



Artículo original

Desempeño cognitivo de los pacientes con trastorno afectivo bipolar y síndrome metabólico



Sebastián Restrepo Moreno, Jenny García Valencia, Cristian Vargas*
y Carlos López-Jaramillo

Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Grupo de Investigación en Psiquiatría GIPSI, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de marzo de 2017

Aceptado el 22 de octubre de 2017

On-line el 11 de diciembre de 2017

Palabras clave:

Trastorno bipolar

Síndrome metabólico

Cognición

Memoria

Funciones ejecutivas

R E S U M E N

Objetivo: Describir y discutir la evidencia actual sobre la relación entre desempeño cognitivo, trastorno afectivo bipolar (TAB) y síndrome metabólico (SM).

Métodos: Se buscaron artículos relacionados en distintas bases de datos bibliográficas (MEDLINE, EMBASE, Scielo), y con los artículos seleccionados se realizó una revisión narrativa de la literatura.

Resultados: Hasta el momento no se ha estudiado ampliamente el SM en el TAB, pero sí hay datos importantes en la asociación con las variables metabólicas individuales. Se señala que la obesidad de los pacientes con TAB se asocia con peor desempeño en memoria verbal, velocidad de procesamiento psicomotor y atención sostenida. Parecería que la hipertrigliceridemia de los pacientes con TAB está en relación con deterioro en la función ejecutiva, y la hipertensión arterial, con el deterioro en la función cognitiva general.

Conclusiones: Aunque algunas variables del SM se asocian con peor desempeño cognitivo en pacientes con TAB, faltan estudios para establecer con precisión la naturaleza de esta relación.

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

Cognitive Development in Patients with Bipolar Disorder and Metabolic Syndrome

A B S T R A C T

Objective: To describe and discuss current evidence on the relationship between cognitive performance, Bipolar Affective Disorder (BAD) and Metabolic Syndrome (MS).

Methods: We searched for related articles in different bibliographic databases (MEDLINE, EMBASE, Scielo) and performed a narrative review of the literature with the selected articles.

Results: To date, evidence has not been conclusive and the effect of MS on BD has not been widely studied, but important correlations have been observed with individual metabolic

Keywords:

Bipolar disorder

Metabolic syndrome

Cognition

Memory

Executive functions

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vargasupegui@gmail.com (C. Vargas).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.10.003>

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

variables. It is suggested that obesity in patients with BAD is associated with worse performance in verbal memory, psychomotor processing speed, and sustained attention. Hypertriglyceridemia in patients with BAD appears to be associated with a lower score in executive function tasks; hypertension appears to be associated with impairment in overall cognitive function.

Conclusions: Despite the associations between MS and poor cognitive performance in patients suffering from BAD, more studies are required to precisely determine how these variables are related to each other.

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

Introducción

El trastorno afectivo bipolar (TAB) se caracteriza por cambios bruscos, episódicos y disfuncionales en la polaridad afectiva, que fluctúan con periodos intercríticos de eutimia. Su prevalencia es del 0,6%^{1,2}. En los pacientes con TAB hay un deterioro cognitivo, se describen alteraciones de este en relación con la polaridad afectiva, el episodio actual y el número y el tipo de episodios³. En eutimia, entre el 40 y el 60% de los pacientes presentan deterioro cognitivo^{4,5}. El TAB se asocia con alta comorbilidad, lo que aumenta un 40% los costos en salud⁶. La tercera causa de muerte en el TAB son los eventos cerebrovasculares⁷, que están en relación con el síndrome metabólico (SM)⁸. Al igual que el TAB, el SM también se ha asociado con alteraciones cognitivas en pacientes sin el trastorno afectivo. Actualmente se estudia de qué manera influye en el desempeño cognitivo la comorbilidad entre TAB y SM⁹. En este artículo se hace una revisión narrativa de la literatura sobre la correlación entre el SM y el desempeño cognitivo en el TAB.

Desempeño cognitivo en el TAB

En las últimas 2 décadas, la investigación en el TAB ha identificado que el estudio del desempeño cognitivo tiene relevancia clínica y funcional. Existen alteraciones multidominio en relación con la polaridad afectiva, el episodio actual y el número y el tipo de episodios¹⁰. El deterioro cognitivo se asocia con peores calidad de vida, desempeño laboral y funcionalidad, y mayores tasas de intentos de suicidio, mortalidad y uso de servicios de salud¹¹.

Un 40-60% de los pacientes en eutimia presentan deterioro cognitivo, principalmente aquellos con TAB de tipo I e historia de psicosis⁴. Durante la eutimia persisten alteraciones en memoria de trabajo, memoria verbal, memoria declarativa, resolución de problemas, atención, función ejecutiva y función visuoespacial^{10,12}. Un metanálisis¹³ de 28 artículos encontró déficit cognitivo durante la eutimia con gran tamaño del efecto ($d > 0,8$) en memoria de trabajo, función ejecutiva, fluidez y memoria verbal. Se ha visto que la funcionalidad general es peor en el subgrupo de pacientes con mayor deterioro cognitivo¹⁴.

