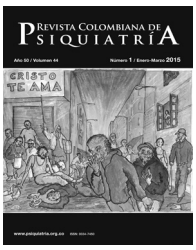
PSIQUIATRÍA ACP

REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA

www.elsevier.es/rcp



Artículo original

Relación del funcionamiento cognitivo con variables clínicas en pacientes con trastorno bipolar tipo I

Oscar Mauricio Castaño Ramírez, Sandra Milena Gómez Montoya, Rocío Lemos Buitrago, Alexandra Valderrama Sánchez y Juan Carlos Castro Navarro*

Grupo de Investigación Salud Mental y Comportamiento Humano, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 15 de diciembre de 2016
Aceptado el 15 de mayo de 2017
On-line el 27 de junio de 2017

Palabras clave:
Trastorno bipolar
Cognición
Trastornos de la cognición
Pruebas neuropsicológicas

RESUMEN

Introducción: Estudios previos indican que la gravedad de las alteraciones de las funciones cognitivas de los diagnosticados de trastorno bipolar tipo I (TBI) están directamente relacionadas con el deterioro del funcionamiento general y la calidad de vida. Un funcionamiento cognitivo alterado se asocia con peor pronóstico del TBI, pero se conoce poco de la relación entre las funciones cognitivas y las características clínicas del TBI.

Objetivo: Establecer posibles asociaciones entre el funcionamiento cognitivo y las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con TBI.

Métodos: Se evaluó el funcionamiento cognitivo a través de la aplicación de una batería neuropsicológica a un grupo de pacientes con diagnóstico de TBI que se encontraran en ausencia de episodios afectivos durante al menos 6 meses, atendidos ambulatoriamente en la Clínica San Juan de Dios de Manizales. El análisis estadístico implicó la metodología de clasificación en *clusters* para dividir los pacientes con mejor y peor funcionamiento cognitivo, y después se correlacionó con las variables clínicas y sociodemográficas.

Resultados: Se encontró asociación estadísticamente significativa entre el número de años de estudio y la edad de inicio del trastorno con alteraciones en el nivel de funcionamiento cognitivo ($p = 0{,}002$ y $p = 0{,}017$ respectivamente). No se encontraron asociaciones significativas con otras variables.

Conclusiones: El inicio temprano de la afección y un menor número de años de estudio serían factores de riesgo asociados con un peor funcionamiento cognitivo de los pacientes con TBI.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* *Autor para correspondencia.*
Correo electrónico: oscar.castano@ucaldas.edu.co (O.M. Castaño Ramírez).

https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.05.012

0034-7450/© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Relationship Between Cognitive Function and Clinical Features in Patients With Bipolar I Disorder

Keywords:
Bipolar disorder
Cognition
Cognition disorders
Neuropsychological tests

ABSTRACT

Introduction: Previous studies suggest that the severity of alterations in cognitive functions in people with a diagnosis of bipolar I disorder (BP-I) are directly related to the deterioration in overall functioning and life quality. Altered cognitive function is associated with a worse prognosis of BP-I, however little is known about the relationship between cognitive functions and the clinical features of BP-I.

Objective: To establish possible associations between cognitive function and the clinical and socio-demographic characteristics of patients with BP-I.

Methods: Cognitive function was evaluated by applying a neuropsychological battery to a group of patients with a BP-I diagnosis, who did not have affective episodes for at least 6 months, and who were outpatients treated at the San Juan de Dios Clinic in Manizales. The statistical analysis involved using clustering methocology in order to divide those patients with the best and worst cognitive function and it was later correlated with the clinical and socio-demographic variables.

Results: A statistically significant corrrelation was found between the number of years of education and the age the disorder started with alterations in the level of cognitive function (*P*=.002 and *P*=.017 respectively). No significant correlations were found with other variables.

