



Artículo de revisión

Relaciones Fisiopatológicas Entre el Déficit Cognitivo en el Trastorno Afectivo Bipolar y el Síndrome Metabólico

Natalia Piedrahíta Palacio^{a,*}, Jenny García Valencia^b, Cristian David Vargas Upegüi^a
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 Académico en Epidemiología Clínica (GRAEPIC), Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de octubre de 2021

Aceptado el 27 de julio de 2022

On-line el 16 de noviembre de 2022

Palabras clave:

Trastorno bipolar

Síndrome metabólico

Disfunción cognitiva

R E S U M E N

Introducción y objetivos: El trastorno bipolar (TB) se ha relacionado con diversas disfunciones cognitivas y una alta prevalencia de síndrome metabólico (SM), el cual parece influir en el desempeño cognitivo de los pacientes con TB, por lo que se han generado diferentes hipótesis para tratar de explicar la relación fisiopatológica entre el déficit cognitivo en el TB y el SM. El objetivo es revisar la literatura en busca de las posibles explicaciones fisiopatológicas de la relación entre TB y SM y su efecto en el desempeño cognitivo de los pacientes con TB. **Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando las bases de datos MEDLINE, ClinicalKey, EMBASE, Literatura Latino-Americana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), APA PsycNet, Scopus y Scielo, y la librería electrónica Médica Panamericana; se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: “bipolar disorder”[MeSH Terms] OR “bipolar disorder”[All Fields] OR “mood disorders”[All Fields] AND “cognitive deficit”[MeSH Terms] OR “cognitive deficit”[All Fields] OR “cognitive dysfunction”[All Fields] OR “cognitive impairment”[All Fields] OR “cognitive decline”[All Fields] AND “metabolic syndrome” [MeSH Terms] OR “metabolic abnormalities”[All Fields] OR “metabolic effects”[All Fields] OR “obesity” [All Fields] OR “abdominal obesity” [All Fields] OR “overweight” [All Fields] OR “diabetes” [All Fields] OR “hypertension” [All Fields] AND “antipsychotics” [MeSH Terms] OR “antipsychotics”[All Fields] AND “antidepressants” [MeSH Terms] OR “antidepressants”[All Fields] AND “mood stabilizers” [MeSH Terms] OR “mood stabilizers”[All Fields] Filters: Free full text, Full text, from 2001-2022. Se seleccionaron en total 80 artículos en español y en inglés, de cualquier tipo de diseño. Todos los autores efectuaron la selección y la lectura.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: natalia.piedrahita@udea.edu.co (N. Piedrahíta Palacio).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2022.07.009>

0034-7450/© 2022 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Resultados y conclusiones: Las diversas hipótesis fisiopatológicas descritas (inflamatoria, endocrina, medicamentosa, ambiental y social) plantean que una serie de cambios macrocelulares y microcelulares se correlacionan en los pacientes con TB y SM con un efecto negativo en la cognición de los pacientes, tanto general como en dominios específicos, principalmente función ejecutiva, memoria, atención y habilidades perceptuales motoras. Deben continuarse los procesos de investigación que permitan explorar las diversas hipótesis que sustentan la relación entre TB, SM y cognición.

© 2022 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pathophysiological Relationships Between Cognitive Deficit in Bipolar Affective Disorder and Metabolic Syndrome

A B S T R A C T

Keywords:

Bipolar disorder
Metabolic syndrome
Cognitive dysfunction

Introduction and objectives: Bipolar disorder (BD) has been related to various cognitive dysfunctions as well as to a high prevalence of metabolic syndrome (MS), which seems to influence the cognitive performance of patients with BD. Therefore, different hypotheses have been generated to try to explain the pathophysiological relationship between cognitive deficit in BD and MS. The objective was to review the current literature regarding the possible pathophysiological explanation of the relationship between BD and MS and its effect on cognitive performance of patients with BD.

Methods: A bibliographic search was carried out using MEDLINE, ClinicalKey, EMBASE, Literatura Latino-Americana y del Caribe en Ciencias de la Salud [Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences] (LILACS), APA PsycNet, Scopus and Scielo databases, and the Pan-American Medical Electronic Library; using the following search terms: "bipolar disorder"[MeSH Terms] OR "bipolar disorder"[All Fields] OR "mood disorders"[All Fields] AND "cognitive deficit"[MeSH Terms] OR "cognitive deficit"[All Fields] OR "cognitive dysfunction"[All Fields] OR "cognitive impairment"[All Fields] OR "cognitive decline"[All Fields] AND "metabolic syndrome" [MeSH Terms] OR "metabolic abnormalities"[All Fields] OR "metabolic effects"[All Fields] OR "obesity" [All Fields] OR "abdominal obesity" [All Fields] OR "overweight" [All Fields] OR "diabetes" [All Fields] OR "hypertension" [All Fields] AND "antipsychotics" [MeSH Terms] OR "antipsychotics"[All Fields] AND "antidepressants" [MeSH Terms] OR "antidepressants"[All Fields] AND "mood stabilizers" [MeSH Terms] OR "mood stabilizers"[All Fields]. Filters: Free full text, Full text, from 2001-2022. A total of 80 articles in Spanish and English, of any type of design, were selected. Selection and reading were carried out by all the authors.

Results and conclusions: The various pathophysiological hypotheses proposed, inflammatory, endocrine, drug, environmental and social, suggest that a series of changes at the macro and microcellular level are correlated in patients with BD and MS with a negative effect on cognition of patients both globally and in specific domains, mainly executive function, memory, attention, and perceptual motor skills. Research processes should be continued to explore the various hypotheses that support the relationship between BD, MS and cognition.