Otro metanálisis¹⁵ de 42 estudios, 13 sobre manía y 5 sobre depresión, mostró en sujetos tanto eutímicos como con

episodios afectivos de deterioro cognitivo de moderado a grave en diferentes dominios; los eutímicos tenían deterioro en velocidad de procesamiento visual ($d = 0,69$), memoria de trabajo ($d = 0,65$), aprendizaje verbal ($d = 0,81$) y resolución de problemas ($d = 0,61$). En la eutimia en los episodios maníacos, fue peor el desempeño en aprendizaje verbal y atención; en depresión, peor en fluencia fonémica. La muestra era pequeña para algunos dominios y los resultados fueron heterogéneos. En muchos casos no se controlaron variables de confusión como comorbilidades psiquiátricas.

Hay deterioro cognitivo desde los primeros episodios afectivos en atención y función ejecutiva¹⁶. López et al.¹⁷ estudiaron la progresión del deterioro cognitivo en el TAB I y su relación con la cantidad de episodios afectivos. Encontraron que el número de manías se asocia con la intensidad y el tipo de alteración cognitiva. En los pacientes que habían presentado una manía, se identificó deterioro en memoria de trabajo; en quienes habían tenido 2 manías, la afección era mayor en memoria episódica, visoespacial y a corto plazo, evocación retardada, reconocimiento de memoria lógica y fluencia verbal fonológica; y en quienes habían sufrido más de 2 manías, el deterioro y la cantidad de dominios afectados eran mayores en función ejecutiva y velocidad de procesamiento psicomotor. Estos hallazgos contradicen los de Samamé et al.¹⁸ y Bora et al.¹⁹ en 2 metanálisis en sujetos con TAB en eutimia; aunque encontraron deterioro cognitivo, este no fue progresivo en el seguimiento (una media de 4,6 y 5,5 años respectivamente) en los dominios estudiados.

Los dominios cognitivos que están mediados por circuitos frontotemporales son los más afectados: función ejecutiva, motricidad, atención, fluidez verbal, aprendizaje y memoria; en especial, la memoria declarativa está más deteriorada en los pacientes con trastorno de larga duración o episodios afectivos recurrentes¹¹.

Se han descrito 3 subgrupos o *clusters* cognitivos en el TAB; el primero (40%) tiene similar desempeño que la población general; el segundo (30%) tiene deterioro cognitivo moderado en velocidad de procesamiento psicomotor, aprendizaje verbal, cognición social y atención; y un tercer grupo (30%), deterioro general grave comparable con el de la esquizofrenia²⁰. Solé et al.¹⁴, de manera similar, describen 3 grupos de pacientes con TAB II en eutimia: grupo intacto ($n = 29$ [48,3%]), grupo con deterioro selectivo ($n = 24$ [40%]) y grupo con deterioro general ($n = 7$ [11,6%])¹⁴.

Tabla – Definición «armonizada» de síndrome metabólico

Factor de riesgo	Presentes 3 o más de los siguientes criterios:
Perímetro abdominal	>80 cm las mujeres y > 90 cm los varones
cHDL	>40 mg/dl los varones y > 50 mg/dl las mujeres
Triglicéridos	>150 mg/dl
Presión arterial	>130 mmHg la sistólica o > 85 mmHg la diastólica
Glucemia en ayunas	>100 mg/dl
Criterios adicionales: quienes reciban tratamiento para la hiperglucemia, la hipertensión, la hipertrigliceridemia o el cHDL bajo	

Síndrome metabólico y TAB

El TAB aumenta la mortalidad de 1,5 a 2,5 veces; el riesgo de diabetes mellitus, 5 veces y el riesgo de SM, un 50%^{21,22}. La prevalencia del SM en pacientes con TAB varía según los criterios utilizados; una revisión sistemática⁵ de 39 artículos mostró una prevalencia de coexistencia de los 2 trastornos entre el 17,6 y el 50% según criterios del *Adult Treatment Panel III*, y entre el 25,7 y el 67% según criterios de la Federación Internacional de Diabetes (IDF); otros estudios muestran prevalencias entre el 30 y el 49%²³. Esta comorbilidad es más frecuente en hispanos y mujeres⁵. La obesidad en el TAB se reporta en un 20-35%, más que en la población general²³. En el TAB existen más factores modificables del riesgo de enfermedad cardiovascular que se relacionan con la aparición y la perpetuación del SM.