Conclusions: An early onset of the pathology and fewer years of education seems to be risk factors associated with poorer cognitive function in patients with BP-I.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado el TBI como la sexta causa de discapacidad en el grupo de edad de 1544 años y la novena en todas las edades; asimismo es una de las condiciones que genera más años de vida perdidos en función de la discapacidad[1,2]. En Colombia, la Encuesta Nacional de Salud Mental de 2015 estimó una prevalencia de TBI a 12 meses del 0,4% de los adolescentes y un 0,30,7% de los adultos[3]. Estudios realizados en el departamento de Caldas han encontrado una prevalencia de TBI a 12 meses del 0,5% y una prevalencia de los 2 tipos de trastorno bipolar en la vida del 8,1%, significativamente más alta que la reportada en otros lugares del país y del mundo[4]. El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición (DSM5)[5] incluye entre los criterios diagnósticos requeridos para el diagnóstico del TBI síntomas afectivos, psicomotores, cognitivos y vegetativos en los episodios de manía y depresión, pero no tiene en cuenta la presencia de alteraciones que persistan en los periodos libres de episodios afectivos, mientras que las alteraciones cognitivas son un hallazgo frecuente y significativo en una gran proporción de pacientes con TBI, tanto en los episodios afectivos como en los estados de eutimia[6]. El funcionamiento cognitivo alterado en el TBI se relaciona con dificultades en la capacidad laboral, la interacción social y el ambiente familiar y se correlacionan además con una disminución de la capacidad hedónica y la autonomía y con una discapacidad permanente en alrededor del 20% de los pacientes[7–9].

Las funciones cognitivas que se han reportado con mayor frecuencia como alteradas en pacientes con TBI son la velocidad de procesamiento de la información, el funcionamiento ejecutivo y la memoria verbal, incluso en los periodos libres de episodios afectivos[10–12], lo que podría explicar en gran medida las dificultades en el desempeño de la vida diaria de estas personas[11,13].

Diferentes grupos de estudio sobre el TBI han señalado la importancia de dividir por estadios la evolución del cuadro, utilizando variables clínicas y biomarcadores, con el fin de refinar el diagnóstico, dirigir el tratamiento y evaluar el pronóstico[14–17]. En los modelos de estadificación, las variables clínicas propuestas son el número de episodios, la duración del trastorno, el funcionamiento psicosocial, el funcionamiento interepisódico y el funcionamiento cognitivo[14,15,17]. Entre estas variables, el funcionamiento cognitivo difícilmente es enunciado por los pacientes de manera confiable, incluso utilizando formularios autoaplicados[18]; por eso se ha optado por evaluarlo a través de la aplicación de baterías neuropsicológicas[18,19]. La posible asociación de un curso progresivo del trastorno con deterioro en el funcionamiento cognitivo no está claramente establecida y los resultados de las investigaciones indican que no todos los pacientes siguen tal curso[20], por lo que es importante conocer la relación del funcionamiento cognitivo con las variables involucradas en la estadificación del TBI. El funcionamiento cognitivo es además un indicador de la integridad neuronal, predictor del pronóstico del paciente y un objetivo terapéutico con el fin de reducir la disfuncionalidad[21–23].

Uno de los modelos de estadificación del TBI propone la división en estadio temprano, caracterizado por mejor

funcionamiento, menos episodios y edad de inicio tardía, y un estadio temprano, carcterizado por peor funcionamiento, más episodios y edad de inicio temprana. Teniendo en cuenta la importancia de la evaluación del funcionamiento cognitivo de los pacientes con TBI, la hipótesis del estudio es que el funcionamiento cognitivo puede estar asociado con variables clínicas propuestas en modelos de estadificación. El objetivo es determinar la asociación del funcionamiento cognitivo con las variables clínicas relacionadas con la estadificación de los pacientes con TBI.