© 2022 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El trastorno bipolar (TB) es episódico, con un curso variable, recurrente y crónico, caracterizado por episodios alternos de manía o hipomanía y depresión, que afecta a más del 1% de la población mundial y se asocia con disminución de la expectativa de vida y aumento de las muertes prematuras en relación con suicidio y condiciones médicas crónicas como el síndrome metabólico (SM) y la enfermedad cardiovascular prematura¹⁻⁸.

El SM incluye un grupo de anomalías clínicas, bioquímicas y metabólicas como adiposidad central, resistencia a la insulina, hipertensión arterial y dislipemia, cuyo mecanismo fisiopatológico no se conoce completamente. Se diagnostica mediante los criterios de diversos grupos y asociaciones como la Federación Internacional de Diabetes (IDF), la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Grupo Europeo para el estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR)^{6,8-16}.

Estudios internacionales han mostrado una alta prevalencia de SM en pacientes con TB^{8-10,12,17-19}, con tasas entre el 16 y el 67%^{5,8,12,17}. Esta asociación entre TB y SM influye significativamente en la presentación clínica del trastorno —es más grave y difícil de tratar^{12,17,20-22}— y, al parecer, en el déficit cognitivo observado en estos pacientes y su pronóstico.

El déficit cognitivo es el deterioro de los procesos mentales relacionados con el pensamiento, el aprendizaje y la memoria; puede objetivarse mediante diferentes pruebas psicométricas que permiten calcular la capacidad de abstracción, asimilación y razonamiento lógico, así como medir el coeficiente intelectual y otras funciones corticales superiores como el lenguaje, la ejecución de órdenes, el reconocimiento de objetos y la construcción de figuras^{23,24}.

Los pacientes con TB cursan con diversos déficits cognitivos que suelen extenderse incluso a los periodos de remisión o de eutimia y se ven reflejadas en el rendimiento en las diferentes pruebas neuropsicológicas y en los puntajes de coeficiente intelectual. Estos déficits se han asociado con una peor calidad de vida, un deterioro del funcionamiento psicosocial, dificultades laborales y sociales y aumento de la mortalidad^{2,4,6,9,14,17-29}.

En los últimos años ha aumentado el interés por comprender por qué mecanismos ocurre la disfunción cognitiva en el TB³⁰; sin embargo, la relación entre el SM y la neurocognición en los pacientes con TB ha recibido escasa atención²⁵. Por ello, con este artículo nos proponemos exponer la literatura actual en busca de las posibles explicaciones fisiopatológicas de la relación entre TB y SM y su efecto en el desempeño cognitivo de los pacientes con TB.

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos MEDLINE, ClinicalKey, EMBASE, Literatura Latino-Americana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), APA PsycNet, Scopus y Scielo, y la librería electrónica Médica Panamericana, utilizando los siguientes términos: *bipolar disorder*, *bipolar affective disorder*, *mood disorder*, *mania*, *euthymia*, *metabolic syndrome*, *obesity*, *hypertension*, *diabetes*, *cognitive function*, *cognitive dysfunction*, *neurocognitive dysfunction*, *cognitive impairment* y *executive dysfunction* y los conectores AND y OR entre cada uno de los términos. Tras ello se revisaron de manera selectiva fuentes primarias de información como artículos científicos, libros, publicaciones, tesis y trabajos de grado. No se emplearon fuentes secundarias de información como compilaciones, resúmenes o memorias de conferencias de expertos. Solamente se revisaron artículos en español e inglés publicados en los últimos 20 años.

Alteraciones cognitivas en pacientes con trastorno bipolar

El TB se ha catalogado en todo el mundo como una de las principales causas de discapacidad en relación con déficit cognitivo, el cual se observa desde antes de la primera manifestación de los síntomas y durante todas las fases del trastorno, incluida la eutimia^{12,31-36}. Si bien no todos los pacientes con TB sufren problemas cognitivos, aproximada-

mente un 40-60% de los pacientes sufren algún grado de déficit, el cual puede variar desde leve hasta grave, según el resultado en diversas pruebas neuropsicológicas³⁷. El déficit incluye alteraciones en la atención, la memoria, las habilidades verbales (capacidad para aprender, ordenar, relacionar y razonar la información mediante el lenguaje hablado) y las funciones ejecutivas (actividades mentales de planificación, organización y regulación de una tarea, capacidad de hacer varias actividades a la vez y de ajustar la atención con rapidez ante los diversos estímulos)^{12,25,32-34,38-41}.

Durante la fase de manía son más notables los déficits cognitivos; cuanto más grave la manía, peor la puntuación de los dominios⁴². La atención es uno de los más afectados, seguida por las alteraciones en tareas de formación de conceptos y de función ejecutiva^{13,35,43,44}. En la fase depresiva se evidencia un pobre desempeño en tareas de toma de decisiones, estrategias para resolver problemas y formación de conceptos y disminución de la sensibilidad para detectar estímulos, la velocidad de reacción y la memoria de trabajo^{13,35,44-46}.

Durante la eutimia se observa disminución en la atención y la respuesta verbal y psicomotora, fallas en la memoria y disfunción ejecutiva^{13,20,26,44,45}. Se ha descrito que estos déficits persisten en los periodos de remisión y, aunque suelen permanecer a un nivel subsindrómico, pueden llegar a ser clínicamente importantes en un 5-35% de los pacientes^{34,40,42,47,48}. Sin embargo, se necesitan más estudios de seguimiento, tanto a corto como a largo plazo, que permitan evaluar la trayectoria del déficit cognitivo de los pacientes con TB.

Alteraciones cognitivas en pacientes con trastorno bipolar y síndrome metabólico

En pacientes con TB y SM se ha observado peor desempeño neurocognitivo, tanto general como en dominios específicos, en comparación con aquellos sin SM^{8,18,20,21,25,26,49,50}. Un estudio reciente llevado a cabo en pacientes con TB encontró relación entre SM y disminución del desempeño en la función ejecutiva (d de Cohen = 0,52; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,16-0,90), la memoria (d = -0,57; IC95%, -0,92 a -0,22) y las habilidades perceptuales motoras (d = -0,39; IC95%, -0,76 a -0,03) después de ajustar por factores de confusión como la edad, el sexo, la escolaridad y el tratamiento psicofarmacológico⁵¹.