La epidemiología del SM varía según factores geográficos y culturales. La prevalencia del SM según criterios del *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP-III)* ajustada por edad es del 23,7%²⁴. En Estados Unidos, entre 2009 y 2010 fue del 22,9%, mayor entre los inmigrantes mexicanos (34,7%) y los varones de raza blanca (22,9%) y menor en los de raza negra (18,9%)²⁵. Otros estudios muestran prevalencias en ese país entre el 36 y el 49%, mientras que en Italia es del 17% y en Bélgica, del 27%²⁶⁻²⁸.

Diagnóstico del SM

En el SM coexisten factores de riesgo, como hipertensión, dislipemia, hiperglucemia y obesidad, que aumentan el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular²⁹. Reaven, en 1988, lo llamó «síndrome X»; 10 años después, la OMS formalizó la primera definición y desde entonces aparecieron diferentes propuestas diagnósticas. En 2009 la OMS, la IDF, el *National Heart, Blood and Lung Institute (NHBLI)*, la *American Heart Association (AHA)* y la Asociación Internacional para el Estudio de la Obesidad propusieron una definición «armonizada»²² del SM, que pretende integrar los diferentes criterios (tabla). Pajunen et al.²² compararon el valor predictivo de diferentes definiciones de SM, y concluyeron que todas son útiles para predecir aparición de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular, pero la definición «armonizada» fue mejor para predecir enfermedad cardiovascular.

Relación del SM con las características clínicas del TAB

La presentación del TAB varía cuando concurre el SM. McIntyre et al. caracterizaron así la relación de estos 2 trastornos en una revisión sistemática²:

1. El SM es más frecuente en el TAB.
2. El hallazgo más común del SM en el TAB es el aumento del perímetro abdominal.
3. La presencia de SM complica el curso y el pronóstico del TAB: más episodios depresivos y recaídas, peor respuesta al tratamiento y mayor prevalencia de intentos de suicidio; la obesidad es el mayor factor de riesgo metabólico de suicidio (el 53%, frente al 36% de quienes solo presentan TAB).
4. La comorbilidad entre SM y TAB se asocia con el uso de psicofármacos que aumentan el peso.

Dada la relación entre SM y TAB, Mansur et al.²¹ afirman que existe una relación bidireccional entre ambos, más que una comorbilidad, que son un subtipo diferente de trastorno que llaman «síndrome metabólico-afectivo», y argumentan su existencia con diferentes características comunes a ambos:

- Fenomenología: los pacientes con TAB y obesidad tienen mayor reactividad del afecto, aumento del apetito, hipersomnia y parálisis plúmbea. La comorbilidad entre depresión y obesidad predice que se pierda menos peso y este se mantenga³⁰.
- Genética: ambos trastornos tienen una alta carga genética (un 50-70% el TAB y un 50-90% la obesidad)³¹. El *FTO GENE*³² se relaciona tanto con la obesidad como con síntomas depresivos.
- Neurotransmisores y pruebas funcionales: en el TAB y el SM hay alteraciones en diferentes áreas de conectividad cerebrales. La dopamina, la serotonina y los opioides endógenos son neurotransmisores encargados de la regulación del afecto y la ingesta alimenticia³³.
- Factores ambientales, como pobreza, mal soporte familiar y bajo nivel educativo, y el antecedente de experiencias traumáticas participan en la génesis de ambos trastornos³⁴.

Fisiopatología

Existen diferentes factores que explican las alteraciones metabólicas en el TAB²⁷:

- Disfunción neuroendocrina: el estrés fisiológico y psicológico propio del TAB causa un aumento de la liberación de corticoliberina, lo que incrementa las concentraciones sistémicas de cortisol y puede llevar a hiperglucemia e hiperlipemia³⁵. Asimismo se ha asociado con disfunción del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y aumento de las catecolaminas circulantes que causa hipertensión arterial, sobre todo en las manías³⁶. El hipotiroidismo se ha relacionado con incremento del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, disfunción endotelial, obesidad y enfermedad cardiovascular³⁷. En el TAB es mayor la prevalencia de hipotiroidismo; diferentes mecanismos fisiopatológicos explican esta comorbilidad, como el uso de litio y la teoría inflamatoria del TAB³⁵.

- Tabaquismo: se ha descrito como factor de riesgo de múltiples afecciones y está claramente relacionado con el aumento del riesgo metabólico y la mortalidad de causa cardiovascular³⁸. Los pacientes con TAB presentan mayor adicción a la nicotina que la población general (el 35,2 frente al 12,8% respectivamente)³⁹.
- Estilo de vida: el sedentarismo y las dietas hipercalóricas son más frecuentes en los pacientes con TAB; algunos estudios indican que estos pacientes presentan una tasa metabólica menor, lo que aumenta el riesgo de SM⁴⁰.
- Medicamentos: diferentes medicamentos utilizados para el TAB aumentan el peso. Así, un estudio⁴¹ con 90 pacientes reportó aumento de peso en el primer año del 13% con el litio y el 21% con el ácido valproico (placebo, 7%). Otro estudio⁴² mostró aumento de peso entre 1 y 4,2 kg con litio y 1 kg con el ácido valproico, y disminución de 2,2 kg con lamotrigina. Los antipsicóticos típicos son los que tienen un efecto de menor tamaño; con respecto a los atípicos, la olanzapina y la clozapina muestran el mayor aumento de peso, y la quetiapina y la risperidona tienen un efecto intermedio⁴³. Otro efecto metabólico es el diabetogénico, específicamente con la clozapina y la olanzapina²³.

