

Artículo original

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



Marcela Molina^a, Juan David Palacio^a, Cristian Vargas^a, Ana María Díaz-Zuluaga^a, Yuli Agudelo Berruecos^b, Sigifredo Ospina^b y Carlos López-Jaramillo^{a,*}

^a Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI), Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^b Grupo de Epidemiología Hospitalaria, Hospital Universitario de San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de julio de 2015

Aceptado el 16 de enero de 2016

On-line el 4 de marzo de 2016

Palabras clave:

Trastorno afectivo bipolar

Psicosis

Pruebas neuropsicológicas

Cognitivo

R E S U M E N

Introducción: Los pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I (TBI) tienen alta prevalencia de síntomas psicóticos, los cuales se han relacionado con un mayor deterioro cognitivo. Sin embargo, en la literatura aún no hay total claridad sobre esto.

Objetivo: Determinar si la historia de síntomas psicóticos en una muestra colombiana con TBI se asocia con mayor deterioro cognitivo.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio de casos y controles, en el que se incluyó a pacientes con TBI que pertenecían al estudio mayor PRISMA (Programa de Intervención Multimodal en Pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar y Esquizofrenia). De 203 sujetos elegibles, se incluyó a 123, 71 con historia de psicosis y 52 sin este antecedente. Se caracterizó la función cognitiva de los participantes con pruebas neuropsicológicas para evaluar coeficiente intelectual, atención, función ejecutiva, fluidez verbal, memoria auditiva y visual y localización espacial, y se comparó el desempeño neurocognitivo entre los subgrupos de pacientes con y sin psicosis.

Resultados: No se encontraron diferencias en el desempeño en la mayoría de las pruebas neurocognitivas evaluadas entre los grupos al ajustar por edad, escolaridad, sexo, duración de la enfermedad en años, número de episodios y utilización de benzodiazepinas. Sin embargo, se encontró diferencia en el FAS semántico ($p = 0,01$), con mejor desempeño en el grupo con antecedente de psicosis.

Conclusiones: Los resultados indican que no hay diferencias significativas en el desempeño neurocognitivo entre los pacientes con TBI en eutimia con y sin antecedente de psicosis.

© 2016 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: calberto.lopez@udea.edu.co, grupopsiquiatria@udea.edu.co (C. López-Jaramillo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2016.01.003>

0034-7450/© 2016 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Neurocognitive Performance in Euthymic Bipolar I Patients With and Without History of Psychosis From a Multimodal Intervention Program: PRISMA

A B S T R A C T

Keywords:

Bipolar disorder
Psychosis
Neuropsychological tests
Cognitive

Background: Patients with bipolar disorder type I (BDI) have an increased prevalence of psychotic symptoms, and these have been associated with higher cognitive impairment; however the issue has not been settled with the available evidence.

Objective: To determine if the history of psychotic symptoms in a Colombian sample with BDI is associated with greater cognitive impairment.

Methods: A case-control study was performed that included patients with BDI from the I PRISMA study. Of the 203 eligible subjects, 123 participants were included; 71 had a history of psychosis, and 52 did not. Cognitive function was characterised by neuropsychological tests that assessed intellectual coefficient, attention, executive function, verbal fluency, auditory and visual memory, and spatial location.

Results: No differences were found in most of the neuropsychological test results between the groups after adjusting for age, education, sex, duration of the disease, number of episodes, and use of benzodiazepines; however, there was differences in semantic FAS ($P=.01$), with a better performance in the group with a prior history of psychosis.

Conclusions: The results suggest that there are no significant differences in the cognitive performance between patients with BDI in euthymic stage, with and without history of psychosis.

© 2016 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las funciones neurocognitivas de los pacientes con trastorno afectivo bipolar (TB) han sido motivo de estudio en las últimas décadas¹ y se ha evidenciado que durante los episodios depresivos, maníacos e hipomaniacos, e incluso en eutimia, los pacientes presentan alteraciones en estas funciones². Las funciones más afectadas son la memoria verbal, la función ejecutiva, la velocidad psicomotora, la atención, la memoria de trabajo y el coeficiente intelectual^{3,4}. Es importante tener en cuenta que esta alteración es mayor en los pacientes con diagnóstico de TB tipo I (TBI), en quienes se ha reportado un deterioro hasta en el 63% de las funciones neuropsicológicas⁵. Hay autores que relacionan este mayor deterioro con los síntomas psicóticos, aunque no hay claridad sobre esto^{5,6}. La psicosis ocurre en aproximadamente dos tercios de los pacientes con TB, pues se encuentran reportes entre el 47 y el 90%⁷. Entre los síntomas psicóticos característicos de los pacientes maníacos, están las ideas delirantes, que generalmente son megalomaniacas, religiosas o persecutorias, y se ha descrito que emergen y desaparecen con frecuencia. Se ha evidenciado que los delirios de los pacientes con episodios maníacos y depresivos son típicamente congruentes con el estado de ánimo y no son sistematizados, contrario a lo que sucede en los pacientes con esquizofrenia. Por su parte, las alucinaciones son menos comunes que los delirios en los episodios tanto maníacos como depresivos. Se ha reportado que al menos la mitad de los pacientes psicóticos con TB presentan ideas delirantes, pero solo una quinta parte de ellos tiene alucinaciones y predominan las auditivas por encima de las visuales⁷.