La evidencia actual indica que cada uno de los componentes del SM (adiposidad central, resistencia a la insulina, hipertensión arterial y dislipemia), tiene un efecto negativo en la cognición de los pacientes con TB^{8,25,52,53} (fig. 1). La obesidad es el más estudiado y se ha relacionado tanto con déficit cognitivo global como con alteración en la velocidad de procesamiento, la atención y la memoria^{8,20,25,33,49,50,53-56}. La resistencia a la insulina se ha asociado con disminución acelerada de la memoria y la velocidad de procesamiento y con puntajes más bajos en el *Mini-Mental State Examination* (MMSE)^{21,52,57}. La presión arterial alta se ha relacionado con peor desempeño en fluidez y memoria verbal, funciones ejecutivas y atención^{14,18,19}. La dislipemia, principalmente la distrigliceridemia, se ha asociado con alteración de la función ejecutiva en los pacientes con TB²⁵.

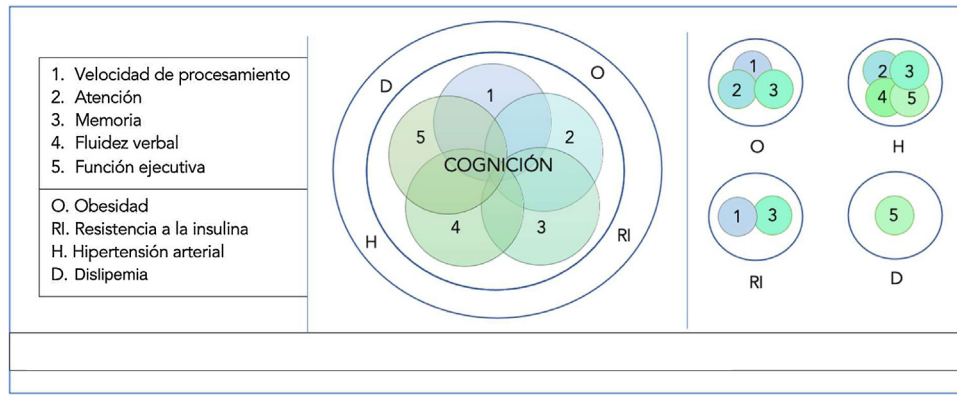


Figura 1 – Efecto de los componentes del síndrome metabólico en la cognición.

Hipótesis

Hipótesis endocrina

Varias anomalías neuroendocrinas se han asociado con el SM y su desarrollo en pacientes con TB, entre ellas la hiperactividad del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, la alteración del eje hipotalámico-pituitario-tiroideo, la desregulación del cortisol y la resistencia a los glucocorticoides. Cuando el eje hipotalámico-pituitario-adrenal se activa, además de producirse un aumento de las hormonas adrenocorticotropas, se genera un aumento de la producción y la liberación de cortisol, hormona contrarreguladora de la insulina que tiene un importante papel en el aumento de los lípidos circulantes, la redistribución y la acumulación de la grasa visceral en la región abdominal, la inhibición del uso periférico de la glucosa, la activación de la gluconeogénesis y el aumento de las concentraciones de adrenalina y noradrenalina^{8,16,43,46}.

Esta hipersecreción de cortisol se ha observado en todas las fases del TB (manía, depresión y eutimia), con el consecuente desarrollo de los cambios ya mencionados, que se han asociado, en primer lugar, con sobrepeso y obesidad abdominal, la cual a su vez se ha relacionado con atrofia de varias estructuras corticales y subcorticales, y de regiones frontales que median la función ejecutiva, el aprendizaje, la memoria y la toma de decisiones^{12,20,49,55,58}; en segundo lugar, se ha asociado con hiperglucemia, resistencia a la insulina, hiperlipemia e hipertensión vinculados con atrofia hipocámpal, reducción del tamaño de la amígdala, lesión neuronal, pérdida de tejido cerebral y alteraciones en la estructura, la composición y la función de los vasos sanguíneos cerebrales. Todo lo anterior, de manera individual y sinérgica, se ha asociado con disminución de la velocidad de procesamiento, disfunción ejecutiva, fluidez verbal más pobre y, por ende, disminución del desempeño cognitivo^{9,12,22,39,54,55,58-61}.

Se han hallado con frecuencia alteraciones en el eje hipotalámico-pituitario-tiroideo de los pacientes con TB, vinculadas con la aparición de síntomas depresivos o maníacos en las diferentes fases del trastorno y con menor respuesta al tratamiento y duración de la remisión. A su vez, las hormonas tiroideas se han relacionado con una variedad de cambios metabólicos en el organismo, tales como disfunción endotelial

vascular y dislipemia, que pudieran estar vinculados con el desarrollo de SM en los pacientes con TB⁶².

Hipótesis inflamatoria

Las anomalías en el sistema inmunitario son otra potencial explicación para la asociación entre TB, SM y déficit cognitivo. Estudios realizados en los últimos años han evaluado los marcadores de estrés oxidativo e inflamación tanto centrales como periféricos, y se ha demostrado que los cambios en la producción de citocinas proinflamatorias en las diferentes fases del TB (manía, depresión y eutimia)^{9,22,63,64} y una variación en la expresión de marcadores proinflamatorios como la proteína C reactiva, el factor de necrosis tumoral alfa y el interferón gamma pueden no solo interferir con la acción de la insulina en el metabolismo hepático de la glucosa y los lípidos, sino también contribuir a la resistencia a los glucocorticoides a través de efectos directos en la expresión y la función del receptor de glucocorticoides y a su vez con el desarrollo de SM y déficit cognitivo^{9,12,39,55,63}. A partir de estos resultados, se ha propuesto una correlación entre inflamación, SM y déficit cognitivo en los pacientes con TB; sin embargo, los resultados han sido poco concluyentes e incluso contradictorios en ocasiones^{63,64}.