Relación entre el SM y el desempeño cognitivo en el TAB

SM y desempeño cognitivo

El SM se asocia con deterioro del desempeño cognitivo al producir enfermedad de pequeños vasos cerebrales y eventos cerebrovasculares subclínicos, por lo que se ha asociado con enfermedades neurodegenerativas⁴⁴. Un estudio de corte transversal en población china encontró que el SM elevaba el riesgo de deterioro cognitivo leve⁴⁵. El SM empeora el desempeño de la función ejecutiva y la fluencia verbal (no progresivo a los 6 años) y el factor de riesgo con relación más fuerte es el aumento del perímetro abdominal⁴⁴.

Una revisión de la literatura encontró que 14 de 15 estudios de corte transversal mostraban asociación entre obesidad y deterioro cognitivo, principalmente en la función ejecutiva; ese estudio no incluyó a pacientes con enfermedad mental. Algunos resultados fueron contradictorios, posiblemente por no controlar las variables de confusión⁹.

TAB, SM y desempeño cognitivo

En un estudio en adultos con TAB en eutimia⁴⁶ diagnosticados según el DSM-IV-TR, se compararon 2 grupos: uno de sobrepeso u obesidad ($n=48$; índice de masa corporal [IMC], 25-40) y otro de peso normal ($n=18$; IMC, 18,5-24,9). En el estudio se evaluó aprendizaje y memoria (*California Learning Test*), atención y velocidad de procesamiento psicomotor (*Trial Making Test A* y test de sustitución digital de símbolos), función ejecutiva (*Trial Making Test B* y test de fluencia verbal), habilidades intelectuales generales (*Shipley Abstraction*), memoria de recolección y de hábito (*Process-Disociation Task*) y fallas cognitivas de percepción propia (cuestionario de fallas cognitivas). Se excluyó a los pacientes con traumatismo craneoencefálico o embarazo en el último año, diabetes, SM, terapia

electroconvulsiva en los 6 meses previos y abuso o dependencia de sustancias en los últimos 3 meses. El análisis univariable mostró que el IMC se relacionaba de manera significativa y negativa con la puntuación del test de sustitución digital de símbolos ($r=-0,32$; $p<0,01$); el grupo con obesidad y sobrepeso presentó una media menor en la prueba de fluencia verbal ($59,29 \pm 13,87$ frente a $70,06 \pm 19,5$) y en los demás dominios cognitivos no encontraron diferencias estadísticamente significativas. Al controlar por variables de confusión como edad y años de educación, no encontraron efecto de la obesidad en el desempeño cognitivo.

Depp et al.⁴⁷ publicaron en 2014 el estudio con mayor tamaño muestral, 314 pacientes con TAB y 417 con esquizofrenia. Entre los objetivos, los autores buscaban la relación entre el IMC, la hipertensión arterial tratada y el desempeño cognitivo. El diagnóstico de hipertensión y diabetes se realizó según el uso de medicamentos para ambos, sin considerar los criterios clínicos utilizados al momento del diagnóstico. En el grupo de pacientes con TAB, encontraron una correlación pequeña y negativa entre el IMC y el desempeño cognitivo general ($r=-0,185$; $p=0,001$); el efecto persistió al ajustar por nivel educativo, estado residencial, síntomas negativos y uso de antipsicóticos atípicos ($r=-0,144$; $p=0,009$). El efecto fue mayor en memoria verbal ($F_{(1,339)}=3,3$; $p=0,036$), velocidad de procesamiento psicomotor ($F_{(1,339)}=6,3$; $p=0,001$) y atención sostenida ($F_{(1,339)}=4,6$; $p=0,011$). Los pacientes con TAB que recibían tratamiento antihipertensivo tuvieron peor desempeño cognitivo que quienes no lo recibían (z -score sin antihipertensivos, media, $-0,32 \pm 0,83$ frente a tratamiento, $-0,60 \pm 0,83$; $F_{(1,339)}=7,5$; $p=0,006$).

