, thought, motivation and affection.

Neuropsychological disturbances on bipolar disorder patients have been poorly studied when compared to other psychiatric disorders like schizophrenia. However, increasing interest has developed due to its implications on the etiology, treatment, prevention, prognosis, adjustment predictors, social competence and quality of life of such patients.

This article intends to review the research published relating bipolar disorder with neuropsychological abnormalities up to date. A review of research on different phases was

* Universidad Complutense, Madrid, España.

** Programa de investigación en Psiquiatría Genética, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.



done, including mania, depression or euthymia; comparative studies with schizophrenic patients and the likely influence of psychotropic medication are also discussed.

Key words: Bipolar I disorder, neuropsychology, mania, depression.

Introducción

La neuropsicología es la disciplina que estudia la relación cerebro-mente-conducta. Dirigida al ser humano, ésta analiza la estructura y los procesos cerebrales que están en la base de las funciones psicológicas superiores como la conciencia, la atención, el aprendizaje, la memoria, el pensamiento, el lenguaje, la motivación y la afectividad (1). Actualmente, la rama clínica de la neuropsicología se reconoce como una disciplina importante integrada en el próspero campo de la neurociencia, y dentro de lo que se han llamado las ciencias cognitivas. Los modelos más recientes dentro de la neuropsicología clínica intentan describir y explicar los déficit cognitivos desde hipótesis conexionistas, lo cual supone un nuevo enfoque conceptual sobre la naturaleza de los procesos cerebrales y las funciones cognitivas basado en mapas cerebrales del procesamiento de la información. Desde este modelo, se sugiere que los trastornos psiquiátricos podrían explicarse en términos de procesamientos cerebrales (2).

Respecto al trastorno bipolar, algunos autores han intentado aproximarse a los déficit cognitivos en diferentes fases del trastorno mediante diversas herramientas clínicas, pruebas o tests neuropsicológicos o técnicas de visualización cerebral por neuroimágenes. Sin embargo, puede afirmarse que aún hoy las investigaciones dirigidas a esta área no han recibido demasiada atención y han sido poco evaluadas en comparación con otros trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia (3).

Haciendo un somero recorrido histórico, podría señalarse que inicialmente los estudios neuropsicológicos en el trastorno bipolar sugerían la existencia de una disfunción específica del hemisferio derecho, basándose en hallazgos de déficit en el funcionamiento visoespacial en los pacientes bipolares o en los resultados respecto al cociente intelectual (CI), relativamente más bajos a escala manipulativa que a escala verbal (4,5). Esta hipótesis, que fue formulada inicialmente por Flor-Henry y Yeudal a finales de la década de los setenta, ha sido sometida posteriormente a diversas revisiones como el metaanálisis de Kluger y Goldberg (6), en el que se encontró que el perfil de los pacientes afectivos era más cercano al de un grupo de pacientes con lesión cerebral bilateral difusa que a los que padecían lesiones en el hemisferio derecho. También, en la revisión

posterior de Bearden y cols. (7) se observa que los déficit visoespaciales en el trastorno bipolar generalmente no se manifiestan en tareas simples durante los episodios afectivos, sino que se producen durante tareas complejas de memoria o de habilidades de conceptualización no verbal y razonamiento abstracto. Por esto, consideran que el perfil cognitivo no es consistente con una disfunción localizada en el hemisferio derecho, sino más bien de varios sistemas neuroanatómicos integrados, que incluyen las funciones frontal-ejecutiva, la atención y la memoria. Por otro lado, el interés inicial en el estudio de las disfunciones cognitivas en trastorno bipolar durante las últimas décadas surge, en parte, a partir de investigaciones que intentan establecer posibles similitudes o diferencias en el funcionamiento neurocognitivo de los pacientes con esquizofrenia tomados como grupos de comparación en los diseños de investigación. En general, aunque los resultados de estos estudios comparativos han sido en algunos casos contradictorios y han carecido en su mayoría de homogeneidad en las muestras utilizadas, han estimulado el planteamiento de hipótesis acerca de las bases neuropsicológicas y neurobiológicas comunes y diferenciales de ambos trastornos, así como formulaciones conceptuales y metodológicas en diferentes áreas de la neuropsiquiatría.

A partir de estos estudios comparativos iniciales, se ha ido incrementando el interés por el papel que desempeñan las funciones cognitivas en el trastorno bipolar en sí mismo, tanto por las implicaciones etiológicas como en relación con los tratamientos de los pacientes. Asimismo, es destacable el hecho de que los déficit en el funcionamiento neurocognitivo pueden tener gran relevancia como indicadores de pronóstico funcional; es decir, como predictores de ajuste, competencia social y de calidad de vida en estos pacientes (8-10).

Por todo ello, se considera necesario desarrollar un mayor número de investigaciones destinadas a establecer los perfiles neuropsicológicos de los pacientes durante las fases agudas y de remisión clínica del trastorno bipolar I, a partir de los cuales puedan plantearse tanto hipótesis epistemológicas como de intervención. Los estudios en fases no asintomáticas del trastorno, a su vez, podrían ayudar a identificar posibles marcadores de rasgo a escala neuropsicológica en los pacientes diagnosticados con trastorno bipolar.