Métodos

Este es un estudio analítico de corte transversal. Utilizó como unidad de análisis a los pacientes con diagnóstico de TBI en eutimia que asisten al programa ambulatorio de la Clínica San Juan de Dios de Manizales y la Universidad de Caldas. Se incluyó a 55 pacientes con diagnóstico de TBI, el cual se confirmó a través de la entrevista clínica, el análisis de la historia clínica empleando criterios del DSM5[5] por 2 médicos psiquiatras y a través de la entrevista clínica estructurada para estudios genéticos DIGS, que está validada en la población colombiana[24]. El estado de eutimia se definió como un periodo de al menos 6 meses sin diagnóstico de episodios afectivos ni cambios en las prescripciones psicofarmacológicas, asistencia a los controles por psiquiatría, en los que se confirmaba la estabilidad clínica y puntuaciones < 6 en la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS)[25] y la *Young Mania Rating Scale* (YMRS)[26] al momento de la evaluación. Se incluyó a pacientes de ambos sexos, con edades entre los 18 y los 60 años, que aceptaron participar voluntariamente en el estudio y firmaron el consentimiento informado. Se excluyó a los que tenían comorbilidad por trastornos mentales relacionados con el uso de sustancias psicoactivas, discapacidad intelectual, antecedentes de enfermedades neurológicas graves o traumatismo craneoencefálico grave y a los analfabetos.

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética en investigación de la Universidad de Caldas y se obtuvo el consentimiento informado teniendo en cuenta los lineamientos éticos de la legislación colombiana[27].

Instrumentos de evaluación

Las pruebas neuropsicológicas se obtuvieron en una sesión de 45 min en promedio. Las aplicaron médicos residentes de Psiquiatría de la Universidad de Caldas, entrenados y supervisados por la docente de Neuropsicología de la misma universidad. Dichas pruebas evaluaron: atención, memoria y funciones ejecutivas. Se emplearon el test de aprendizaje auditivo verbal de Rey RALVT[28,29], las subpruebas sucesión de letras y números, claves digitos-símbolos, aritmética y retención de dígitos de la escala intelectual de Wechsler para adultos (WAIS III)[30]; el *Trail Making Test* (TMT) A y B[31], el *stroop test* de colores y palabras[32], el test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST)[33] y las subpruebas fluidez verbal semántica y fluidez verbal fonológica del Neuropsi Memoria Atencion[34]. Los valores se ajustaron por edad para RAVLT, sucesión de letras y números, clave digito-símbolo, STROOP, aritmética, retención de dígitos e índice de memoria de trabajo; se ajustaron por edad y escolaridad para fluidez verbal semántica, fluidez fonológica y WCST puntuación total, y puntuaciones brutas para el TMT A y B.

Análisis estadístico

El análisis univariable se realizó midiendo frecuencias para las variables cualitativas, y media ± desviación estándar para las variables cuantitativas. Se aplicó la prueba de normalidad de Kolgomorov-Smirnov, y para las variables que no tenían criterios de normalidad, se hizo una transformación logarítmica ($\log_{10}$) para el análisis paramétrico. Posteriormente se hizo un análisis por *clusters*, que consiste en identificar grupos de individuos similares entre sí, pero diferentes de otros grupos. Según sus resultados, los datos obtenidos se dividieron en 2 grupos, a los que se denominó mejor funcionamiento cognitivo y peor funcionamiento cognitivo. El método de agrupamiento utilizado fue el de K medias, que se basa en precisar las distancias entre los casos para formar un número (K) de grupos al encontrar la mejor distancia entre los centros de los grupos y donde cada variable pertenece al grupo más cercano a la media. Las variables seleccionadas luego del análisis bivariable fueron tipificadas para evitar el impacto generado por las distancias entre variables con valores pequeños en la agrupación de los casos. Después se compararon las variables demográficas y clínicas entre los grupos mejor funcionamiento cognitivo y peor funcionamiento cognitivo, y finalmente se realizó un análisis multivariable de regresión logística, utilizando como variable resultado peor funcionamiento cognitivo. Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete IBM SPSS Statistics 18.0[35].