Otros autores señalan una relación negativa entre la obesidad y el desempeño cognitivo. Lackner et al.⁴⁸ estudiaron la relación entre desempeño cognitivo, TAB y obesidad en 100 pacientes con TAB I y II en eutimia y 64 controles sanos sin antecedentes de enfermedad mental en familiares de primer grado de consanguinidad. Cada grupo se dividió según el peso en normal (IMC < 24,9) y sobrepeso (IMC > 25). Se evaluaron diferentes dominios cognitivos: aprendizaje y memoria verbal (*California Verbal Learning Test [CVLT]*), velocidad de procesamiento psicomotor y atención (*Trial Making Test A*, *d2 Test of Attention*, *Stroop Test*) y función ejecutiva (*Stroop interference*). Se midieron IMC, circunferencia abdominal, circunferencia de la cadera, índice cintura-cadera, índice cintura-talla, distribución de grasa corporal y tejido adiposo subcutáneo. El análisis univariable mostró que los obesos del grupo de pacientes con TAB tenían peor desempeño que el grupo de TAB con peso normal en el *Trail Making Test A* (media, $39,05 \pm 18,08$ frente a $32,18 \pm 11,81$). Al comparar a los pacientes y los controles, la obesidad se asoció con peor desempeño cognitivo independientemente del diagnóstico de TAB. Por otra parte, los pacientes con TAB con obesidad tenían peor rendimiento que los pacientes con TAB sin obesidad en la prueba *short delay free recall* (media, $10,43 \pm 3,17$ frente a $12,72 \pm 2,60$); esta diferencia no se encontró en el grupo de control. Las diferencias encontradas ya no se observaron en el análisis multivariable ajustado por edad, sexo y nivel educativo.

Otras variables del SM se han relacionado con peor desempeño cognitivo en el TAB. El estudio de corte transversal de Hubenak et al.⁴⁹ incluyó a 40 pacientes en eutimia con diagnóstico de TAB según criterios de la CIE-10;

estudiaron la relación entre variables metabólicas, el tratamiento con eutimizantes y el desempeño cognitivo. Midió talla, presión arterial, IMC, colesterol, triglicéridos, glucosa, insulina en ayunas y perfil neuropsicológico (aprendizaje verbal, memoria, atención y función ejecutiva). Se analizó a los pacientes en 2 grupos, uno con el trastorno metabólico estudiado y otro sin él. En el caso del SM, se aplicaron los criterios del NCEP ATP-III. El 37,5% de los pacientes tenían SM y el 75%, IMC > 25. Encontraron peor desempeño en todos los dominios de las pruebas cognitivas, específicamente en los pacientes con obesidad abdominal (T-score, 43 frente a 46,3; $p=0,039$), hipertensión arterial (T-score, 42,6 frente a 47,5; $p=0,003$) y SM (T-score, 41,9 frente a 46,1; $p=0,011$). El análisis *post-hoc* mostró un efecto insignificante en el deterioro del desempeño cognitivo para el SM ($d=0,74$) y la obesidad abdominal ($d=0,55$); sin embargo, el efecto era grande ($d=0,87$) en el caso de la hipertensión arterial. Las demás variables estudiadas, incluido el tratamiento con estabilizadores del ánimo, no tuvieron relación con el deterioro cognitivo.

Naiberg et al.⁵⁰ estudiaron la relación entre la hipertrigliceridemia y el desempeño de la función ejecutiva. Incluyeron a 69 pacientes de 13-20 años, 34 en el grupo con TAB y 35 en el grupo de controles sanos. La evaluación neuropsicológica se realizó con la batería *The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (FE Extra-Intra-Dimensional-Set-Shifting-Task)*. Se midieron peso, talla, circunferencia abdominal, colesterol, triglicéridos y glucemia en ayunas, y el SM se diagnosticó según los criterios de la IDF. En ambos grupos, quienes presentaban por lo menos 1 criterio de SM tuvieron peor desempeño en la función ejecutiva (Z-score, $0,21 \pm 0,50$ frente a $0,45 \pm 0,53$; $p=0,027$). En el grupo de pacientes con TAB las cifras de triglicéridos y presión arterial se correlacionaron negativamente con el desempeño en la función ejecutiva (respectivamente, $r=-0,396$; $p=0,020$ y $r=-0,358$; $p=0,041$). En el análisis de desempeño de correlación, la concentración de triglicéridos fue lo único que se relacionó de manera negativa con el desempeño en la función ejecutiva ($p=0,036$); no se encontró esta relación en los controles. El efecto de los triglicéridos en la función ejecutiva permaneció después de controlar por la variable episodios afectivos. Los pacientes con síntomas depresivos tuvieron peor desempeño cognitivo que los asintomáticos o con hipomanía y no se realizó análisis multivariable.

