

Deterioro cognitivo en los pacientes bipolares: ¿mito, realidad o secundarismo farmacológico?

A. Martínez-Arán, C. Torrent, J. Sánchez-Moreno

Según Kraepelin, una de las diferencias principales entre la esquizofrenia y la psicosis maniaco-depresiva es que la primera implica un deterioro cognitivo y en cambio la segunda no. Generalmente el trastorno bipolar se ha asociado a una mejor evolución y un mejor pronóstico que la esquizofrenia. No obstante, una gran parte de pacientes bipolares presenta sintomatología subsindrómica persistente y muchos de ellos están sintomáticos más de la mitad de sus vidas a pesar de seguir tratamiento farmacológico (Judd y cols., 2003). Pero incluso aquellos pacientes que consiguen una remisión clínica tienen dificultades para alcanzar una remisión funcional, es decir, para recuperar el nivel de funcionamiento premórbido (Gitlin y cols., 1995; Tohen y cols., 2000). Asimismo, cada vez hay más evidencias de que los pacientes bipolares presentan disfunciones cognitivas no sólo asociadas a los episodios agudos de la enfermedad, sino también a los estados de eutimia. Existe todavía, sin embargo, cierta controversia respecto a qué funciones cognitivas están alteradas durante las fases activas y cuáles de estos déficit se mantienen durante los periodos de remisión (Ferrier y Thompson, 2002; Martínez-Arán y cols., 2000 [figura 5.1], 2004; en prensa; Chowdhury y cols., 2003; pendiente de aprobación).

En la última década se ha producido un interés creciente por el estudio de la función cognitiva en el trastorno bipolar, que se ha traducido en un incremento del número de publicaciones relacionadas sobre todo con el rendimiento cognitivo de estos pacientes

durante los periodos de eutimia, así como en población de alto riesgo para padecer la enfermedad, o bien en niños y adolescentes bipolares. Recientemente se ha planteado también la necesidad de aunar esfuerzos en investigación integrando hallazgos de neuroimagen, neuropsicología y genética para poder dar respuesta a preguntas complejas sobre marcadores de vulnerabilidad para el trastorno bipolar. Existen dudas sobre si los déficit cognitivos son previos al inicio de la enfermedad, lo que iría a favor de la hipótesis de alteraciones en el neurodesarrollo, o si bien es el propio impacto de la enfermedad lo que ejerce una influencia negativa en la cognición, lo cual apoyaría la hipótesis de un deterioro cognitivo.

La importancia de evaluar la función cognitiva en estos pacientes viene dada por el peso de las alteraciones cognitivas en el funcionamiento general del paciente. Probablemente durante mucho tiempo se ha considerado que un peor funcionamiento sociolaboral podría ser el resultado de los síntomas clínicos o subclínicos afectivos, mientras que se ha infravalorado el efecto de las disfunciones cognitivas. Por esta razón, examinaremos qué déficit son los que más frecuentemente aparecen durante los periodos activos del trastorno bipolar y cuáles de ellos parecen persistir en remisión. En segundo lugar, nos centraremos en aquellos factores que pueden influir negativamente en la función cognitiva de estos pacientes. Finalmente, señalaremos la necesidad de prestar atención no sólo a los síntomas afectivos, sino también a las quejas cognitivas