Hallazgos neuropsicológicos durante los episodios afectivos

En general, en la práctica clínica se observa que estos pacientes se quejan de dificultades cognitivas; además, en un número significativo



se han observado indicios de alteración y deterioro cognitivos durante las fases agudas (11).

Tanto en los episodios depresivos como en los maníacos se han encontrado cambios en la fluidez del pensamiento y del habla, déficit en el aprendizaje y la memoria y alteraciones en los patrones asociativos y en los procesos de atención (3). También se han observado dificultades en tareas que requieren un procesamiento serial y en aquellas que evalúan funcionamiento cognitivo de orden superior, como la abstracción y la flexibilidad (7).

Algunos investigadores encuentran déficit similares durante ambos tipos de episodios afectivos (12,13) e indican la existencia de una disfunción cognitiva global posiblemente asociada a un mecanismo patofisiológico común en el que se encuentran implicadas diversas regiones neuronales, como la dorso-lateral de la corteza prefrontal, que mantiene numerosas conexiones con los sistemas corticales implicados en el procesamiento de la información. Sin embargo, otros hallazgos apuntan más a que los episodios de manía y de depresión dentro del trastorno bipolar I presentan diferentes perfiles cognitivos (14), fundamentalmente en tareas que implican procesamiento emocional de los estímulos, y que pueden asociarse, por ejemplo, según Murphy y otros (15), a tendencias opuestas de acti-

vación del área subgenual del cuerpo calloso, sobreactivado durante los períodos de manía e infraactivado durante los períodos de depresión (16), lo cual implica la participación de la corteza prefrontal ventromedial, más extensamente conectada con el sistema límbico.

Específicamente durante la manía, se ha observado un déficit de la atención sostenida, vinculado a un volumen cortical prefrontal e hipocampal reducido (17); esta disfunción atencional, se considera un poderoso indicador de déficit durante la manía (18), de gran relevancia también para la distraibilidad observada clínicamente.

Otros hallazgos apuntan a un déficit significativo en medidas ejecutivas como la Torre de Londres (11) o el test de Stroop Color-Palabra (19), y en la memoria de trabajo espacial (11). A su vez, diversos estudios encuentran déficit en diversos componentes de la memoria (11,12,15) y del aprendizaje verbal (18) durante la manía. Estos déficit mnésicos, según lo han planteado algunos autores (20), podrían deberse en algunas ocasiones a unos patrones alterados en la asociación verbal que pueden ocurrir durante esta fase del trastorno.

Respecto al lenguaje, y específicamente en relación con el dominio de fluidez verbal, aunque algunos estudios no han encontrado déficit

durante el episodio maniaco (19,21); uno reciente (22) muestra que los pacientes con mayor número de episodios previos de manía cometían un elevado número de errores en tareas tanto de fluidez fonológica como semántica.

En uno de los escasos estudios de seguimiento de los mismos pacientes durante las diferentes fases del trastorno bipolar (7) se encontró un déficit de aprendizaje verbal en los bipolares en estado maniaco respecto a sus desempeños en la fase de remisión, pero no en relación con la evocación libre a corto plazo, que no difería en función del estado de ánimo, lo cual llevó a sugerir a los autores que la experiencia de manía puede afectar al procesamiento complejo o a las funciones de memoria, pero no a las tareas cognitivas más simples.

En estudios comparativos entre pacientes esquizofrénicos y bipolares durante los episodios sintomáticos de esquizofrenia y manía, algunos autores (23) no encuentran diferencias entre los perfiles de afectación neurocognitiva de estos grupos de pacientes en tareas que evalúan la función ejecutiva, como el test de clasificación de tarjetas de Wisconsin, lo cual sugiere que algunos de los déficits encontrados no son específicos para ninguna de las dos categorías diagnósticas. Sin embargo, otros (13) encuentran una disfunción mayor a escala frontal en

los pacientes esquizofrénicos, e incluso se ha planteado (10) la posibilidad de que exista una disfunción cerebral global transitoria en el paciente maniaco y una disfunción prefrontal más específica en los pacientes esquizofrénicos, de carácter más permanente.

Durante los episodios depresivos, los pacientes bipolares presentan déficit de la memoria y fundamentalmente en el componente episódico, que, según Sweeney y otros (11), parece similar a lo encontrado en los pacientes deprimidos unipolares, lo cual sugiere una disfunción en el lóbulo temporal en ambos grupos. Sin embargo, en el estudio de Borkowska y Rybakowski (24) se encuentran perfiles cognitivos diferenciales entre los depresivos bipolares y unipolares: los primeros obtienen un peor rendimiento en tareas que miden algunos aspectos de las funciones del lóbulo frontal. Este mayor grado de disfunción cognitiva asociada con la actividad del lóbulo frontal durante la depresión bipolar podría sugerir diferencias patogénicas en relación con el trastorno afectivo unipolar.