Resultados

Características clínicas y sociodemográficas

Conformaron la muestra 55 individuos, cuyas características sociodemográficas y clínicas se describen en la tabla 1. Al momento del estudio estaban en tratamiento con ácido valproico 8 pacientes (14,5%); ácido valproico más un antipsicótico, 27 (49,2%); carbonato de litio más un antipsicótico, 6 (10,9%); carbonato de litio más ácido valproico más antipsicótico, 4 (7,3%); antipsicótico, 4 (7,3%), carbonato de litio más ácido valproico, 2 (3,6%); ácido valproico más antihistamínico, 2 (3,6%); carbonato de litio más antihistamínico, 1 (1,8%), y sin medicación, 1 (1,8%); 6 tomaban además antidepresivos (10,9%) y 11 recibían también levotiroxina (20%).

Características de los grupos

La muestra se dividió empíricamente utilizando las variables de las pruebas neurocognitivas para describir el funcionamiento cognitivo determinado por mejor funcionamiento cognitivo y peor funcionamiento cognitivo. El resultado fue 2 grupos de pacientes relativamente iguales, 31 (56,3%) con mejor funcionamiento cognitivo y 24 (43,7%) con peor funcionamiento cognitivo. Los resultados de las pruebas neurocognitivas se calificaron teniendo en cuenta edad, escolaridad y sexo, utilizando para tal fin los valores de referencia

Tabla 1 – Características demográficas y clínicas de la muestra estudiada

Edad (años)	46,8 ± 9,4
Sexo	
Varones	11 (20)
Mujeres	44 (80)
Seguridad Social	
Subsidiado	34 (61,8)
Contributivo/especial	21 (38,2)
Estado civil	
Casado/unión libre	19 (34,6)
Soltero	21 (38,2)
Viudo/separado	15 (27,3)
Convivientes	
Ninguno	4 (7,3)
Familia de origen	21 (38,2)
Propia familia	27 (49,1)
Otros	3 (5,5)
Ocupación	
Hogar	26 (47,3)
Empleado	19 (34,5)
Desempleado	8 (14,6)
Estudiante	1 (1,8)
Pensionado	1 (1,8)
Años de estudio	8,8 ± 3,9
Edad al diagnóstico (años)	26,2 ± 9,2
Duración de la enfermedad (años)	20,6 ± 11,1
Número de episodios	6,8 ± 4,7
Antecedentes familiares	
Sí	48 (87,3)
No	6 (10,9)
No sabe	1 (1,8)

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

vigentes recomendados por sus autores. Se excluyeron las variables de puntuación en prueba de memoria RALVT y fluidez verbal semántica porque sus resultados no tuvieron significación estadística en el modelo inicial; sin embargo, dicho descarte no generó cambios en la pertenencia de los casos a cada uno de los grupos.

El análisis de varianza (ANOVA) mostró diferencias significativas entre los valores centrales de ambos *clusters* y los valores descritos en la tabla 2. En esta comparación, la prueba F solo se utiliza con una finalidad descriptiva, puesto que los conglomerados se eligieron a través del análisis por grupos *(clusters)* para maximizar las diferencias entre sus centros.

Posteriormente se realizó la comparación de las características demográficas y clínicas de la muestra por *clusters*, y se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con los años estudiados, la edad al diagnóstico, la duración del trastorno y el número de episodios afectivos (tabla 3). En el modelo de regresión logística se incluyeron estas 4 variables debido a que fueron las que mostraron significación en el análisis bivariable, y se utilizó como variable resultado el peor funcionamiento cognitivo para evaluar la relación entre ellas. Se construyó un modelo introduciendo las variables paso a paso; las variables número de años estudiados y edad de inicio del trastorno mostraron valores estadísticamente significativos en relación con el funcionamiento cognitivo (tabla 4). Las variables longitud del trastorno y número de episodios no fueron significativas (p = 0,22 y p = 0,23 respectivamente).