En 2013 se realizó un estudio observacional de corte transversal con 41 pacientes con TB tipo I en las diferentes fases de la enfermedad y 11 sujetos de control, en los que se determinaron las concentraciones de 10 factores de inflamación periférica; se observaron una tendencia a la disminución de las concentraciones séricas de interleucina 2 y un aumento de la interleucina 4 en el grupo de pacientes en fase depresiva en comparación con los de manía, eutimia y control, pero sin diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de estas y las demás interleucinas ni del factor de necrosis tumoral⁶³. Otro estudio realizado ese mismo año describió deterioro en los dominios de memoria, lenguaje y atención en pacientes con TB que tenían mayor expresión de adipocinas y proteína C reactiva³⁹. Estos son marcadores inflamatorios involucrados en el estrés oxidativo, la alteración en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas, la resistencia a la insulina en músculo esquelético y tejido adiposo y la alteración de la secreción de insulina por las células beta del páncreas, con el consiguiente desarrollo de SM⁶⁵.

Hipótesis medicamentosa

Los efectos secundarios de los medicamentos psicotrópicos contribuyen al aumento de las tasas de SM en pacientes con TB, al inducir cambios en los receptores serotoninérgicos, adrenérgicos, dopaminérgicos e histaminérgicos en el centro hipotalámico del apetito; estos llevan al incremento de la ingesta calórica, con los consiguientes aumento de peso, sobreproducción de ApoB-100, hiperlipemia, resistencia a la insulina, diabetes y aumento de sustancias como la leptina, los ácidos grasos libres, la adiponeptina, el factor de necrosis tumoral alfa y la resistina ^{8,9,49,51,66-68}.

Los antidepresivos con efecto antihistaminérgico, como los tricíclicos y la mirtazapina, se han asociado con obesidad abdominal, reducción de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumento de la prevalencia de SM (PR=2,17; IC95%, 1,24-3,80; p=0,007)^{18,69}. El carbonato de litio y el ácido valproico están relacionados con una ganancia de peso significativa (del 13 y el 21% respectivamente) y con efectos en el metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina. Específicamente con el carbonato de litio, el fármaco eutimizante de primera elección en TB, se ha demostrado que lleva a un aumento de la absorción de glucosa por los adipocitos y a la estimulación del apetito en algunos pacientes²² y a efectos negativos leves en el aprendizaje verbal inmediato, la memoria y el rendimiento psicomotor de los pacientes con TB en fase de eutimia^{36,70-72}. Con el ácido valproico se ha encontrado alteración en el metabolismo de los ácidos grasos y déficit de memoria verbal^{70,71}. Con la carbamazepina y el topiramato se han descrito efectos negativos menos específicos en la cognición^{71,72}, mientras que con la lamotrigina no se han evidenciado efectos en la cognición o el desarrollo de SM^{72,73}.

Los antipsicóticos son una opción de tratamiento para los pacientes con TB, en monoterapia o en combinación con estabilizadores del ánimo, y son unos de los principales contribuyentes al aumento de peso, la hiperlipemia, la diabetes y el SM⁷⁴. La frecuencia de SM en pacientes en tratamiento con varios antipsicóticos es del 50% y en aquellos con uno solo, del 34,3% (p=0,015)⁶⁸. La clozapina y la olanzapina son los antipsicóticos más asociados con el desarrollo de SM, con incrementos de peso entre 4 y 10 kg tras su inicio, seguidos por la quetiapina y la risperidona, con incrementos entre 2 y 4 kg; sin embargo, en lo referente a la alteración de los lípidos y los carbohidratos, los hallazgos son variables^{51,66,74,75}. Si bien parece que en el curso temprano de la enfermedad los antipsicóticos mejoran la cognición contrarrestando los efectos perjudiciales de la enfermedad mental, a largo plazo, al aumentar su efecto en el metabolismo, su uso continuo podría tener un impacto negativo en las funciones cognitivas, especialmente cuando se administran dosis altas o en tratamientos combinados^{18,22,36,76}. Sin embargo, se necesitan más estudios a largo plazo para comprender mejor el impacto de los antipsicóticos en el funcionamiento neurocognitivo de los pacientes con TB^{41,72}.

Hipótesis ambiental y social

La exposición a un entorno temprano adverso, pobreza, aislamiento social, desnutrición y escasa educación, los cuales según estudios epidemiológicos presentan una alta

prevalencia en pacientes con TB, se ha asociado con una mayor susceptibilidad al desarrollo de SM⁵⁵. De igual manera, las experiencias traumáticas en la infancia y el antecedente de abuso físico, emocional o sexual se han relacionado no solo con el riesgo de alteraciones del estado del ánimo y desarrollo de TB, sino también con impacto negativo significativo en la salud metabólica y aumento del riesgo de obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y SM en la edad adulta, con el posterior desarrollo de enfermedad cardiovascular prematura y deterioro en la función cognitiva⁵⁵.

Los estilos de vida también se han relacionado con el aumento de peso y la obesidad en los pacientes con TB. Los malos hábitos de alimentación, con dietas hipercalóricas ricas en carbohidratos refinados y alimentos procesados, y la inactividad física son frecuentes en este grupo de pacientes, lo que a su vez contribuye a la alteración de los perfiles inflamatorios y el posterior desarrollo de SM, con sus consecuencias tanto en la salud cardiovascular como cognitivas^{39,51,55}.