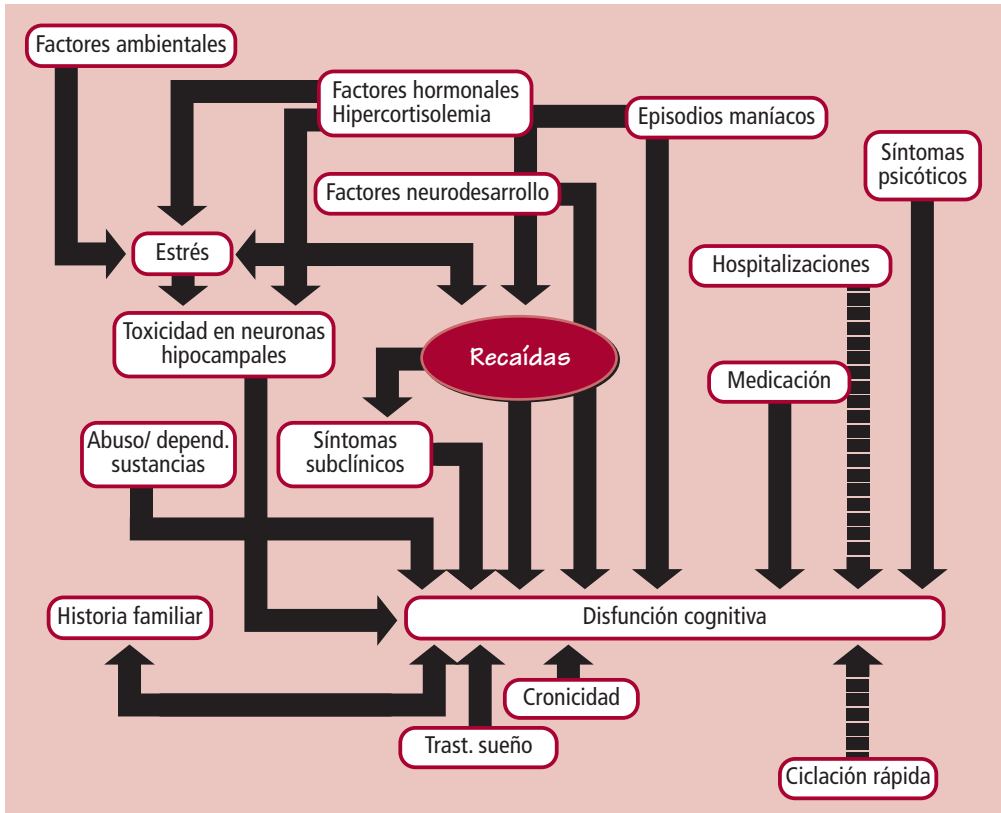


Figura 5.1.

que con frecuencia refiere un elevado porcentaje de pacientes bipolares, para plantearnos la relevancia de detectar objetivamente alteraciones cognitivas y tratar dichas dificultades de modo adecuado.

Funciones cognitivas en fase aguda y en remisión

Existen evidencias de que diversas áreas cognitivas están alteradas durante las fases agudas de la enfermedad, especialmente en aquellas tareas que evalúan atención, memoria, funciones ejecutivas y rapidez psicomotora (Basso y cols., 2002), mientras que el nivel intelectual global de los pacientes se mantiene generalmente preservado aunque pueden apreciarse ligeros cambios en función del estado tímico del paciente (Bearden

y cols., 2001; Martínez-Arán y cols., 2001; Quraishi y Frangou, 2002; pendiente de aprobación). Los diferentes hallazgos son en ocasiones contradictorios, ya que algunas veces no se diferencia entre depresión bipolar y unipolar. Por otra parte, hay que señalar que existen muy pocos estudios realizados con pacientes maníacos debido a la dificultad que comporta evaluarlos en este estado. A continuación realizaremos un breve repaso sobre qué áreas o dominios cognitivos podrían verse alterados durante los periodos activos y de remisión de la enfermedad.

Atención

La atención constituye la base para todos los procesos cognitivos, ya que su alteración implica dificultades en las funciones psicomotom-

toras, aprendizaje y memoria, así como en las funciones ejecutivas.