Discusión

Este estudio comparó el funcionamiento cognitivo con algunas de las variables clínicas utilizadas en la estadificación de pacientes con diagnóstico de TBI. Hay evidencia de que hay alteraciones de las funciones cognitivas incluso en estado de eutimia[6], lo que resalta la pertinencia de dividirlos en *clusters* con el objetivo de conocer posibles características de su perfil cognitivo que ayuden a diferenciarlos para estadificarlos, lo que podría tener implicaciones tanto diagnósticas como terapéuticas.

El análisis bivariable en nuestro estudio mostró que el grupo con peor funcionamiento cognitivo tiene una edad de inicio temprana, mayor duración del trastorno y más episodios, mientras que el grupo con mejor funcionamiento cognitivo tiene una edad de inicio tardía, menor duración y menos episodios. Este hallazgo robustece la importancia de los sistemas de clasificación en estadios en el TBI[14,15,17,36].

El análisis de regresión logística únicamente encontró asociación significativa de un mejor funcionamiento cognitivo con un inicio tardío y un mayor número de años de estudio, pero no con el número de episodios ni con la duración del trastorno. La relación entre mejor funcionamiento cognitivo y mayor número de años de estudio puede indicar una mayor reserva cognitiva[37] del paciente, lo que concuerda con otros estudios que han encontrado que dicha reserva puede ser un indicador del pronóstico cognitivo y funcional del paciente con este trastorno[38]. Así, la relación positiva con la edad de inicio tardía podría indicar que un mejor funcionamiento cognitivo favorece tal inicio del cuadro y/o que tal caso en particular cursaría con una forma menos «agresiva» del trastorno y, por ende, es igualmente probable que se evidencie un menor deterioro cognitivo. Hallazgos similares de otros estudios han encontrado que la edad de inicio temprano se asocia con un peor funcionamiento general medido por la escala FAST[13].

Otra aproximación a este fenómeno puede ser que el inicio más tardío del trastorno permita a la persona cursar más años de estudio y así se favorezca su reserva cognitiva.

También es posible que los déficit cognitivos previos al inicio del trastorno vayan en detrimento de la reserva cognitiva y el funcionamiento general y que, junto con los estresores vitales derivados de tal situación, favorezcan una aparición más temprana del cuadro. En concordancia con esta hipótesis, revisiones de la literatura han encontrado que los pacientes con TBI tienen alteraciones en algunos dominios cognitivos que preceden al primer episodio afectivo[39]. Otros estudios han encontrado que existe una asociación de otras variables con el funcionamiento cognitivo, por ejemplo, las alteraciones del sueño, y los síntomas depresivos subumbral en pacientes en eutimia también se han asociado con peor funcionamiento cognitivo[40].

Hay evidencia de que el mejor funcionamiento cognitivo tiene una asociación negativa con el número de episodios y la duración del trastorno[41]; sin embargo, en nuestro estudio, el análisis de regresión logística no encontró esta relación. Esto puede explicarse porque nuestro grupo de pacientes no incluyó a quienes presentaran comorbilidad con trastornos por uso de sustancias ni fallos en la adherencia como mínimo

Tabla 2 – Análisis por clústeres

Pruebas de funcionamiento cognitivo	*Cluster* 1, Z	*Cluster* 2, Z	F	p
Sucesión de letras y números WAIS III	0,42	–0,56	17,25	< 0,01
TMT A tiempo en segundos	–0,49	0,65	25,86	< 0,01
TMT B tiempo en segundos	–0,24	0,32	4,67	0,03
Clave dígito-símbolo WAIS III total	0,51	–0,68	29,92	< 0,01
Test búsqueda de símbolos	0,57	–0,77	43,92	< 0,01
STROOP P	0,44	–0,58	18,92	< 0,01
STROOP C	0,57	–0,76	43,09	< 0,01
STROOP PC	0,32	–0,42	8,5	< 0,01
Fluidez verbal fonológica	0,23	–0,3	4,06	0,04
Aritmética	0,42	–0,55	16,49	< 0,01
Retención de dígitos	0,45	–0,61	21,09	< 0,01
Indice de memoria de trabajo	0,53	–0,71	33,65	< 0,01
Prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin	0,29	0,38	6,76	0,01