Por otra parte, en el estudio de seguimiento de Donnelly, Murphy, Goodwin y Waldman (25) se observó que los mismos pacientes mostraban CI más bajos cuando estaban deprimidos que cuando se encontraban en fase eutímica, lo cual no podía explicarse por los efectos de

la práctica, ya que la puntuación de CI volvía a reducirse en un nuevo estado depresivo.

Por último, dentro de las distintas formulaciones explicativas planteadas acerca de estos déficit cognitivos en el trastorno bipolar durante las fases agudas se encuentra la de Albus y otros (26), quienes consideran que los déficit son consecuentes a la presencia de diversos síntomas psicóticos y al impacto de estos en la función neuropsicológica, más que deberse al diagnóstico clínico de trastorno bipolar, lo cual no ha sido confirmado en una investigación posterior (27). Adicionalmente, otros estudios (28-31) muestran que los pacientes bipolares con síntomas psicóticos presentan mayor probabilidad de tener un curso más grave y crónico, y ello sugiere que estos pacientes pueden, a su vez, experimentar mayor deterioro en la función cognitiva a través del tiempo. Sin embargo, el efecto específico de los síntomas psicóticos sobre la función cognitiva en el trastorno bipolar aún no ha sido adecuadamente examinado.

Hallazgos neuropsicológicos en eutimia

En general, durante los últimos años se han observado indicios de déficit cognitivo en un número significativo de pacientes bipolares durante los períodos de remisión o

de eutimia (3,8). Estos hallazgos sugieren que algunas disfunciones cognitivas no sólo se producen durante los episodios afectivos o son estado-dependientes, sino que siguen persistiendo una vez han remitido tales episodios, lo cual sugiere que la recuperación interepisódica en el trastorno bipolar no es completa. Esto es contrario a lo que había planteado inicialmente Kraepelin sobre la psicosis maniaco-depresiva, la cual, según él, no presenta deterioro tras la fase aguda, a diferencia de la esquizofrenia (32). Esta concepción clásica del trastorno bipolar fue ampliamente aceptada por la psiquiatría, a pesar de la falta de investigación sistemática, y se ha mantenido a lo largo del tiempo.

Por otro lado, en referencia a los hallazgos neuropsicológicos, existe controversia respecto a cuáles de las disfunciones cognitivas observadas durante las fases agudas persisten en el estado de remisión clínica (7,20). Podría afirmarse que gran parte de estos déficit remiten durante los períodos de eutimia y sólo algunos parecen persistir (3,33), sin observarse generalmente un déficit intelectual global, sino indicios de limitaciones en algunas funciones cognitivas específicas o en algunos tipos de estrategias de procesamiento de información (7).

Sin embargo, en la literatura médica no queda claro si los déficit

observados representan un declinar cognitivo asociado al curso de la enfermedad, o se encuentran presentes en el sujeto con anterioridad a la manifestación de los episodios clínicos del trastorno bipolar, lo cual indicaría la existencia de marcadores de rasgo más que disfunciones cognitivas dependientes o efectos del estado clínico. Diversos estudios (34) hacen referencia a la relación entre el trastorno bipolar y algunos antecedentes personales de retraso en el desarrollo motor, social y del lenguaje, pero las escasas investigaciones al respecto impiden determinar si la disfunción cognitiva es o no un indicador de vulnerabilidad para el trastorno bipolar.

Los estudios comparativos entre los pacientes bipolares y los esquizofrénicos en fase asintomática tampoco muestran resultados concluyentes acerca de los perfiles cognitivos de ambos tipos de trastornos en remisión. Mientras que Morice (23) no observó diferencias significativas entre los perfiles de afectación neurocognitiva, en 1997 autores como Hawkins y otros encontraron peores rendimientos de los pacientes bipolares eutímicos en tests atencionales, que ponen a prueba la velocidad visomotora (Dígito-Símbolo, Trail Making Test), en comparación con esquizofrénicos estabilizados. No obstante, las observaciones más consistentes sugieren la existencia de una disfunción cognitiva mayor en los pacientes es-

quizofrénicos en diversas funciones cognitivas evaluadas: velocidad psicomotora, atención y memoria de trabajo (35), funciones ejecutivas (13,36) y función verbal (37), en cuyas pruebas se desempeñan peor que los pacientes afectivos bipolares e unipolares. Estos últimos hallazgos coinciden con las concepciones nosológicas clásicas, las cuales consideraban que el trastorno bipolar, a diferencia de la esquizofrenia, no está asociado a un déficit o deterioro cognitivo general independiente de los episodios de enfermedad o en el estado premórbido (38), y que, como se ha comentado, se está reevaluando en los últimos años.

Estos dos temas comentados anteriormente, la estabilidad y la selectividad y especificidad de los déficit cognitivos en el trastorno bipolar I se mantienen en la actualidad sin respuesta clara. Esta situación se debe, en parte, a que la productividad científica respecto a la exploración neuropsicológica en pacientes bipolares eutímicos es aún escasa (38-48) y, en general, no muestra resultados concluyentes acerca los déficit cognitivos en los pacientes con trastorno bipolar I en fase eutímica (49,50).