En cuanto al momento de aparición del desempeño cognitivo alterado, un estudio de Silveira et al.⁵¹ incluyó a pacientes de 16-35 años, en eutimia y con TAB después del primer episodio (manía, mixto, con o sin psicosis); los dividieron según el IMC en obesos y con sobrepeso (IMC > 25, $n=25$) y peso normal (IMC 18,5-24,9, $n=40$). Se comparó a esta población con controles sin TAB (obesos y con sobrepeso, $n=9$; con peso normal, $n=28$) y se midió el desempeño cognitivo con la *MATRICES Consensus Cognitive Battery*, instrumento validado para TAB que incluye los dominios atención, memoria verbal y no verbal, memoria de trabajo y función ejecutiva. Se comparó el desempeño cognitivo entre los grupos y entre los diferentes subgrupos. Si bien el grupo de TAB presentaba peor desempeño en todos los dominios cognitivos que el grupo control, no se encontraron diferencias entre el desempeño cognitivo de los pacientes con TAB con obesidad o sobrepeso y el de los pacientes con TAB e IMC normal. Sin embargo, en el grupo con TAB se encontró una relación negativa entre el

aumento del IMC (por encima del normal) y el desempeño de la memoria no verbal ($r=-0,246$, $r^2=0,006$; $p=0,05$). Los autores proponen que el impacto del IMC en el desempeño cognitivo en el TAB se inicia a medida que avanza el trastorno, y no desde el primer episodio.

Discusión

Los pacientes con TAB presentan una mayor tasa de SM. Diferentes mecanismos en el TAB explican esta asociación: efecto metabólico de los antipsicóticos, susceptibilidad genética de alteraciones metabólicas, estilos de vida no saludables, frecuencia mayor de trastornos por uso de sustancias y disfunción neuroendocrina^{30,52}. Se ha descrito el síndrome «metabólico-afectivo»²¹, en el que el TAB se caracteriza por más suicidio, recaídas, depresiones y reactividad del afecto y peor respuesta al tratamiento.

Hasta el 60% de los pacientes con TAB presentan peor desempeño cognitivo en diferentes dominios, como memoria de trabajo, verbal y declarativa, resolución de problemas, atención, función ejecutiva y visuoespacial²⁰. Se han propuesto 3 clusters cognitivos según el grado de afección¹³. Estas alteraciones se relacionan con mal control de los síntomas, más episodios afectivos, poca respuesta al tratamiento farmacológico y tiempo de evolución¹¹. Los trastornos metabólicos producen deterioro cognitivo; así, la obesidad se asocia con deterioro en la función ejecutiva, y el perímetro abdominal aumentado es el hallazgo metabólico que más se asocia con deterioro cognitivo⁹.

Actualmente falta evidencia para caracterizar si el desempeño cognitivo de los pacientes con TAB y SM es diferente del de los pacientes que solo presentan TAB. Se asume que la combinación de factores de riesgo de deterioro cognitivo (TAB y SM) conocidos en un mismo paciente pueden llevar a un desempeño cognitivo diferente, posiblemente peor que en el paciente que solo tiene 1 de los 2 trastornos.

La literatura acerca del desempeño cognitivo de los pacientes con TAB y SM es escasa; en la revisión actual se encontraron 6 artículos que estudian esta relación. Dos encontraron asociación del peso corporal de los pacientes con TAB con peor desempeño en pruebas de memoria verbal y velocidad de procesamiento psicomotor, pero el tamaño de efecto fue pequeño y en uno de ellos la asociación desapareció al ajustar por edad, sexo y nivel educativo^{47,48}. Otros 2 estudios no encontraron relación entre desempeño cognitivo e IMC^{46,51}, y uno de ellos fue en pacientes evaluados después de un primer episodio maniaco.

Con respecto a la hipertensión arterial, que es uno de los criterios de SM, 3 estudios encontraron una relación negativa con el desempeño cognitivo^{47,49,50}. En 2 se evaluó la función cognitiva general, y la relación fue independiente de la presencia de variables de confusión^{47,49}, pero en uno que examinó únicamente la función ejecutiva, la asociación desapareció al ajustar por múltiples pruebas⁵⁰. En este sí se observó que había una asociación entre hipertrigliceridemia y peor desempeño en la función ejecutiva.

Solo 1 estudio⁴⁹ incluyó criterios de SM según el IDF y encontró un desempeño significativamente peor en la función cognitiva general en los subgrupos de SM, obesidad e

hipertensión; este último fue el único subgrupo con un tamaño de efecto grande. En el artículo no especificaron cómo fue el desempeño de cada dominio cognitivo en el subgrupo de pacientes con SM; asimismo, el tamaño del efecto en este subgrupo fue pequeño y clínicamente poco significativo.

En general, los hallazgos son de un tamaño de efecto pequeño, y posiblemente sean clínicamente no significativos; sin embargo, podrían ser útiles para el estudio de endofenotipos y mecanismos psicopatológicos en el TAB. Los estudios indican peor desempeño cognitivo de los pacientes con TAB que tienen algunos criterios de SM, como hipertensión, obesidad e hipertrigliceridemia. Se podría hacer una asociación indirecta entre el desempeño cognitivo de los pacientes con TAB cuando presentan SM, y considerar que podrían tener dichas alteraciones, aunque no hay evidencia que lo respalde.