El tabaquismo, un hábito común en los pacientes con TB con una frecuencia de consumo del 35,2 frente al 12,8% en la población general, se ha descrito como factor de riesgo de múltiples enfermedades y está relacionado con alteraciones en la función de la insulina, aumento del riesgo metabólico y peor rendimiento cognitivo⁵¹. Un estudio publicado en enero de 2015 y realizado con 363 pacientes con TB reportó peor rendimiento cognitivo en fumadores, con una asociación negativa entre paquetes/año y rendimiento cognitivo general³⁹.

El estrés crónico, uno de los más importantes desencadenantes conocidos de los episodios afectivos en los pacientes con TB, produce múltiples cambios adaptativos como parte de un mecanismo compensatorio. El peso de esta adaptación en el cuerpo se conoce como “carga alostática”, cuyo impacto se evidencia no solo en los diferentes sistemas corporales como el cardiovascular y el neuroendocrino —que afectan al metabolismo de la glucosa y los lípidos, con el consecuente desarrollo de obesidad, resistencia a la insulina, interrupción en la regulación lipídica y finalmente SM—, sino también en el cerebro, pues se producen cambios en el volumen cerebral y deterioro de la atención, la memoria y la función visuoespacial^{18,55,77,78}.

Discusión

Tanto el TB como el SM se han asociado con déficit cognitivo; por esto, en esta revisión se exponen los hallazgos relacionados con las posibles explicaciones fisiopatológicas de la relación entre TB y SM y su efecto en el desempeño cognitivo de los pacientes con TB, divididas en un grupo de 4 hipótesis: endocrina, inflamatoria, medicamentosa y ambiental y social. Con las hipótesis neuroendocrina e inflamatoria, se ve que la hiperactividad del eje hipotálamico-pituitario-adrenal, la desregulación del cortisol y la sobreproducción de citocinas proinflamatorias presentes en los pacientes con TB se asocian no solo con desarrollo de SM, sino también con déficit cognitivo. En la hipótesis medicamentosa se describe que el efecto de los psicofármacos en el metabolismo puede tener un impacto negativo en las funciones cognitivas. Y finalmente, desde la perspectiva ambiental y social, se plantea que los entornos adversos tempranos, el trauma, el estrés y los estilos

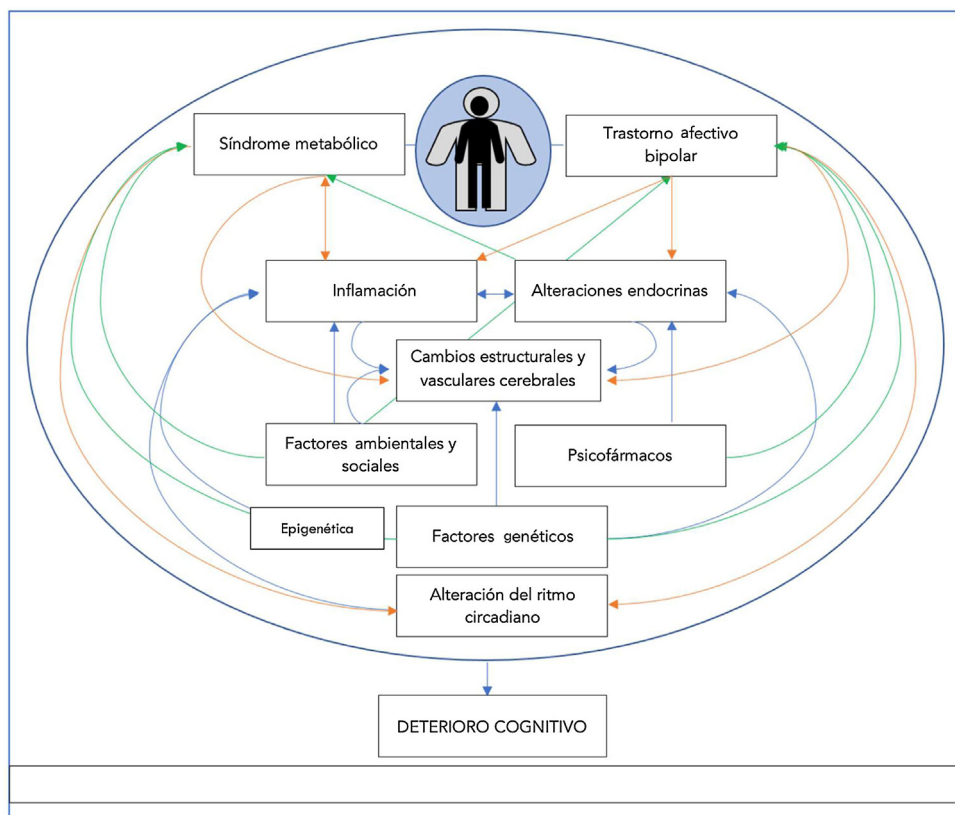


Figura 2 – Relaciones fisiopatológicas entre trastorno bipolar, síndrome metabólico y déficit cognitivo.

de vida poco saludables contribuyen al desarrollo de SM y, a su vez, a un menor rendimiento cognitivo.

Otras posibles hipótesis que se podría considerar y no se mencionan en el desarrollo del tema serían las alteraciones del sueño y la genética. Las alteraciones del ritmo circadiano se han considerado de gran importancia en el TB, incluso un marcador temprano de las crisis; además, la pérdida de sueño también es prevalente en la obesidad, la diabetes y el SM¹⁵. Entre los numerosos factores que influyen directamente en el rendimiento cognitivo se encuentra el sueño, indispensable en la consolidación y el procesamiento de la memoria⁷⁹; pese a esto, no está claro que la alteración del ciclo circadiano en una persona con TB y SM conlleve un mayor déficit cognitivo solo por el trastorno del sueño o se deba al factor sumatorio de las comorbilidades. De igual manera, dada la marcada poligenia y su interacción con factores medioambientales, implicada en las 3 afecciones (TB, SM y déficit cognitivo), que incluye genes que codifican canales iónicos, transportadores de neurotransmisores y componentes sinápticos⁸⁰, es difícil establecer un único factor genético como posible explicación para la relación fisiopatológica entre el déficit cognitivo en el TB y el SM.