Estas diferencias en los resultados también podrían ser parcialmente explicadas por los diversos errores o discrepancias metodológicas que hay en la mayoría de los estudios, como: criterios de remisión



diversos y en ocasiones no claros, heterogeneidad diagnóstica, tamaños de muestras pequeños y un pobre control tanto de la influencia del tratamiento farmacológico como de los síntomas subclínicos y del efecto de la práctica (3). Asimismo, es destacable la casi ausencia total de estudios longitudinales que incluyan evaluaciones cognitivas previas y posteriores a la manifestación del trastorno, así como durante los períodos de enfermedad y de remisión clínica, lo que permitiría determinar si los cambios en la función intelectual son debidos al estado clínico, a predisposición genética o a las condiciones de los tratamientos.

Esta última variable, la medicación, tiene gran importancia por los efectos en las funciones psicológicas observados tras la administración de tratamientos psicofarmacológicos con litio, por ejemplo (51-53), el cual puede producir problemas mnésicos y enlentecimiento psicomotor, aunque los pacientes a menudo no sean conscientes de estos déficit (54). Un estudio encontró que tanto el número de episodios como el tratamiento con litio se correlacionaban con dos de los cinco tests de función cognitiva global (55). Sin embargo, Lund y otros (7) encontraron que los pacientes bipolares tratados durante largo tiempo con litio se ubicaban dentro de un rango promedio en tareas que evalúan funciones de atención y memoria en relación con poblaciones normales, y Engelsmann, Katz, Gha-

dirian y Schachter (56) también observaron que las puntuaciones promedio de memoria de los pacientes bipolares tratados con litio, tanto a corto como a largo plazo, se mantenían marcadamente estables a lo largo de 6 años.

Otros estabilizadores del ánimo como la carbamacepina o el valproato pueden producir problemas de concentración (7), aun cuando existen algunas pruebas de que los pacientes epilépticos muestran mejoras en la capacidad de atención durante el tratamiento con carbamacepina, en comparación con otros anticonvulsivos (46).

Los antidepresivos tricíclicos parecen mejorar la función cognitiva, a pesar de que pueden tener efectos adversos sobre la memoria (57), al igual que el tratamiento con antipsicóticos a largo plazo, que puede mejorar el rendimiento general, aunque a altas dosis puede asociarse a una ejecución más pobre en pruebas de memoria verbal o de atención (25,58). Al respecto, la mayoría de los estudios sobre antipsicóticos, los cuales se han llevado a cabo con pacientes esquizofrénicos, concluyen que es la propia enfermedad, más que el tratamiento antipsicótico, la responsable de los déficit cognitivos observados en estos pacientes.

Tomados conjuntamente, estos hallazgos sugieren que mientras la

medicación puede causar algún grado de enlentecimiento cognitivo, los déficit neuropsicológicos en el trastorno bipolar no parecen ser un efecto secundario del tratamiento farmacológico (7). Sin embargo, debe considerarse que aún se sabe poco sobre el papel de la medicación en las funciones cognitivas en los pacientes bipolares, pues los estudios que se han llevado a cabo con estas muestras de pacientes son todavía muy escasos. Además, deben tenerse en cuenta las dificultades que se plantean al intentar evaluar la influencia de los psicofármacos en pacientes en muchos casos polimedcados, y que incluso reciben dosis diferentes de medicación a través del tiempo.

Además, otros resultados obtenidos en algunas investigaciones orientarían más a un efecto secundario al curso y evolución del trastorno que a la presencia de endofenotipos o marcadores a escala neuropsicológica. Así, se ha sugerido que los perjuicios en el rendimiento neuropsicológico en la fase de eutimia se dan en los pacientes con trastornos del ánimo recurrentes (59) o graves (41), y en función del número de episodios, especialmente los de tipo depresivo, según el estudio de Kessing (55). En la investigación de Tham y otros (43) se observó que los pacientes con deterioro en el funcionamiento cognitivo tenían significativamente más recaídas o episodios de manía o depresión y mayor

número de hospitalizaciones que los pacientes con funcionamiento cognitivo normal. Denicoff y otros (60) encontraron peores desempeños en tareas de memoria, atención y abstracción, relacionados con cursos más graves de enfermedad (mayor número de episodios y hospitalizaciones y mayor duración de la enfermedad). De igual forma, otros autores (39, 47, 61) también han observado un posible efecto negativo agregado sobre los sistemas de aprendizaje verbal y memoria y el frontal o ejecutivo, relacionado con la duración de la enfermedad y de los episodios de manía y depresión.