La evidencia científica indica que la presentación temprana de la enfermedad y su gravedad podrían relacionarse con una mayor tasa de psicosis. También se ha señalado que la presencia de alucinaciones y delirios se asocia con mayor intensidad de los síntomas maníacos, como el afecto exaltado y expansivo, el aumento de la actividad psicomotora y de la energía, el mayor interés sexual y las alteraciones del patrón de sueño, y por ende con mayor gravedad del episodio. Además, la incongruencia entre los delirios y el afecto se ha relacionado con peor curso de la enfermedad. La literatura ha relacionado los síntomas psicóticos en el TB con historia de abuso infantil, consumo de sustancias psicoactivas y antecedente de personalidad esquizotípica^{7,8}.

La discrepancia entre los resultados de las diferentes investigaciones sobre la relación que tiene la psicosis con el deterioro cognitivo podría estar relacionada con la administración de determinados psicofármacos^{5,9-11}, la edad, el tiempo de evolución del trastorno, la duración de la psicosis¹² y el tiempo transcurrido entre la última presentación de síntomas psicóticos y la aplicación de las pruebas neuropsicológicas¹³⁻¹⁵, además del predominio de episodios depresivos o maníacos, el subtipo del TB¹⁶, el número de participantes en el estudio³ y la inclusión de pacientes con otros diagnósticos diferentes del TB^{9,11,14,15}.

Teniendo en cuenta que en Colombia el TBI tiene una prevalencia del 1,8%¹⁷ y que padecen psicosis aproximadamente dos tercios de los pacientes con esta enfermedad⁷, se considera importante realizar el presente estudio con el fin de determinar si la historia de síntomas psicóticos en una muestra colombiana con TBI se asocia con mayor deterioro cognitivo.

Métodos

Participantes

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles. El primer grupo incluyó a 71 participantes con TBI que habían tenido síntomas psicóticos (la variable psicosis se definió por los recuerdos del paciente, historia clínica y/o reporte de familiares) en al menos uno de los episodios; el grupo de control incluyó a 52 sujetos con el mismo trastorno sin ese antecedente.

El presente estudio hace parte de un proyecto mayor realizado por el mismo grupo de investigación, llamado «Programa de Intervención Multimodal en Pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar y Esquizofrenia: PRISMA», que se llevó a cabo entre enero de 2012 y enero de 2015 e incluyó a 302 pacientes con el objetivo de comparar dos intervenciones, tradicional y multimodal, en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o TB. La intervención multimodal incluía evaluación por medicina general, atención por psiquiatría y manejo farmacológico, atención psicológica, psicoeducación, rehabilitación neuropsicológica, terapia de familia y rehabilitación socioocupacional. Del proyecto mencionado se seleccionó a los pacientes del presente estudio entre aquellos que asistían a consulta ambulatoria al Programa de Trastornos del Animo y el Grupo de Psicosis de un hospital universitario. La recolección de los datos para esta investigación se llevó a cabo desde febrero de 2014 hasta febrero de 2015. Se obtuvo aprobación del proyecto por los comités de ética correspondientes.

Para este estudio se incluyó a pacientes con diagnóstico de TBI en fase eutímica según los criterios del Texto Revisado de la Cuarta Edición del *Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IV-TR)*, y en la franja de edad entre 18 y 60 años. Se excluyó a los pacientes que tuvieran diagnóstico de autismo clásico o trastorno de personalidad y a los pacientes analfabetos y con antecedente de traumatismo craneoencefálico.

Para la evaluación demográfica y clínica de los pacientes, se realizó una evaluación por psiquiatras entrenados para confirmar el diagnóstico de TBI según criterios del DSM-IV-TR. Además, se realizó una evaluación detallada del diagnóstico y las comorbilidades mediante la Entrevista Diagnóstica para Estudios Genéticos (DIGS) que está traducida al español y validada para Colombia¹⁸. Se aplicaron las escalas de manía de Young^{19,20} y de depresión de Hamilton^{21,22}, con un punto de corte de 6 y 7 puntos, respectivamente, con el fin de confirmar la eutimia. Se determinó la ausencia de alteraciones neurológicas por medio de anamnesis, revisión de historia clínica y examen clínico neurológico realizado por un médico general entrenado.