Cuando analizamos estas hipótesis en conjunto, todas indican el desarrollo de una serie de cambios macrocelulares y microcelulares, los cuales a su vez se correlacionan en los pacientes con TB y SM con un efecto negativo en la cognición de los pacientes tanto general como de dominios específicos, principalmente función ejecutiva, memoria, atención y habilidades perceptuales motoras. Se podrían plantear entonces que, entre ellas, existe un posible factor sumatorio

y sinérgico, y parecería que la hipótesis de la “inflamación” hace un papel intermedio entre ellas, al potenciar los efectos independientes de cada una. Por ejemplo, la inflamación es una de las respuestas producidas por la alteración del cortisol y el eje hipotalámico-pituitario-adrenal, que hacen parte de la hipótesis endocrina, y uno de los mecanismos mediadores de los cambios estructurales y vasculares desencadenados también por los factores genéticos y ambientales y la epigenética (fig. 2). Por consiguiente, según lo revisado, nos atrevemos a decir que la hipótesis inflamatoria y los cambios dinámicos asociados son una de las más fuertes, pese a los hallazgos contradictorios en los estudios sobre esta.

Si bien se ha logrado obtener información de distintas fuentes que indicaban que la coexistencia de TB y SM afecta a la función cognitiva de estos pacientes, en esta revisión se ha encontrado como limitación el predominio de estudios de tipo transversal, con tamaños de muestras pequeños y múltiples formas de evaluación de las funciones cognitivas, lo que aumenta la heterogeneidad de los resultados. Por lo tanto, son necesarios nuevos y continuos procesos de investigación, de preferencia longitudinales, que permitan dilucidar y explicar los mecanismos comunes entre TB, SM y déficit cognitivo. Además, es necesario establecer qué factores son modificables, pues con una identificación temprana e intervención apropiada, se podría afectar de manera positiva al curso de la enfermedad y el progreso del déficit cognitivo. Esto se convertiría en un reto para los profesionales que diariamente interactuamos con esta población de pacientes, además de la reducción del número de crisis, el aumento del tiempo libre

de síntomas, la adecuada adherencia al tratamiento y el mantenimiento de un adecuado perfil metabólico.

Conclusiones

La coexistencia de TB y SM, al parecer, se ha asociado con diversas disfunciones cognitivas, debido a lo cual en los últimos años ha aumentado el interés por comprender los mecanismos fisiopatológicos por los que la concomitancia de ambas enfermedades en un mismo paciente afecta al desempeño cognitivo.

Todos los componentes del SM se han relacionado con un efecto negativo en la cognición de los pacientes tanto general como de dominios específicos, principalmente función ejecutiva, memoria, atención y habilidades perceptuales motoras.

Las diversas hipótesis fisiopatológicas planteadas: inflamatoria, endocrina, medicamentosa, ambiental y social plantean que una serie de cambios macrocelulares y microcelulares se correlacionan en los pacientes con TB y SM con el deterioro de diferentes dominios cognitivos.

Deben continuarse los procesos de investigación que permitan identificar mecanismos biológicos y fisiopatológicos compartidos que sustenten la relación entre TB, SM y cognición, los cuales a su vez permitan establecer nuevas opciones de tratamiento con miras a la prevención del déficit cognitivo.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Financiación

Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación, Colombia (código 11157757629. Contrato 781 de 2017).