Por todo ello, se ha planteado la posibilidad de que los episodios afectivos puedan producir daños o lesiones en el tejido cerebral; es decir, una huella o cicatriz psíquica, que llevaría a considerar los déficit cognitivos persistentes en la fase de eutimia como un correlato funcional de tales daños, y especialmente en relación con las funciones de aprendizaje y memoria (33). Sin embargo, no existen pruebas que avalen la hipótesis de un declinar cognitivo progresivo desde el nivel premórbido, relacionado con el curso del trastorno bipolar mediante estudios de seguimiento a largo plazo (62), y en algún estudio previo (63) no queda claro si los déficit observados están más relacionados con los efectos de la avanzada edad de los sujetos evaluados que con la cronicidad o gravedad de la enfermedad.



Adicionalmente, cabe también la posibilidad de que la cronicidad y el deterioro cognitivo reflejen lo grave del trastorno, o en otras palabras, que los pacientes bipolares con un desempeño cognitivo más pobre inicialmente tuvieran mayor probabilidad de padecer más episodios, y que la cronicidad pudiera ser un predictor de la gravedad de los déficit cognitivos y del trastorno más que un factor causal de deterioro cognitivo progresivo, lo cual aún está por confirmar.

Otro asunto de discusión y controversia se refiere a los déficit cognitivos específicos persistentes en la fase de eutimia del trastorno bipolar I. En relación con las funciones cognitivas, la memoria y la función ejecutiva han sido las más estudiadas durante los últimos años, y en las que se ha observado disfunción con mayor frecuencia. Ferrier y Thompson (32) incluso defienden la existencia de un perfil cognitivo caracterizado por déficit persistentes tanto en las habilidades mnésicas como ejecutivas, o una combinación de las dos.

A continuación, se presenta una revisión de los hallazgos obtenidos por diferentes investigaciones que han evaluado funciones cognitivas específicas en trastorno bipolar I en fase de eutimia.

Aprendizaje y memoria

Respecto a estas habilidades cognitivas, diversos estudios han

mostrado deterioro en las habilidades de aprendizaje y memoria (8), y en concreto, de la memoria declarativa verbal o explícita (39,47,48) a través del test de aprendizaje verbal de California o CVLT (64). Se observa, por lo tanto, un menor aprendizaje y recuerdo de palabras en los sujetos bipolares eutímicos respecto a los sujetos control, en relación con el recuerdo tanto libre como guiado.

Estos resultados han sido replicados por otros autores (40,65), quienes plantean que algunos déficit mnésicos parecen persistir en el estado de remisión del trastorno bipolar I. Sin embargo, no queda claro si esta disfunción puede estar influida por sintomatología subclínica de tipo depresivo, que puede estar presente en los sujetos bipolares eutímicos (40,55,61), o por el efecto de diversas variables relacionadas con el curso del trastorno, como el número de episodios depresivos, la duración del trastorno bipolar I (47,61) o el número de episodios maníacos (39,61).

Por consiguiente, los hallazgos encontrados hasta la actualidad impiden establecer si el déficit de aprendizaje y memoria verbal comentado constituye o no una característica cognitiva de estos pacientes, como parecen plantear Gourovitch y otros (66) en un estudio con gemelos monocigóticos discordantes para el trastorno bipolar, en el que se comparan gemelos afectados, no

afectados y controles. Los resultados de este estudio plantean que ligeras alteraciones de la memoria global o en la función de recuperación pueden estar más bien relacionadas con los factores genéticos asociados a la enfermedad que con su manifestación y evolución.

Función ejecutiva

A pesar de considerarse la función ejecutiva como uno de los dominios cognitivos donde se han encontrado más frecuentemente déficit en los pacientes bipolares eutímicos, existen grandes discrepancias respecto a si la alteración o no del funcionamiento ejecutivo estaría tan claramente implicada en el trastorno bipolar I.

Según Ferrier y Thompson (32), los hallazgos recientes apuntan a un peor rendimiento de los pacientes bipolares eutímicos en tareas de función ejecutiva como el test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (67), y en concreto, respecto al número de categorías completadas y de errores perseverativos, en comparación con los sujetos controles sanos.

Sin embargo, diversas investigaciones no encuentran indicios de déficit en otros tests de función frontal como el Trail Making Test (TMT) y el FAS (47) u otras pruebas específicas (39,61), aunque existen

excepciones, como el caso del estudio de Ferrier y otros (40), en el que sí se encontraron alteraciones en el TMT, el FAS y la Torre de Londres en pacientes en remisión cuando se controlaron variables como la edad, el CI premórbido y los síntomas depresivos subclínicos.

Por otra parte, algunos resultados sugieren que los déficit ejecutivos no están presentes al inicio de la enfermedad, sino que aparecen a lo largo del curso de ésta y pueden, incluso, confundirse con la cronicidad del trastorno (57), lo cual plantearía la posibilidad de mejoría asociada a la estabilidad de la remisión clínica y a la prevención de recaídas como mecanismo para evitar el deterioro.