Además, se realizó una evaluación neuropsicológica por un neuropsicólogo experto que aplicó la batería de pruebas para determinar el nivel de capacidad intelectual del paciente mediando el coeficiente intelectual (CI) con la Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos (WAIS)²³, la función ejecutiva con el Wisconsin Card Sorting Test (WCST)²⁴ y el FAS semántico y fonológico²⁵, la memoria de trabajo y la localización espacial con la Localización Espacial de la Escala Wechsler Revisada (WMS III)²⁶, la atención y la concentración con las pruebas TrailMaking Test A (TMT-A) y TrailMaking Test B (TMT-B)²⁷, la

memoria auditiva con la memoria lógica inmediata y tardía²⁵ y, por último, la memoria visual y las capacidades visoconstructivas con la Figura Compleja de Rey²⁸. La evaluación se hizo en un espacio con iluminación y niveles de ruido adecuados que favoreciera obtener el mejor rendimiento posible del paciente, y tuvo una duración aproximada de 2 h.

Instrumentos para la recolección de información

- WAIS: utilizada para evaluar el funcionamiento cognitivo general. Se aplicó una versión abreviada de la escala de inteligencia, que incluyó las subpruebas de información, semejanzas, retención de dígitos y aritmética para el cálculo del CI verbal, así como construcción de cubos, figuras incompletas y dígitos y símbolos para determinar el CI manipulativo. Esta versión abreviada se aplica en aproximadamente 40 min²⁶.
- TMT-A: prueba que permite la medición de la atención, la búsqueda visual, la función motora y la memoria de trabajo. Consiste en unir números consecutivos distribuidos aleatoriamente en el papel, dibujando líneas lo más rápido posible²⁷.
- TMT-B: esta prueba evalúa el desempeño en las funciones ejecutivas; consiste en unir con líneas letras y números alternantes (p. ej., 1-A, 2-B, etc.) lo más rápidamente posible²⁷.
- WMS III: prueba para determinar el desempeño de la memoria de trabajo y la localización espacial. Se muestra al paciente un conjunto de cubos y se le indica el orden espacial en que debe señalarlos. Posteriormente el paciente debe señalar la secuencia de cubos en el orden indicado. Si el paciente lo hace correctamente, se pasa a la segunda parte de la prueba, en la que debe señalarlos en el orden inverso al indicado²³.
- Memoria Lógica: para evaluar la memoria auditiva inmediata y tardía; consiste en leer al paciente una historia que tendrá que repetir inmediatamente y otra que repetirá a los 20 min²⁵.
- FAS semántico y fonológico: prueba para establecer el desempeño de la función ejecutiva y la fluidez verbal. Se pide al paciente que diga el mayor número de palabras que recuerde que empiecen con las letras F, A y S, y luego la mayor cantidad de animales y frutas que sea posible²⁵.
- Figura Compleja de Rey: evalúa memoria visual y capacidades visoconstructivas. Se muestra al paciente una figura compleja en dos dimensiones y este debe hacer una copia lo más similar posible²⁸.
- WCST: determina el desempeño de las funciones ejecutivas como abstracción, formación de conceptos, memoria de trabajo, capacidad para resolución de problemas, flexibilidad y respuesta a los cambios. Consiste en dos juegos de 64 cartas que se conforman por tres tipos de características: forma (cruz, triángulo, estrella y círculo), color (azul, amarillo, rojo y verde) y número (uno, dos, tres o cuatro objetos). El paciente debe repartir las cartas según un patrón, por ejemplo el número, y al hacer diez respuestas acertadas consecutivamente se le cambia el patrón sin previa advertencia; si sigue clasificando las cartas con el patrón previo, se lo considera errores perseverativos²⁴.

Análisis estadístico

Antes de hacer los análisis, se calculó la potencia estadística para la muestra que se tenía de 71 pacientes en el grupo de psicosis y 52 en el grupo sin psicosis empleando el *software* El Tamaño de Muestra 1.0, empleando los parámetros para diferencia de medias en grupos independientes con asignación desigual. Teniendo en cuenta los datos de Martínez-Aran et al¹², se empleó una desviación estándar de 14,1 en la prueba de la χ^2 , que es la que tiene mayor variabilidad y una diferencia de medias esperada de 7,8, $\alpha = 0,05$ y $\beta = 0,2$. La potencia estadística fue de 0,75.