Quedan diferentes interrogantes sobre el desempeño cognitivo de los pacientes con TAB y SM. Es importante el juicioso control por variables de confusión en futuras investigaciones: ¿qué relación tienen el tratamiento con psicofármacos y el desempeño cognitivo de los pacientes con TAB y SM? ¿Qué impacto tiene el tratamiento de SM en este desempeño? ¿Cuál es la relación temporal entre estos factores? ¿La cronicidad del SM predispone a mayor deterioro? ¿Qué variables metabólicas tienen mayor efecto? ¿Hay diferencias en el efecto del SM en el desempeño cognitivo entre los pacientes con TAB I y con TAB II? Se requieren estudios que tengan en cuenta variables como tratamiento, tiempo de aparición de ambos trastornos, progresión del deterioro del desempeño cognitivo, nivel educativo y polaridad afectiva, y que además incluyan a pacientes con diagnóstico completo de SM.

Comprender la relación entre las variables metabólicas y el déficit cognitivo en el TAB permitirá identificar los grupos de pacientes en quienes se debe evaluar con mayor agudeza el déficit cognitivo, para los que las estrategias de rehabilitación neuropsicológica y de remediación funcional pueden ser más útiles. Esta línea de investigación puede proporcionar avances en la atención integral a los pacientes con SM y TAB: metas del tratamiento, tratamiento farmacológico, prescripción de ejercicio y el contenido tratado en los grupos psicoeducativos.

Conclusiones

Diferentes indicios fisiopatológicos, neuroanatómicos y neurocognitivos explican por qué el desempeño cognitivo de los pacientes con TAB y SM es peor que el de quienes solo tienen TAB. Ha habido hallazgos contradictorios sobre la relación entre la hipertrigliceridemia, la hipertensión arterial y la obesidad con un mayor deterioro en el desempeño cognitivo en diferentes dominios de los pacientes con TAB. La evidencia actual sobre el comportamiento cognitivo de los pacientes con TAB y SM no es concluyente, posiblemente debido a diferentes errores metodológicos en los pocos estudios disponibles, en gran medida por no controlar por variables de confusión. Para aclarar esta relación, se requieren estudios incluyan a pacientes con diagnóstico de SM según criterios internacionales y controlar por diferentes variables de confusión, como tratamiento farmacológico, uso de sustancias psicoactivas, antecedentes de traumatismo craneoencefálico y nivel cognitivo previo, entre otros.

Conflicto de intereses

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet*. 2016;387:1561-72.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5.a ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
- Depp CA, Dev S, Eyer LT. Bipolar depression and cognitive impairment shared mechanisms and new treatment avenues. *Psychiatr Clin North Am*. 2016;39:95-109.
- Burdick KE, Goldberg TE, Cornblatt B, et al. The MATRICS consensus cognitive battery in patients with bipolar I disorder. *Neuropsychopharmacol*. 2011;36:1587-92.
- Czepielewski L, Filho LD, Brietzke E, Grassi-Oliveira R. Bipolar disorder and metabolic syndrome: A systematic review. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013;35:88-93.
- McIntyre RS, Danilewitz M, Liauw SS, et al. Bipolar disorder and metabolic syndrome: An international perspective. *J Affect Disord*. 2010;126:366-87.
- García-Portilla MP, Saiz PA, Bascaran MT, et al. Cardiovascular risk in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2009;115:302-8.
- Cutler JL. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry, eleventh edition. *J Psychiatr Pract*. 2016;22.
- Restivo MR, McKinnon MC, Frey BN, Hall GB, Taylor VH. Effect of obesity on cognition in adults with and without a mood disorder: study design and methods. *BMJ Open*. 2016;6:e009347.
- Bourne C, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;128:149-62.
- Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161:262-70.
- Upegui CV, Correa-Palacio A, García J, López-Jaramillo C. Resonancia magnética funcional en pacientes adultos eutímicos con trastorno bipolar tipo I: una visión neuropsicológica y neurofuncional. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2011;40:183S-97S.
- Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med*. 2007;38:771-85.
- Solé B, Jiménez E, Torrent C, et al. Cognitive variability in bipolar II disorder: WHO is cognitively impaired and who is preserved. *Bipolar Disord*. 2016;18:288-99.
- Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profiles and effects of clinical state. *Neuropsychology*. 2010;23:551-62.
- Kolur US, Reddy YCJ, Reddy JP, Kandavel T, Jain S. Sustained attention and executive functions in euthymic young people with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2006;189:453-8.
- López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Gallo A, et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: Implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord*. 2010;12:557-67.
- Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: A meta-analytic study. *J Affect Disord*. 2014;164:130-8.
- Bora E, Özerdem A. Meta-analysis of longitudinal studies of cognition in bipolar disorder: comparison with healthy controls and schizophrenia. *Psychol Med*. 2017;2010:1-14.