Atención

Aunque se sabe que tres cuartas partes de los pacientes bipolares presentan disfunción del sistema atencional durante los episodios agudos (13,17,68), fundamentalmente en medidas de atención selectiva como el test de Stroop Color-Palabra (69) y de atención sostenida como el test de ejecución continua (CPT) (70), éstas no parecen tan frecuentes en los pacientes bipolares eutímicos (71). Por ello, los déficit atencionales son considerados como estado-dependientes, y especialmente la atención selectiva, que parece estar preservada en las fases



eutímicas (47,50), mientras que no se descarta totalmente que las dificultades para concentrar la atención persistan (61,72), y especialmente en un grupo considerable de pacientes bipolares que presentan quejas cognitivas subjetivas (57), que han padecido mayor número de episodios depresivos o una duración mayor del trastorno bipolar (61).

En algunos casos, las alteraciones en los procesos atencionales en las fases agudas podrían estar relacionadas con el enlentecimiento psicomotor. Este déficit es por lo general reversible con la remisión de los episodios, fundamentalmente de tipo depresivo, y puede estar asociado a la presencia de síntomas característicos de la depresión, como el pensamiento rumiativo, o de la manía, como la distraibilidad. También puede estar asociado a factores como la motivación o los efectos de los tratamientos farmacológicos, por ejemplo, del litio o de los antipsicóticos (57), lo cual plantea que el enlentecimiento psicomotor es estado-dependiente (50), aunque algunos autores muestran un rendimiento pobre persistente de los pacientes bipolares en pruebas que evalúan la velocidad psicomotora incluso durante los periodos de eutimia (49).

Lenguaje

En cuanto al lenguaje, las alteraciones en la comunicación en los

pacientes bipolares relativamente estables parecen estar ligadas a un peor rendimiento en tareas que implican formación de conceptos y fluidez verbal, mientras que en los pacientes esquizofrénicos éstas estarían más relacionadas con procesos de atención y “memoria de trabajo”.

No obstante, existen discrepancias en los resultados de los estudios, ya que Van Gorp y otros (47) no hallaron diferencias significativas en la fluidez verbal entre bipolares y controles sanos, mientras que Ferrier y otros (40) encontraron un bajo rendimiento de los pacientes bipolares eutímicos en las tareas de fluencia. Además, se ha planteado que estas discrepancias podrían estar relacionadas con sintomatología subsindrómica depresiva (3).

En relación con esto, aunque en los estudios frecuentemente se describe a los pacientes como asintomáticos o eutímicos, muchos de ellos suelen presentar fluctuaciones subsindrómicas que influyen en su funcionamiento general y parecen correlacionar con algunas de las disfunciones cognitivas revisadas (3,32,55) y con un mal ajuste psicosocial (73). Por ello, resulta de gran interés tanto el estudio de la presencia y la naturaleza de estos síntomas subclínicos en los pacientes bipolares eutímicos como su medición mediante escalas de evaluación clínica de síntomas (depresivos

y maníacos), de forma que pueda examinarse su influencia en el rendimiento de los pacientes en las pruebas neuropsicológicas.

Por último, y como puede concluirse, aunque los resultados de los estudios apuntan a la existencia de déficit cognitivos persistentes en un porcentaje de los pacientes bipolares en fase eutímica, con mayor frecuencia en el área mnésica y en la función ejecutiva (que podrían sugerir la existencia de marcadores de rasgo más que de alteraciones dependientes de estado), en ocasiones estos hallazgos parecen estar asociados principalmente a factores clínicos y farmacológicos. Por ello, su estudio supone la consideración y el control de las diferentes variables que pueden influir en la manifestación de estos déficit, como la sintomatología subclínica o subsindrómica, el tratamiento farmacológico y el curso y la evolución del trastorno.

Conclusiones

Los aspectos relacionados con estabilidad, selectividad y especificidad de los déficit cognitivos en el trastorno bipolar I se mantienen en la actualidad sin respuesta clara, debido probablemente a discrepancias metodológicas como criterios de remisión diversos, heterogeneidad diagnóstica, tamaños de muestras

pequeños y un pobre control tanto de la influencia del tratamiento farmacológico como de los síntomas subclínicos y del efecto de la práctica.

Es necesario desarrollar más investigaciones destinadas a establecer los perfiles neuropsicológicos de los pacientes durante las fases agudas y de remisión clínica del trastorno bipolar I, a partir de los cuales puedan plantearse hipótesis tanto epistemológicas como de intervención.

Bibliografía

1. García G. *Mente y cerebro*. Madrid: Síntesis; 2001.
2. Beaumont J, Kenealy P, Rogers M. *The Blackwell dictionary of neuropsychology*. Oxford: Blackwell Publishers; 1996.
3. Martínez Aran A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Gasto C et al. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother Psychosom* 2000; 69(1):2-18.
4. Dalby J, Williams R. Preserved reading and spelling ability in psychotic disorders. *Psychol Med* 1986; 16:171-5.
5. Sackeim H, Decina P, Epstein D, Bruder G, Malitz S. Possible reversed affective lateralization in a case of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 1191-3.
6. Kluger A, Goldberg E. IQ patterns in affective disorder, lateralized and diffuse brain damage. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990; 12:182-194.
7. Bearden C, Hoffman K, Cannon T. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disorders* 2001; 3:106-150.
8. Atre Vaidya N, Taylor M, Seidenberg M, Reed R, Perrine A, Glick O. Cognitive deficits, psychopathology, and psycho-