Para el análisis descriptivo de los aspectos sociodemográficos, clínicos y neuropsicológicos de los pacientes con TBI, se utilizaron distribuciones absolutas y porcentuales e indicadores de resumen como la mediana y los cuartiles. Para establecer la relación de los pacientes con y sin antecedentes de síntomas psicóticos según aspectos personales, clínicos y de las pruebas de función neurocognitiva, se aplicó la prueba de la χ^2 de independencia o la prueba exacta de Fisher; asimismo se calcularon las *odds ratio* (OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se estableció el criterio de normalidad de los aspectos sociodemográficos y las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas por medio de la prueba de Shapiro-Wilk, y con base en esta se aplicó la prueba de la t de Student o la de la U de Mann-Whitney para la diferencia entre pacientes con y sin antecedentes de síntomas psicóticos. Se hizo un análisis de regresión lineal múltiple con el fin de evaluar las posibles diferencias en las puntuaciones en las pruebas neuropsicológicas, ajustando por las variables de confusión benzodiazepinas, edad, sexo, escolaridad, duración de la enfermedad y número de episodios. La sistematización y el procesamiento de los datos se realizó en el *software* EpiInfo 7, y para el análisis estadístico, se utilizó el programa Stata versión 12.

Resultados

Los pacientes elegibles eran 203, de los que se excluyó a 80 y se incluyó a 123 pacientes, a los que distribuyó en dos grupos: con antecedente de psicosis (71) y sin ese antecedente (52). La figura 1 muestra la distribución de los pacientes.

En el análisis bivariable, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos con y sin antecedente de psicosis en los porcentajes de las variables sexo (el 54,5 frente al 45,5%; $p = 0,59$), tratamiento (monoterapia, el 65,9 frente al 34,1%; $p = 0,14$) y utilización de benzodiazepinas (el 40 frente al 60%; $p = 0,13$) ni en las medianas de las variables edad (43 frente a 44 años; $p = 0,88$), escolaridad (11 frente a 11; $p = 0,95$), edad al inicio de la enfermedad (21 frente a 23 años; $p = 0,13$) y número de episodios depresivos (1 frente a 1; $p = 0,76$), maníacos (3 frente a 2,5; $p = 0,73$) y mixtos (0 frente a 0; $p = 0,20$) (tabla 1). Sin embargo, la mediana de duración de la enfermedad fue mayor en el grupo con antecedente de psicosis (mediana, 20) en comparación con el grupo sin el antecedente (12,5; $p = 0,039$).

En relación con la función neurocognitiva, no se observaron diferencias al ajustar por edad, sexo, años de escolaridad, duración de la enfermedad, número de episodios y utilización

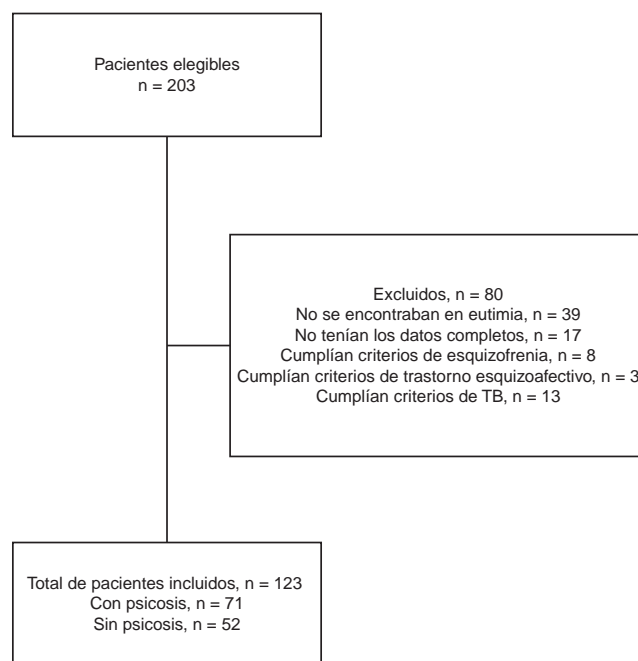


Figura 1 – Flujograma de la selección de pacientes.

de benzodiazepinas en las pruebas TMT-A tiempo ($p = 0,64$), TMTA errores ($p = 0,42$), TMT-B tiempo ($p = 0,81$), TMT-B errores ($p = 0,70$), localización espacial WMS III directa e inversa ($p = 0,06$ y $p = 0,39$ respectivamente), memoria lógica inmediata y tardía ($p = 0,68$ y $p = 0,12$ respectivamente), FAS fonológico ($p = 0,12$), Figura Compleja de Rey copia, copia/tiempo, memoria y memoria/tiempo ($p = 0,56$, $p = 0,22$, $p = 0,31$ y $p = 0,31$ respectivamente) y WCST aciertos, errores y categorías ($p = 0,65$, $p = 0,68$ y $p = 0,99$ respectivamente) entre ambos grupos. Sin embargo, encontramos una diferencia estadísticamente significativa en el FAS semántico, con una mediana de 32 en el grupo de participantes con antecedente de psicosis 29,5 en el grupo sin este antecedente ($p = 0,01$) (tabla 2). Tampoco se hallaron diferencias en el fracaso, definido como incapacidad para realizar las pruebas (tabla 3).