BIBLIOGRAFÍA

- Anderson IM, Haddad PM, Scott J. Bipolar disorder. *BMJ*. 2012;345:1-10.
- Bobo WV. The Diagnosis and Management of Bipolar I and II Disorders: Clinical Practice Update. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:1532-51.
- Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;49:1087-206.
- Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4.
- Grover S, Mehra A, Chakravarty R, Jagota G, Sahoo S. Change in prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *Asian J Psychiatr* [Internet]. 2020;47:101876. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.101876>.
- Strakowski SM. *Bipolar Disorder*. New York: Oxford University Press; 2014:126.
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20:97-170.
- Dalkner N, Bengesser SA, Birner A, Fellendorf FT, Fleischmann E, Großschädl K, et al. Metabolic Syndrome Impairs Executive Function in Bipolar Disorder. *Front Neurosci*. 2021:15.
- de Almeida KM, Moreira CLRL, Lafer B. Metabolic Syndrome and Bipolar Disorder: What Should Psychiatrists Know? *CNS Neurosci Ther*. 2012;18:160-6.
- Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU, Mitchell AJ, De Herdt A, Sienaert P, et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: A meta-analysis of prevalence rates and moderators. *Am J Psychiatry*. 2013;170:265-74.
- Zafar U, Khaliq S, Ahmad HU, Manzoor S, Lone KP. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones*. 2018;17:299-313.
- Silarova B, Giltay EJ, Van Reedt Dortland A, Van Rossum EFC, Hoencamp E, Penninx BWJH, et al. Metabolic syndrome in patients with bipolar disorder: Comparison with major depressive disorder and non-psychiatric controls. *J Psychosom Res*. 2015;78:391-8.
- Fountoulakis KN. *Bipolar Disorder [Internet]. Mood Disorders: Clinical Management and Research Issues*. Berlin. Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-37216-2>.
- Guidelines MS. 2019 Clinical Practice Guideline. 2014:1-3.
- Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009;2:231-7.
- Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43:1-23.
- Kumar A, Narayanaswamy JC, Venkatasubramanian G, Raguram R, Grover S, Aswath M. Prevalence of metabolic syndrome and its clinical correlates among patients with bipolar disorder. *Asian J Psychiatr*. 2017;26:109-14.
- Salvi V, Hajek T. Brain-metabolic crossroads in severe mental disorders-focus on metabolic syndrome. *Front Psychiatry*. 2019;10:1-3.
- de Jong M, Belleflamme J, Dale C, Gard T, Gamel C, Mischoulon D, et al. Metabolic Syndrome in Dutch Patients With Bipolar Disorder. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2018:20.
- Lackner N, Bengesser SA, Birner A, Painold A, Fellendorf FT, Platzer M, et al. Abdominal obesity is associated with impaired cognitive function in euthymic bipolar individuals. *World J Biol Psychiatry*. 2016;17:535-46.
- Grevers E, Neuropsychology MT. The Effect of Body Mass Index on Cognitive Functioning in Euthymic Bipolar I Disorder. *Utrecht: Utrecht University*; 2013.
- López Jaramillo C, Castaño Mejía A, Henao Velásquez A, Restrepo Palacio TF, Osorio Zuluaga J. Síndrome metabólico y trastorno afectivo bipolar: una revisión de la literatura. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2013;42:283-91.
- Zuckerman H, Pan Z, Park C, Brietzke E, Musial N, Shariq AS, et al. Recognition and Treatment of Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry*. 2018:9.
- Capponi MR. *Psicopatología de la inteligencia*. En: *Psicopatología y semiología psiquiátrica*. Chile: Universidad Católica de Chile; p. 137-142.
- Bora E, McIntyre RS, Ozerdem A. Neurocognitive and neuroimaging correlates of obesity and components of metabolic syndrome in bipolar disorder: A systematic review. *Psychol Med*. 2019;49:738-49.
- Hubenak J, Tuma I, Bazant J. Association of arterial hypertension and cognitive impairment in euthymic bipolar disorder. *Neuroendocrinol Lett*. 2015;36:294-300.
- Akiskal H, Cetkovich-Bakmas M, García-Bonetto G, Strekilevich S, Vásquez G. *Trastornos bipolares: conceptos clínicos, neurobiológicos y terapéuticos*. 1.a ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2011.
- 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.
29. Díaz-Zuluaga AM, Vargas C, Duica K, Richard S, Palacio JD, Agudelo Berruecos Y, et al. Efecto de una intervención multimodal en el perfil psicológico de pacientes con Esquizofrenia y TAB tipo I: Estudio del Programa PRISMA. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2017;46:56-64.
 30. Sudhir Kumar CT, Frangou S. Clinical implications of cognitive function in bipolar disorder. *Ther Adv Chronic Dis*. 2010;1:85-93.
 31. Martínez-Aran A, Bonnin CM, Torrent C, Solé B, Torrey I, Jiménez E. Cognition and illness progression in bipolar disorder [Internet]. En: Kapczynski F, Vieta E, Magalhães PVS, Berk M, editores. *Neuroprogression and Staging in Bipolar Disorder*. Oxford: Oxford University Press; 2015.
 32. Lima IMM, Peckham AD, Johnson SL. Cognitive deficits in bipolar disorders: Implications for emotion. *Clin Psychol Rev*. 2018;59:126-36.
 33. Castaño Ramírez OM, Gómez Montoya SM, Lemos Buitrago R, Valderrama Sánchez A, Castro Navarro JC. Relación del funcionamiento cognitivo con variables clínicas en pacientes con trastorno bipolar tipo I. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2018;47:204-10.
 34. Bonnin CM, Martínez-Aran A, Sánchez-Moreno J, Torrent C, Franco C, Pacchiarotti I, et al. Trastorno bipolar, funciones cognitivas y eje hipotalámico- pituitario-tiroideo. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010;38:223-8.
 35. Benítez J, Másmela M, Valencia G, Acosta P, Duque O. Características neuropsicológicas del trastorno bipolar I. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2003;32:357-72.
 36. Solé B, Jiménez E. Antipsicóticos: Aspectos neurocognitivos. *Psiquiatr Biol*. 2015;22:29-35.
 37. Burdick KE, Goldberg TE, Cornblatt BA, Keefe RS, Gopin CB, Derosse P, et al. The MATRICS consensus cognitive battery in patients with bipolar I disorder. *Neuropsychopharmacol*. 2011;36:1587-92.
 38. Lolic M, Holtzman JN, Rago CM. VGH. Neuroprogresión y cognición en los trastornos bipolares: una revisión sistemática del rendimiento cognitivo en pacientes eutímicos. *VERTEX Rev Argentina Psiquiatr*. 2015;20:265-75.
 39. Depp CA, Dev S, Eyler LT. Bipolar Depression and Cognitive Impairment: Shared Mechanisms and New Treatment Avenues. *Psychiatr Clin North Am*. 2016;39:95-109.
 40. Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-Episode Bipolar Disorder: Comparison With First-Episode Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophr Bull*. 2015;41:1095-104.
 41. Chen W-Y, Liu H-C, Cheng Y-C, Li H, Huang C-C, Ding Y-W, et al. Effect of Pharmacological and Neurostimulation Interventions for Cognitive Domains in Patients with Bipolar Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Epidemiol*. 2021;13:1039-49.
 42. Solé B, Jiménez E, Torrent C, Reinares M, Del Mar Bonnin C, Torres I, et al. Cognitive impairment in bipolar disorder: Treatment and prevention strategies. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20:670-80.
 43. Rubinsztein JS, Sahakian BJ, O'Brien JT. Understanding and managing cognitive impairment in bipolar disorder in older people. *Br J Psych Adv*. 2019;25:150-6.
 44. Franco MC, Durán ET. Deficiencias mnésicas, ejecutivas y atencionales como endofenotipos neurocognitivos en el trastorno bipolar: Una revisión. *Salud Ment*. 2008;31:145-50.
 45. Romero E. Revisión de aspectos neurocognitivos del trastorno bipolar. *Subj y Procesos Cogn*. 2012;16:146-64.
 46. Scott J, Stanton B, Garland A, Ferrier IN. Cognitive vulnerability in patients with bipolar disorder. *Psychol Med*. 2000;30:467-72.
 47. Bagnati PM. Disfunción cognitiva en el Trastorno Bipolar?: mas allá del síntoma psiquiátrico. *Rev Argentina Neuropsicol*. 2004;2:26-32.
 48. Volkert J, Schiele MA, Kazmaier J, Glaser F, Zierhut KC, Kopf J, et al. Cognitive deficits in bipolar disorder: from acute episode to remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;266:225-37.
 49. 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.
 50. Depp CA, Strassnig M, Mausbach BT, Bowie CR, Wolyniec P, Thornquist MH, et al. Association of obesity and treated hypertension and diabetes with cognitive ability in bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord*. 2014;16:422-31.
 51. Restrepo Moreno S, García Valencia J, Vargas C, López-Jaramillo C. Cognitive performance in patients with bipolar disorder and metabolic syndrome. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2019;48:149-55.
 52. Siervo M, Harrison SL, Jagger C, Robinson L, Stephan BCM. Metabolic syndrome and longitudinal changes in cognitive function: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimer's Dis*. 2014;41:151-61.
 53. Cigliobianco M, Paoli RA, Caletti E, Mansur R, Zugno E, Prunas C, et al. Possible association between social cognition and metabolic dysfunctions in Bipolar Disorder and Schizophrenia: Preliminary results. *J Affect Disord*. 2019;246:828-35.
 54. Forte G, De Pascalis V, Favieri F, Casagrande M. Effects of Blood Pressure on Cognitive Performance: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2019;9:34.
 55. Mansur RB, Brietzke E, McIntyre RS. Is there a "metabolic-mood syndrome"? A review of the relationship between obesity and mood disorders. 2015;52:89-104.
 56. Mora E, Portella MJ, Martínez-Alonso M, Teres M, Forcada I, Vieta E, et al. The Impact of Obesity on Cognitive Functioning in Euthymic Bipolar Patients. *J Clin Psychiatry*. 2017;78:e924-32.
 57. Segura B, Jurado MA. [Metabolic syndrome and ageing: cognitive impairment and structural alterations of the central nervous system]. *Rev Neurol*. 2009;49:417-24.
 58. Alfaro FJ, Gavrieli A, Saade-Lemus P, Lioutas VA, Upadhyay J, Novak V. White matter microstructure and cognitive decline in metabolic syndrome: a review of diffusion tensor imaging. *Metabolism*. 2018;78:52-68.
 59. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet*. 2012;379:2291-9.
 60. Cervantes-Arriaga A, Calleja-Xastillo J. www.medigraphic.org.mx. 2009;25:386-92.
 61. Yates KF, Sweat V, Yau PL, Turchiano MM, Convit A. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: A selected review of the literature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:2060-7.
 62. 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.
 63. Palacio JD, Guzman S, Vargas C, Díaz-Zuluaga AM, López-Jaramillo C. Comparación de biomarcadores inflamatorios en pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I y sujetos controles. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2016;45:8-13.
 64. Hua MH, Chen MH, Hsu JW, Huang KL, Tsai SJ, Li CT, et al. Proinflammatory Cytokine Dysregulation and Cognitive Dysfunction Among Patients with Remitted Bipolar I and II Disorders. *J Affect Disord*. 2020;281:738-43.
 65. Fernández-Travieso JC. Síndrome Metabólico y Riesgo Cardiovascular. *Rev CENIC Ciencias Biológicas*. 2016;47:106-19.

66. Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: Literature review and clinical implications. *Drugs*. 2004;64:701-23.
67. García-Portilla MP, Sáiz PA, Bobes J. Aumento de peso y síndrome metabólico. *Psiquiatr Biol*. 2015;22:3-9.
68. Cortés Morales B. Síndrome metabólico y antipsicóticos de segunda generación. *Rev Asoc Esp Neuropsiquiatr*. 2011;31:303-20.
69. Salvi V, Barone-Adesi F, D'Ambrosio V, Albert U, Maina G. High H1-affinity antidepressants and risk of metabolic syndrome in bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233:49-56.
70. Senturk V, Goker C, Bilgic A, Olmez S, Tugcu H, Oncu B, et al. Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate. *Bipolar Disord*. 2007;9 Suppl 1:136-44.
71. MacQueen GM, Memedovich KA. Cognitive dysfunction in major depression and bipolar disorder: Assessment and treatment options. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;71:18-27.
72. Dias VV, Balanzá-Martinez V, Soeiro-de-Souza MG, Moreno RA, Figueira ML, Machado-Vieira R, et al. Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;126:315-31.
73. Corell CU, Carlson HE. Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:771-91.
74. Yumru M, Savas HA, Kurt E, Kaya MC, Selek S, Savas E, et al. Atypical antipsychotics related metabolic syndrome in bipolar patients. *J Affect Disord*. 2007;98:247-52.
75. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:64-77.
76. MacQueen G, Young T. Cognitive effects of atypical antipsychotics: focus on bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord*. 2003;5 Suppl 2:53-61.
77. Costa de Robert SC. Impacto de la carga alostática en el nivel cognitivo, la memoria y la masa del ventrículo izquierdo. *Rev Argentina Cardiol*. 2018;87:36-40.
78. Seeman TE, McEwen BS, Rowe JW, Singer BH. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. *Proc Natl Acad Sci*. 2001;98:4770-5.
79. Lira D, Custodio N. Los trastornos del sueño y su compleja relación con las funciones cognitivas. *Rev Neuropsiquiatr*. 2018;81:20.
80. Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, McQuillin A, Ripke S, Trubetskoy V, et al. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet*. 2019;51:793-803.