- social functioning in bipolar mood disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998; 11(3):120-6.
9. Austin M, Mitchell P, Goodwin G. Cognitive deficits in depression. Possible implications for functional neuropathology. *Br J Psychiatry* 2001; 178:200-6.
 10. Selva G, Tabarés R, Salazar J, Balanzá V, Ballester F, Cózar R et al. Non-specific differences in neurocognitive performance in psychotic disorders? *Actas Españolas de Psiquiatría* 2000; 28(5):312-24.
 11. Saweeney JA. Neuropsychological impairments in bipolar and unipolar affective disorders in neurocognitive battery (CANTAB). *Biol Psychiatry* 2000; 48(7):674-84.
 12. Bulbena A, Berrios G. Cognitive function in the affective disorders: a prospective study. *Psychopathology* 1993; 26:6-12.
 13. Goldberg T, Gold J, Greenberg R, Griffin S, Schulz S, Pickar D et al. Contrast between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *American Journal of Psychiatry*, 1993; 150(9): 1355-62.
 14. Saweeney J. Neuropsychological impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol Psychiatry* 2000; 48:674-84.
 15. Murphy F, Sahakian B, Rubinsztein J, Michael A, Rogers R, Robbins T et al. Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychol Med* 1999; 29:1307-21.
 16. Drevets W, Price J, Simpson J, Todd R, Reich T, Vannier M et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997; 386:824-27.
 17. Sax K, Strakowski S, Zimmerman M, DelBello M, Keck P, Hawkins J. Frontosubcortical anatomy and the continuous performance test in mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156:139-41.
 18. Clark L, Iverson S, Goodwin G. A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania. *Am J Psychiatry* 2201; 158: 1605-11.
 19. McGrath J, Scheldt S, Welham J, Clair A. Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. *Schizophrenia Res* 1997; 26:127-37.
 20. Murphy F, Sahakian B. Neuropsychology of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2001; 41:120-7.
 21. Caley A, Nigal D, Chazan S. Retrieval from semantic memory using meaningful and meaningless constructs by depressed, stable bipolar and mania patients. *Br J Clin Psychol* 1989; 28:67-73.
 22. Lebowitz B, Shear P, Steed M, Strakowski S. Verbal fluency in mania: relationship to number of manic episodes. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology* 2001; 14:177-82.
 23. Morice R. Cognitive inflexibility and prefrontal dysfunction in schizophrenia and mania. *Br J Psychiatry* 1990; 157:50-4.
 24. Borkowska A, Rybakowski J. Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disorders* 2001; 3:88-94.
 25. Donnelly E, Murphy D, Goodwin F, Waldman I. Intellectual function in primary affective disorder. *Br J Psychiatry* 1982; 140:633-6.
 26. Albus M, Hubmann W, Walheim C, Sobizack N, Franz U, Mohr F. Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94:87-93.
 27. Mojtabai R, Bromet E, Harvey E, Philip D, Carlson G, Craig T et al. Neuropsychological differences between first admission schizophrenia and psychotic affective disorders. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1453-60.
 28. Mickowitz D. Longitudinal outcome and medication noncompliance among manic patients with and without mood-incongruent psychotic features. *J Nerv Ment Dis* 1992; 180:703-11.
 29. Tohen M, Wateraux C, Tsuang M, Hunt A. Four-year follow-up of twenty-four first-episode manic patients. *J Affect Disord* 1999; 19:79-86.
 30. Tohen M, Wateraux C, Tsuang M. Outcome in mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 47:1106-11.
 31. Tohen M, Hennen J, Zarate CJ, Baldessarini R, Strakowski S, Stoll A et al.

- Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry* 2000; 157:220-8.
32. Ferrier I, Thompson J. Cognitive impairment in bipolar affective disorder: implications for the bipolar diathesis. *Br J Psychiatry* 2002; 180:293-5.
33. Altshuler LL. Bipolar Disorder. Are repeated episodes associated with neuroanatomic and cognitive changes? *Biol Psychiatry* 1993; 33:563-5.
34. Sigurdsson E, Fombonne E, Sayal K, Checkley S. Neurodevelopmental antecedents of early-onset bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 1999; 174:121-7.
35. Elvevag B, Goldberg T. Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Crit Rev Neurobiol* 2000; 14:1-21.
36. Krabbendam L, Honig A, Wiersma J, Vuurman E, Hofman P, Derix M et al. Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101(274):280.
37. Gruzelier J, Seymour K, Wilson L, Jolley A, Hirsch S. Impairments on neuropsychologic tests of temporo-hippocampal and frontohippocampal functions and word fluency in remitting schizophrenia and affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 45:623-9.
38. Miller W. Psychological deficit in depression. *Psychol Bull* 1975; 82:238-60.
39. Cavanagh J, van Beck M, Muir W, Blackwood D. Case control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry* 2002; 180:320-6.
40. Ferrier I, Stanton B, Kelly T, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 1999; 175:246-51.
41. McKay A, Tarbuck A, Shapleske J, McKenna P. Neuropsychological function in manic-depressive psychosis. Evidence for persistent deficits in patients with chronic, severe illness. *Br J Psychiatry* 1995; 167(1):51-7.
42. Rubinsztein J, Michael A, Paykel E. Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *J Nerv Ment Dis* 2000; 185:748-54.
43. Tham A, Engelbrektson K, Mathe A, Johnson I, Olsson E, Aberg-Wistedt A. Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. *Journal of Clin Psychiatry* 1997; 58(1):26-9.
44. Thompson J, Ferrier I, Hughes J. Neuropsychological function in a cohort of bipolar patients prospectively verified as euthymic. *Acta Neuropsychiatrica* 1999; 12:170.
45. Thompson J, Gray J, Ferrier I. A component process analysis of working memory dysfunction in bipolar affective disorder. *Bipolar Disorders* 2001; 3:60.
46. Thompson J, Gray J, Wilkinson B. Impaired working memory monitoring on the Self-Ordered Pointing Task in euthymic bipolar patients. *Journal of Psychopharmacology* 2003; 15:67.
47. Van Gorp W, Altshuler L, Theberge D, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:41-6.
48. Van Gorp W, Altshuler L, Theberge D, Mintz J. Declarative and procedural memory in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45(5):639-46.
49. Hawkins K, Hoffman R, Quinlan D, Rakfeldt J, Docherty N, Sledge W. Cognition, negative symptoms and diagnosis: a comparison of schizophrenic, bipolar and control samples. *Journal of neuropsychiatry clin neurosci* 1997; 9(1):81-9.
50. Paradiso S, Lamberty G, Garvey M, Robinson R. Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *Journal of Nerv Ment Dis* 1997; 185(12):748-54.
51. Ananth J, Ghadirian AM, Engelsmann F. Lithium and memory. A review. *Can J Psychiatry* 1987; 32:312-6.
52. Shaw E, Stokes P, Mann J, Manevitz A. Effects of lithium carbonate on the memory and motor speed of bipolar outpatients. *J Abnormal Psychol* 1987; 96:64-9.
53. Stoll A, Locke C, Vuckovic A, Mayer P. Lithium associated cognitive and functional deficits reduced by a switch to divalproex sodium: a case series. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(8):356-9.
54. Honig A, Arts B, Ponds R, Riedel W. Lithium induced cognitive side-effects in bipolar disorder: a qualitative analysis and implications for daily practice. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14(3):167-71.



55. Kessing L. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorders. *Psychological Medicine*, 1998; 28(5): 1027-38.
56. Engelsmann F, Katz J, Ghadirian A, Schachter D. Lithium and memory: a long-term follow-up study. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8(3):207-12.
57. Martínez-Aran A, Benabarre A. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder and their treatment. *Interpsiquis* 2002; 2. Ref Type: Electronic Citation.
58. Cassens G, Inglis A, Appelbaum P, Gutheil T. Neuroleptics: effects on neuropsychological function in chronic schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 1990; 16:477-99.
59. Zarate. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Q* 2000; 71(4):309-29.
60. Denicoff K, Ah S, Mirsky A. Relationship between prior course of illness and neuropsychological functioning in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 1999; 56(1):67-73.
61. Clark L, Iverson S, Goodwin G. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2002; 180:313-19.
62. Dhingra U, Rabins P. Mania in the elderly: A 5-7 year follow-up. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39(6):581-83.
63. Savard R, Rey A, Post R. Halstead-Reitan category test in bipolar and unipolar affective disorders. Relationship to age and phase of illness. *J Nerv Ment Dis* 1980; 168:297-304.
64. Delis D, Kramer J, Kaplan E, Ober B. California Verbal Learning Test. New York: Psychological Corporation; 1987.
65. Wilder-Willis K, Sax K, Rosenberg H, Fleck D, Shear P, Strakowski S. Persistent attentional dysfunction in remitted bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2001; 3:58-62.
66. Gourvitch M, Toney E, Gold J, Randolph C, Weinberger D, Goldberg TE. Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45(5):639-46.
67. Heaton R. Wisconsin Card Sorting Test. Odessa, Fla: Psychological Assessment Resources; 1981.
68. Coffman J, Bornstein R, Olson S, Schwarzkopf S, Nasrallah N. Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1990; 27:1188-96.
69. Golden C. Stroop Color and Word Test. Chicago, IL: Stoelting: Stoelting Co.; 1978.
70. Rosvold H, Mirsky A, Sarason I, Bransome DJ, Beck L. A Continuous Performance Test of brain damage. *Journal of Consulting Psychology* 1956; 20:343-50.
71. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 2002; 72:209-26.
72. Addington J, Addington D. Attentional vulnerability indicators in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 1997; 23:197-204.
73. Bawens F, Tray A, Pardoën D, Vander Elst M, Mendlewicz J. Social adjustment of remitted bipolar and unipolar out-patients. *Br J Psychiatry* 1991; 159:239-44.