Discusión

En el presente estudio no se encontraron diferencias significativas en las pruebas neuropsicológicas de los pacientes con y sin antecedente de psicosis. Sin embargo, se encontró una diferencia entre los grupos en el FAS semántico, prueba que evalúa función ejecutiva, fluidez verbal y memoria, con un desempeño discretamente mejor en el grupo con antecedente de psicosis, aunque esto no se considera significativo, ya que no se encontraron diferencias en otras pruebas que evalúan los mismos dominios.

En un estudio realizado por Selva et al., no se encontraron diferencias significativas en el desempeño neurocognitivo entre los dos grupos de participantes con TBI²⁹. Es importante tener en cuenta que hubo diferencias metodológicas entre ambos estudios, como el tamaño de la muestra, la inclusión de pacientes con otras afecciones y un grupo control y la aplicación de otras pruebas neuropsicológicas. Por otra

Tabla 1 – Variables demográficas, clínicas y de tratamiento de ambos grupos

	Con psicosis (n = 71)	Sin psicosis (n = 52)	OR (IC95%)	p
Sexo masculino	24 (54,5)	20 (45,5)	0,82 (0,388-1,720)	0,594
Monoterapia				
Tratamiento	27 (65,9)	14 (34,1)	1,78 (0,814-3,912)	0,147
Politerapia	40 (51,9)	37 (48,1)		
Benzodiacepinas	6 (40,0)	9 (60,0)	0,44 (0,146-1,328)	0,138
Edad (años)	43 [32-50]	44 [30,5-52]		0,886
Escolaridad	11 [8-13]	11 [6-14]		0,959
Edad al inicio de la enfermedad (años)	21 [16-27]	23 [17-33]		0,136
Duración de la enfermedad (años)	20 [9-28]	12,5 [8-21]		0,039
Episodios depresivos	1 [0-2]	1 [0-3]		0,760
Episodios maniacos	3 [1-6]	2,5 [1-5]		0,732
Episodios mixtos	0	0		0,207
CI total WAISS	78 [67-88]	74 [68,2-85,7]		0,308

CI: coeficiente intelectual; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; Politerapia: uso de más de un psicofármaco; WAISS: Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos.

Los valores expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

parte, existen estudios, similares al presente, cuyos autores no encontraron asociación entre los síntomas psicóticos y un deterioro cognitivo mayor durante la eutimia³⁰.

Sin embargo y pese a las similitudes, Martínez-Aran et al. encontraron que hay diferencias en el desempeño neuropsicológico entre los grupos, con mejor desempeño en los participantes que no habían tenido antecedente de psicosis, e incluso indican que el hecho de haber tenido síntomas psicóticos está directamente relacionado con un deterioro neurocognitivo mayor, principalmente en la memoria verbal¹². Esta publicación incluyó a individuos con TBI y TBII, y el tipo de tratamiento (litio y antipsicóticos) fue controlado como posible variable de confusión, lo que podría llevar a estos hallazgos diferentes respecto a lo encontrado por nosotros.

Respecto a la función ejecutiva, Martínez-Aran et al. encontraron en el análisis inicial un peor desempeño en el WCST, el TMT-B y el FAS semántico y fonológico, pero esta diferencia desapareció al ajustar por el tipo de TB (I o II). Otra investigación que incluyó a pacientes con TBI hospitalizados encontró mejor puntuación en las pruebas utilizadas para medir la función ejecutiva, excepto en los errores perseverativos y la sección semántica de la prueba de habilidades de fluidez verbal¹⁰. Asimismo, otro estudio halló diferencias en el *Penn Conditional Exclusion Test*, que mide la función ejecutiva⁵. Estas diferencias podrían deberse a la inclusión de pacientes hospitalizados, la exclusión de sujetos con CI < 80 y un diferente nivel de escolaridad respecto a los participantes de nuestro estudio. Pese a estos resultados, otras publicaciones