Cluster 1: Mejor funcionamiento cognitivo
Cluster 2: Peor funcionamiento cognitivo

Tabla 3 – Variables sociodemográficas y clínicas con funcionamiento cognitivo

Variable	Mejor funcionamiento	Peor funcionamiento	p
Edad (años)	46,03	47,63	0,53[a]
Sexo			0,59[b]
Varones	7	4	
Mujeres	24	20	
Estado civil			0,46[b]
Casado/unión libre	12	7	
Soltero	13	8	
Viudo/separado	6	9	
Convivientes			0,88[b]
Ninguno	2	2	
Familia de origen	13	8	
Propia familia	14	13	
Otros	2	1	
Ocupación			0,2[b]
Hogar	10	16	
Empleado	13	6	
Desempleado	6	2	
Estudiante	1	0	
Pensionado	1	0	
Años de estudio aprobados	10,59	6,54	< 0,01[a]
Edad al diagnóstico (años)	29,38	21,92	< 0,01[a]
Duración de la enfermedad (años)	16,5	25,70	< 0,01[a]
Número total de episodios	5,63	8,29	0,03[a]
Hamilton	3,38	2,43	0,51[a]
Young	2,23	2,57	0,78[a]
Antecedente familiar de enfermedad mental			0,21[b]
No	5	1	
Sí	26	22	
No sabe		1	

[a] Prueba de la t de Student (cuantitativas).
[b] Prueba de la χ^2 (cualitativas).

Tabla 4 – Regresión logística. Pacientes con peor funcionamiento cognitivo

	β	OR (IC95%)	p
Años de estudio	–0,35	0,69 (0,56-0,87)	< 0,01
Edad al diagnóstico	–0,11	0,89 (0,81-0,97)	0,01
Duración de la enfermedad	0,04	1,05 (0,97-1,13)	0,21
LOG_sin_episodios	1.509	4,52 (0,37-53,99)	0,23

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.
Bondad del ajuste, χ^2 de Hosmer-Lemeshow = 7,14; grados de libertad, 7; p = 0,414.

en los últimos 6 meses, condiciones que se han asociado con mayor declive cognitivo en otros estudios[42,43]. Obviamente este hallazgo también puede deberse al tamaño de nuestra muestra y que es un estudio transversal.

Existen otros estudios que, pese a no medir el funcionamiento general, indican una relación directa entre dicho funcionamiento y las alteraciones cognitivas[44,45]. Nuestro hallazgo negativo entre número de episodios con alteración de las funciones cognitivas indica que pueden existir otras variables no detectadas ni evaluadas por nosotros que incidan directamente en el rendimiento cognitivo.

Limitaciones

Esta es una investigación de tipo transversal, por lo que la posibilidad de establecer relaciones de causalidad entre las variables clínicas y demográficas asociadas con el funcionamiento cognitivo es limitada. La determinación del número de episodios que no recibieron atención hospitalaria o ambulatoria por la especialidad es difícil debido a que se basa en los recuerdos del paciente y sus allegados, lo que puede generar inexactitud en su registro. Otra limitación importante es que es una muestra pequeña y no se realizó un cálculo de muestra que permitiera asegurar una potencia adecuada del estudio.

Conclusiones

Los resultados del presente estudio indican que hay asociación entre el número de años de estudio, la edad al inicio del trastorno y el nivel de funcionamiento cognitivo de los pacientes con TBI.

La identificación de *clusters* en estos pacientes puede ser de gran utilidad clínica, puesto permite facilitar la implementación de estrategias diagnósticas (estadificación) y terapéuticas apropiadas para cada uno de ellos. En este contexto es recomendable que se continúe con la investigación en este campo para identificar y refinar las características y a su vez delimitar posibles grupos de este tipo de pacientes.