20. Burdick KE, Russo M, Frangou S, et al. Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: clinical implications. *Psychol Med.* 2014;44:3083-96.
21. Mansur RB, Brietzke E, McIntyre RS. Is there a "metabolic-mood syndrome"? A review of the relationship between obesity and mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;52:89-104.
22. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation. *Circulation.* 2009;120:1640-5.
23. Kim B, Kim S, McIntyre RS, Hui JP, Seong YK, Yeon HJ. Correlates of metabolic abnormalities in bipolar I disorder at initiation of acute phase treatment. *Psychiatry Investig.* 2009;6:78-84.
24. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *JAMA.* 2002;287:356.
25. Lam DW, LeRoith D. Metabolic syndrome. En: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editores. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth: MDText.com, Inc; 2000-2015.
26. Yumru M, Savas HA, Kurt E, et al. Atypical antipsychotics related metabolic syndrome in bipolar patients. *J Affect Disord.* 2007;98:247-52.
27. Jaramillo CL, Mejía AC, Velásquez AH, Restrepo Palacio TF, Zuluaga JO. Síndrome metabólico y trastorno afectivo bipolar: una revisión de la literatura. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2013;42:283-91.
28. Dadić-Hero E, Ruzić K, Grahovac T, Petranović D, Graovac M, Palić TZ. Metabolic syndrome – the consequence of lifelong treatment of bipolar affective disorder. *Psychiatr Danub.* 2010;22:381-4.
29. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Bruselas: International Diabetes Federation; 2006.
30. Pagoto S, Schneider KL, Whited MC, Oleski JL, Merriam P, Appelhans B, et al. Randomized controlled trial of behavioral treatment for comorbid obesity and depression in women: the Be Active Trial. *Int J Obes (Lond).* 2013;37:1427-34.
31. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet.* 2005;6:221-34.
32. Rivera M, Cohen-Woods S, Kapur K, et al. Depressive disorder moderates the effect of the FTO gene on body mass index. *Mol Psychiatry.* 2012;17:604-11.
33. Russo SJ, Nestler EJ. The brain reward circuitry in mood disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2013;14:609-25.
34. Altman S, Haeri S, Cohen LJ, et al. Predictors of relapse in bipolar disorder: a review. *J Psychiatr Pract.* 2006;12:269-82.
35. Fagiolini A, Chengappa KNR, Soreca I, Chang J. Bipolar disorder and the metabolic syndrome: causal factors, psychiatric outcomes and economic burden. *CNS Drugs.* 2008;22:655-69.
36. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24:987-1003.
37. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012;18:988-1028.
38. Grant BF, Hasin DS, Chou SP, Stinson FS, Dawson DA. Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61:1107-15.
39. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117:743-53.
40. Soreca I, Frank E, Kupfer DJ. The phenomenology of bipolar disorder: what drives the high rate of medical burden and determines long-term prognosis? *Depress Anxiety.* 2009;26:73-82.
41. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, et al., Divalproex Maintenance Study Group. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57:481-9.
42. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry.* 2005;162:1281-90.
43. Melkersson K, Dahl M-L. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. *Drugs.* 2004;64:701-23.
44. Dearborn JL, Knopman D, Sharrett AR, Schneider ALC, Jack CR, Coker LH, et al. The metabolic syndrome and cognitive decline in the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2014;38(5-6):337-46.
45. Liu M, He Y, Jiang B, et al. Association between metabolic syndrome and mild cognitive impairment and its age difference in a chinese community elderly population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82:844-53.
46. Yim CY, Soczynska JK, Kennedy SH, Woldeyohannes HO, Brietzke E, McIntyre RS. The effect of overweight/obesity on cognitive function in euthymic individuals with bipolar disorder. *Eur Psychiatry.* 2012;27:223-8.
47. Depp CA, Strassnig M, Mausbach BT, et al. Association of obesity and treated hypertension and diabetes with cognitive ability in bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord.* 2014;16:422-31.
48. Lackner N, Bengesser SA, Birner A, et al. Abdominal obesity is associated with impaired cognitive function in euthymic bipolar individuals. *World J Biol Psychiatry.* 2015;2975:1-12.
49. Hubenak J, Tuma I, Bazant J. Association of arterial hypertension and cognitive impairment in euthymic bipolar disorder. *Neuro Endocrinol Lett.* 2015;36:294-300.
50. Naiberg MR, Newton DF, Collins JE, Dickstein DP, Bowie CR, Goldstein BI. Elevated triglycerides are associated with decreased executive function among adolescents with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2016;134:241-8.
51. Silveira LE, Kozicky JM, Muralidharan K, et al. Neurocognitive functioning in overweight and obese patients with bipolar disorder: Data from the systematic treatment optimization program for early mania (STOP-EM). *Can J Psychiatry.* 2014;59:639-48.
52. Oskooilar N, Wilcox CS, Tong M-L, Grosz DE. Body mass index and response to antidepressants in depressed research subjects. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:1609-10.