Tabla 2 – Resultados de las pruebas neuropsicológicas por grupos

	Con psicosis (n = 71)	Sin psicosis (n = 52)	p bruto	p ajustado*
TMT-A tiempo	69,5 [50-95,7]	76 [52-91]	0,598	0,644
TMT-A errores	0	0	0,383	0,422
TMT-B tiempo	144 [97,7-198,2]	155 [110-193]	0,858	0,810
TMT-B errores	0 [0-1]	0 [0-1]	0,416	0,709
Localización espacial directa WMS III	6 [5-7]	6 [4-7]	0,068	0,064
Localización espacial inversa WMS III	5 [4-6]	5 [4-6]	0,722	0,393
Memoria lógica inmediata	10,5 [5,8-12]	10,7 [5-8,8-13]	0,613	0,349
Memoria lógica tardía	9,5 [7-11]	9 [6-11]	0,937	0,688
FAS fonológico	31 [22-38]	26 [17-35]	0,061	0,128
FAS semántico	32 [28-37]	29,5 [23-35,5]	0,040	0,011
Figura Compleja de Rey copia	32 [29-35]	31 [5-28,28-33]	0,422	0,569
Figura Compleja de Rey copia tiempo	195 [147-258]	210 [168-269]	0,324	0,223
Figura Compleja de Rey memoria	15,5 [5,11-20]	14 [5,5-8,8-19]	0,238	0,313
Figura Compleja de Rey memoria/tiempo	135 [113-160]	136 [104-172]	0,789	0,314
WCST número de aciertos	72 [64,5-81]	73 [64-81]	0,883	0,654
WCST número de errores	43 [19-53,5]	40 [24-54,5]	0,682	0,686
WCST número de categorías	4 [3-6]	5 [3-6]	0,932	0,997

TMT-A: Trail Making Test A; TMT-B: Trail Making Test B; WCST: Wisconsin Card Sort Test.

* Ajustado mediante regresión logística no condicional por edad, sexo, años de escolaridad, duración de la enfermedad, número de episodios y benzodiacepinas.

Los valores expresan mediana [intervalo intercuartílico].

Tabla 3 – Fracasos en la realización de pruebas

	Con psicosis, n (%)	Sin psicosis, n (%)	OR (IC95%)	p
Hizo TMT-A				
Sí	70 (57,9)	51 (42,1)		
No	1 (50,0)	1 (50,0)	1,37 (0,084-22,463)	0,999*
Hizo TMT-B				
Sí	56 (61,5)	35 (38,5)	1,81 (0,805-4,087)	0,149
No	15 (46,9)	17 (53,1)		
Hizo WCST				
Sí	69 (58,5)	49 (41,5)	2,11 (0,340-13,119)	0,649*
No	2 (40,0)	3 (60,0)		
Hizo figura de Rey				
Sí	71 (58,2)	51 (41,8)	NA	0,423*
No	0	1 (100)		

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; NA: no aplica.

* Prueba exacta de Fisher.

no han encontrado diferencias en la función ejecutiva entre estos dos grupos evaluados^{6,8,30}.

En la memoria de trabajo y la atención, un estudio que incluyó a pacientes con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y pacientes con TB con y sin antecedente de síntomas psicóticos mostró deterioro en la prueba de dígitos en regresión en todos los grupos de pacientes, pero solo en los pacientes con psicosis había impacto en las habilidades de respuesta espacial tardía, y los pacientes con TB sin historia de síntomas psicóticos solo mostraron deterioro en la prueba de dígitos en regresión¹¹. Nuestro estudio no halló diferencias significativas en estos dominios, aunque hay que tener presente que las pruebas neuropsicológicas utilizadas fueron diferentes y el tamaño de la muestra de nuestro estudio es mayor. Otros estudios no han encontrado diferencias en estos dominios^{8,13,30}.

En cuanto a la memoria visual, Levy et al., en un estudio comparativo longitudinal, encontraron una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en el desempeño de la prueba de Figura Compleja de Rey¹⁰. Sin embargo, otras publicaciones han presentado hallazgos similares a los nuestros, lo que indica que aún no hay consenso al respecto^{8,30}.

En esta investigación no se encontró asociación entre otras características de la enfermedad y un mayor deterioro cognitivo de los participantes con TBI con y sin antecedente de psicosis. Sin embargo, otros investigadores han encontrado asociación entre la disfunción cognitiva y una mayor gravedad de la enfermedad (manifestada por mayor número de episodios y hospitalizaciones), el inicio de la enfermedad a temprana edad, el retraso en el inicio del tratamiento y el manejo con litio y antipsicóticos^{12,31-33}. Hay otras características no estudiadas ampliamente, como el ciclaje rápido y el abuso de sustancias.