Se requieren estudios de diseño longitudinal y con una muestra mayor con el fin de confirmar la división por estadios del TBI y aclarar las relaciones de causalidad entre las distintas variables clínicas.

Financiación

Este estudio se realizó con recursos de la Universidad de Caldas y el apoyo de la Clínica San Juan de Dios de Manizales.

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.

Conflicto de intereses

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herrman H, Saxena S, Moodie R. Promoting mental health: concepts, emerging evidence, practice. Geneva: World Health Organization, Department of Mental Health and Substance Abuse, in collaboration with the Victorian Health Promotion Foundation and the University of Melbourne; 2005.
2. World Health Organization. The World Health Report 2001: Mental health: new understanding, new hope. Geneva: WHO; 2001.
3. Encuesta Nacional de Salud Mental 2015. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social, COLCIENCIAS, Pontificia Universidad Javeriana, Datos, Procesos y Tecnología SAS; 2015.
4. Calderón J, Castaño M, Valderrama A, Jiménez D. Trastornos mentales y por uso de sustancias en el departamento de Caldas. Manizales: Universidad de Caldas; 2010.
5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM. 5.ª ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
6. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Gastó C, et al. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. Psychother Psychosom. 2000;69:2–18.
7. Cacilhas A, Magalhaes P, Cereser K, Walz JC, Weyne F, Rosa AR, et al. Bipolar disorder and age-related functional impairment. Rev Brasil Psiquiatr. 2009;31:354–7.
8. Rosa A, Franco C, Martinez Aran A, Sánchez-Moreno J, Reinares M, Salamero M, et al. Functional impairment in patients with remitted bipolar disorder. Psychother Psychosom. 2008;77:390–2.
9. Kurtz M, Gerraty R. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. Neuropsychology. 2009;23:551–62.
10. Martínez Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. Am J Psychiatry. 2004;161:262–70.
11. Levy B, Weiss R. 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.
12. Mur M, Portella M, Martínez Arán APJ, Vieta E. Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: a 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. J Clin Psychiatry. 2008;69:712–9.
13. Depp C, Mausbach B, Harmell A, Savla G, Bowie C, Harvey Pea. Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2012;14:217–26.
14. Kapczinski F, Magalhães PV, Balanzá-Martinez V, Dias VV, Frangou S, Gama CS, et al. Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. Acta Psychiatr Scand. 2014;130:354–63.