Con base en los resultados del presente estudio, aún no hay claridad acerca de si el antecedente de psicosis tiene un papel en el posterior deterioro de las funciones neurocognitivas o si este deterioro es secundario al diagnóstico de TB independientemente de los síntomas psicóticos. Por un lado, algunos autores han encontrado que la función cognitiva de

los pacientes con TB y antecedente de psicosis es similar a la de los pacientes con otros trastornos psicóticos como el esquizoafectivo y la esquizofrenia¹⁵. Por otro lado, otros autores que han obtenido hallazgos similares a los nuestros no han encontrado diferencias significativas entre los grupos de TB con y sin antecedente de psicosis. No obstante, sí encontraron diferencias significativas en algunos dominios neurocognitivos específicos (como memoria verbal, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva y memoria declarativa) entre los pacientes con TB y los controles. Debido a este hallazgo, proponen que el deterioro cognitivo es el resultado de la enfermedad y no de los síntomas psicóticos en sí⁸.

La principal limitación de este estudio es la población a la que pertenecen los participantes, puesto que estos pacientes se atienden en un grupo especializado en trastornos afectivos y reciben manejo multidisciplinario y seguimiento continuo, lo que puede disminuir su deterioro funcional y mejorar la adherencia al tratamiento, lo cual favorece la funcionalidad neuropsicológica. Otras limitaciones son que nuestros pacientes tienen diagnóstico de TBI, que por definición implica un trastorno más grave, y que la variable de tratamiento estaba dividida en monoterapia y politerapia, y no se tuvo en cuenta los diferentes tipos de medicamentos utilizados, como estabilizadores del ánimo y antipsicóticos, por separado. Asimismo, se consideran limitaciones que la definición de síntomas psicóticos solo incluyó delirios y alucinaciones, y no tuvo en cuenta la duración de estos ni el número de hospitalizaciones de los participantes, y que que no se haya ajustado por CI. Estas limitaciones dificultan la validez externa de nuestro trabajo. Además es importante mencionar que cabe la posibilidad de que estos resultados se deban al azar, ya que la potencia estadística del tamaño muestral es baja.

Como fortalezas, nuestro estudio tuvo la evaluación rigurosa de los participantes por un grupo de expertos en trastornos del ánimo, los diagnósticos fueron confirmados por medio de la entrevista DIGS, se incluyó un grupo control y se hizo un seguimiento de los síntomas. Además, los pacientes estaban en fase eutímica y se realizó el ajuste por variables de confusión importantes.

Conclusiones

En esta investigación no se encontraron diferencias en el desempeño en la mayoría de las pruebas neuropsicológicas entre los dos grupos; sin embargo, se halló una diferencia estadísticamente significativa en el desempeño en el FAS semántico, mejor el del grupo con antecedente de psicosis, pero no se encontraron diferencias en ninguna otra de las pruebas que evaluaron los mismos dominios cognitivos, por lo cual no se la considera significativa. Esto podría explicar que el posible deterioro cognitivo sea por la misma enfermedad. Además, se encontró relación importante entre la duración de la enfermedad y la posibilidad de que aparezcan síntomas psicóticos.

Con base en estos hallazgos y teniendo en cuenta la evidencia científica actual, aún no hay una relación comprobada entre los síntomas psicóticos de los pacientes con TB y el deterioro en la función neurocognitiva.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

Este proyecto fue financiado por COLCIENCIAS, CODI-Universidad de Antioquia y Hospital Universitario de San Vicente Fundación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses relacionados con este proyecto.

Agradecimientos

Los autores agradecen a COLCIENCIAS, CODI-Universidad de Antioquia, Hospital Universitario de San Vicente Fundación y PRISMA U.T.

BIBLIOGRAFÍA

- Clark L, Sahakian BJ. Cognitive neuroscience and brain imaging in bipolar disorder. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10:153-63.

- Jamrozinski K. Do euthymic bipolar patients have normal cognitive functioning. *Curr Opin Psychiatry*. 2010;23:255-60.
- Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161:262-70.
- Hellvin T, Sundet K, Simonsen C, Aminoff SR, Lagerberg TV, Andreassen OA, et al. Neurocognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012;14:227-38.
- Glahn DC, Bearden CE, Barguil M, Barrett J, Reichenberg A, Bowden CL, et al. The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;62:910-6.
- Lahera G, Montes JM, Benito A, Valdivia M, Medina E, Mirapeix I, et al. Theory of mind deficit in bipolar disorder: is it related to a previous history of psychotic symptoms. *Psychiatry Res*. 2008;161:309-17.
- Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*. Oxford: Oxford University Press; 2007.
- Savitz J, Van der Merwe L, Stein DJ, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological status of bipolar I disorder: impact of psychosis. *Br J Psychiatry*. 2009;194:243-51.
- Lewandowski KE, Cohen BM, Ongur D. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med*. 2011;41:225-41.
- Levy B, Medina AM, Weiss RD. Cognitive and psychosocial functioning in bipolar disorder with and without psychosis during early remission from an acute mood episode: A comparative longitudinal study. *Compr Psychiatry*. 2013;54:618-26.
- Glahn DC, Bearden CE, Cakir S, Barrett JA, Najt P, Serap ME, et al. Differential working memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia: effects of lifetime history of psychosis. *Bipolar Disord*. 2006;8:117-23.
- Martinez-Aran A, Torrent C, Tabares-Seisdedos R, Salamero M, Daban C, Balanza-Martinez V, et al. Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:233-9.
- Levy B, Weiss RD. Neurocognitive impairment and psychosis in bipolar I disorder during early remission from an acute episode of mood disturbance. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:201-6.
- Hill SK, Reilly JL, Harris MS, Rosen C, Marvin RW, Deleon O, et al. A comparison of neuropsychological dysfunction in first-episode psychosis patients with unipolar depression, bipolar disorder, and schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009;113:167-75.
- Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes AB, Engh JA, Faerden A, et al. Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history of psychosis rather than diagnostic group. *Schizophr Bull*. 2011;37:73-83.
- Mazzarini L, Colom F, Pacchiarotti I, Nivoli AM, Murru A, Bonnín CM, et al. Psychotic versus non-psychotic bipolar II disorder. *J Affect Disord*. 2010;126:55-60.
- Posada J, Gómez LF, Gómez LC. *Estudio Nacional de Salud Mental*. Bogotá: Ministerio de Protección Social, República de Colombia; 2003.
- Palacio CA, García J. Validación de la entrevista diagnóstica para estudios genéticos (DIGS) en Colombia. *Biomédica*. 2004.
- Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Garcia-Garcia M, Reinares M, Torrent C, et al. Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la Escala de Young. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:366-71.
- Apíquian R, Páez Jiménez FJ, Tapia RO, Fresán Orellana A, Vallejo G, Nicolini Sánchez H. Validez y confiabilidad de la

- escala para la evaluación de la manía. *Salud Mental*. 1997;20:23-9.
21. Ramos-Brieva JA, Cordero VA. [Validation of the Castillian version of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1986;14:324-34.
 22. Ramos-Brieva JA, Cordero-Villafañila A. A new validation of the Hamilton Rating Scale for Depression. *J Psychiatr Res*. 1988;22:21-8.
 23. Wechsler D. *Wechsler Memory Scale-Revised*. London: Psychological Corp-Harcourt Brace Jovanovich; 1987.
 24. Mateo VF. *Funciones ejecutivas: estimación de la flexibilidad cognitiva en población normal y un grupo psicopatológico*. 2009.
 25. Mendoza R. *Evaluación de instrumento de medición psicológica: Wechsler Memory Scale III (WMS-III)*. 2010.
 26. Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale Third Edition (WAIS III)*. México: Manual Moderno; 2001.
 27. Sanchez-Cubillo I, Perianez JA, Adrover-Roig D, Rodríguez-Sánchez JM, Ríos-Lago M, Tirapu J, et al. Construct validity of the Trail Making Test: role of taskswitching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009;15:438-50.
 28. Fastenau PS, Denburg NL, Hufford BJ. Adult norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure Test and for supplemental recognition and matching trials from the Extended Complex Figure Test. *Clin Neuropsychol*. 1999;13:30-47.
 29. Selva G, Salazar J, Balanza-Martinez V, Martínez-Aran A, Rubio C, Daban C, et al. Bipolar I patients with and without a history of psychotic symptoms: do they differ in their cognitive functioning. *J Psychiatr Res*. 2007;41:265-72.
 30. Brissos S, Dias VV, Soeiro-de-Souza MG, Balanza-Martinez V, Kapczinski F. The impact of a history of psychotic symptoms on cognitive function in euthymic bipolar patients: a comparison with schizophrenic patients and healthy controls. *Rev Bras Psiquiatr*. 2011;33:353-61.
 31. Denicoff KD, Ali SO, 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.
 32. Post RM, Leverich GS, Kupka RW, Keck PE Jr, McElroy SL, Altshuler LL, et al. Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:864-72.
 33. Frangou S, Donaldson S, Hadjulis M, Landau S, Goldstein LH. The Maudsley Bipolar Disorder Project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biol Psychiatry*. 2005;58:859-64.