15. Fries GR, Pfaffenseller B, Stertz L, Paz AV, Dargél AA, Kunz M, et al. Staging and neuroprogression in bipolar disorder. Curr Psychiatry Rep. 2012;14:667–75.
16. Kupfer DJ, Frank E, Ritchey FC. Staging bipolar disorder: what data and what models are needed? Lancet Psychiatry. 2015;2:564–70.
17. Magalhães PV, Dodd S, Nierenberg AA, Berk M. Cumulative morbidity and prognostic staging of illness in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). Aust N Z J Psychiatry. 2012;46:1058–67.
18. Burdick K, Endick C, Goldberg J. Assessing cognitive deficits in bipolar disorder: are self-reports valid? Psychiatry Res. 2005;136:43–50.
19. Burdick K, Goldberg T, Cornblatt B, Keefe RS, Gopin CB, Derosse P, et al. The MATRICS consensus cognitive battery in patients with bipolar I disorder. Neuropsychopharmacol. 2011;36:1587–92.
20. Lolich M, Holtzman JN, Rago CM, Vázquez GH. Neuroprogression and cognition in Bipolar Disorders: A systematic review of cognitive performance in euthymic patients. Vertex. 2015;26:265–75.
21. Rosa AR, González-Ortega I, González-Pinto A, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand. 2012;125:335–41.
22. Kumar C, Frangou S. Clinical implications of cognitive function in bipolar disorder. Ther Adv Chronic Dis. 2010;1:85–93.
23. Tabarés Seisdedos R, Balanzá Martínez V, Sánchez Moreno J, Martinez-Aran A, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, et al. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. J Affect Disord. 2008;109:286–99.
24. Palacio C, García J, Arbeláez M, Sánchez R, Aguirre B, Garcés IC, et al. Validación de la entrevista diagnóstica para estudios genéticos (DIGS) en Colombia. Biomédica. 2004;24:56–62.
25. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960;23:56.
26. Young R, Biggs J, Ziegler V, Meyer D. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. Br J Psychiat. 1978;133:429–35.
27. Resolución Número 8430 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá: Ministerio de Salud; 1993.
28. Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests. New York: Oxford University Press; 1998.
29. King JH, Gfeller JD, Davis HP. Detecting stimulated memory impairment with the Rey Auditory Verbal Learning Test: Implications of base rates and study generalizeability. J Clin Exper Neuropsychol. 1998;20:603–12.
30. Wechsler D. WAIS-III. En: Escala de inteligencia para adultos de Wechsler. 3. ª ed Buenos Aires: Paidós; 2002.
31. Tombaugh TNTN. Trail Making test A and B: normative data stratified by age and education. Arch Clin Neuropsychol. 2004;19:203–14.
32. Golden C. STROOP Test de colores y palabras. Barcelona: TEA [internet] [citado 16 Abr 2015]. Disponible en: http://web.teaediciones.com/stroop-test-de-colores-y-palabras.aspx.
33. Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test Manuel. Odessa (FL). Psychological Assessment Resource;. 1981.
34. Ostrosky Solís F, Ardila A, Rosselli M. Neuropsi: A brief neuropsychological test battery in spanish with norms by age and educational level. J Int Neuropsychol Soc. 1999;5: 413–33.
35. IBM-SPSS Statistics 18. Chicago: SPSS. Inc.; 2010.
36. Gama CS, Kunz M, Magalhães PVS, Kapczinski F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder: a systematic review of the literature. Rev Brasil Psiquiatr. 2013;35:70–4.
37. Stern Y. Cognitive reserve. Neuropsychologia. 2009;47:2015–28.
38. Forcada I, Mur M, Mora E, Vieta E, Bartrés-Faz D, Portella MJ. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. Eur Neuropsychopharmacol. 2015;25:214–22.
39. Martino D, Samamé C, Ibañez A, Strejilevich S. Neurocognitive functioning in the premorbid stage and in the first episode of bipolar disorder: a systematic review. Psychiatry Res. 2015;226:23–30.
40. Volkert J, Kopf J, Kazmaier J, Glaser F, Zierhut KC, Schiele MA, et al. Evidence for cognitive subgroups in bipolar disorder and the influence of subclinical depression and sleep disturbances. Eur Neuropsychopharmacol. 2015;25:192–202.
41. Cardoso T, Bauer IE, Meyer TD, Kapczinski F, Soares JC. Neuroprogression and cognitive functioning in bipolar disorder: a systematic review. Curr Psychiatry Rep. 2015; 17:75.
42. Cardoso TA, Bauer IE, Jansen K, Suchting R, Zunta-Soares G, Quevedo J, et al. Effect of alcohol and illicit substance use on verbal memory among individuals with bipolar disorder. Psychiatry Res. 2016;243:225–31.
43. Fagan CS, Carmody TJ, McClintock SM, Suris A, Nakamura A, Jeon-Slaughter H, et al. The effect of cognitive functioning on treatment attendance and adherence in comorbid bipolar disorder and cocaine dependence. J Subst Abuse Treat. 2015;49:15–20.
44. Martinez Arán A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. Bipolar Disord. 2007;9:103–13.
45. Andreou C, Bozikas V. The predictive significance of neurocognitive factors for functional outcome in bipolar disorder. Curr Opin Psychiatry. 2013;26:54–9.