En relación con la atención sostenida, existe un cierto consenso respecto a su alteración en pacientes bipolares agudos. Diversos autores han advertido disfunciones en pacientes maniacos a través de tests de atención sostenida como el Continuous Performance Test (CPT) (Rosvold y cols., 1956) o tareas similares (Sax y cols., 1995; Liu y cols., 2002; Clark y cols., 2001). Sax y cols. (1995) observaron que los pacientes maniacos mostraban en el CPT una mayor impulsividad en sus respuestas, lo que implicaba más errores de comisión. El rendimiento en el CPT se relacionaba significativamente con el volumen prefrontal e hipocampal de los pacientes maniacos (Sax y cols., 1998). Por el contrario, los pacientes depresivos bipolares se caracterizaban por un exceso de errores de omisión en un test análogo al CPT (Brand y Jolles, 1987) y mostraban mayor nivel de disfunción que los pacientes unipolares. Existen tres estudios (Asarnaw y MacCrimmon, 1981; Docherty y cols., 1996; Addington y Addington, 1997) que compararon el rendimiento de pacientes bipolares relativamente estables con el de pacientes esquizofrénicos y controles a través del CPT o el Span of Apprehension Task (SPAN) (Asarnaw y cols., 1991). En estos tres estudios, los pacientes bipolares obtuvieron un rendimiento intermedio entre el de los pacientes esquizofrénicos y el de los controles sanos. No obstante, las diferencias entre bipolares y controles no fueron estadísticamente significativas, aunque los bipolares mostraron una tendencia a emitir menos respuestas correctas que los controles. En estudios más recientes, sin embargo, se han observado déficit persistentes en tareas de atención sostenida en pacientes bipolares eutímicos, siguiendo criterios más estrictos de eutimia (Wilder-Willis y cols., 2001; Clark y cols., 2002; Harmer y cols., 2002), lo que sugiere que este tipo de disfunciones podría constituir más un marcador de rasgo que de estado. Pese a ello, Robertson y cols. (2003) fue-

ron incapaces de demostrar alteraciones atencionales en pacientes bipolares tipo I, adolescentes eutímicos a los que se administró una extensa batería de tests que evaluaban la atención tras un periodo promedio de 3-4 años después del diagnóstico. A pesar de que estos pacientes tenían un funcionamiento general adecuado y que no se detectaron déficit objetivables, manifestaron quejas cognitivas subjetivas.

Respecto a la atención selectiva, se han advertido déficit en los periodos activos de la enfermedad. No obstante, en pacientes maniacos los resultados obtenidos en el subtest de Dígitos del WAIS (Wechsler, 1955) en tareas de escucha dicótica fueron similares a los de los controles sanos (Green y Walker, 1986). La atención selectiva se ha estudiado sobre todo en poblaciones de pacientes en estado depresivo, aunque no llega a estar claro si las disfunciones persisten en estado de remisión clínica y, en este sentido, los hallazgos son más contradictorios. En algunos trabajos se observa una mejoría en medidas atencionales tras la remisión de síntomas clínicos, lo que sugiere que la dificultad para centrar la atención puede ser un indicador sensible del estado clínico (Partiot y cols., 1994; Thomas y cols., 1997). No obstante, otros estudios sugieren que en pacientes deprimidos puede mantenerse un déficit en la atención selectiva a pesar de una clara mejoría clínica seis meses después del alta hospitalaria (Trichard y cols., 1995). En estudios realizados con pacientes bipolares eutímicos, como el de Van Gorp y cols. (1998), no se constataron déficit de atención selectiva en pacientes bipolares eutímicos. Los déficit hallados en otras medidas con un componente atencional como el test de trazos (Reitan y cols., 1958) se atribuyeron a alteraciones en la memoria de trabajo (Ferrier y cols., 1999). Investigaciones más recientes (Martínez-Arán y cols., 2004) siguen debatiendo si estas alteraciones constituyen un marcador de rasgo o de estado, puesto que comparando el rendimiento de pacientes bipolares en distintos estados clínicos (manía, de-

presión y eutimia) en el test de Stroop, las puntuaciones obtenidas por los pacientes fueron significativamente inferiores a las de los controles sanos independientemente del estado clínico.

Memoria

Los tests que más frecuentemente se han utilizado para la evaluación de la memoria verbal en el trastorno bipolar están relacionados con listas de palabras, como el California Verbal Learning Test (CVLT) (Delis y cols., 1987), el Auditory Verbal Learning Test (AVLT) (Rey y cols., 1964a) y el Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (Rey y cols., 1964b), así como subtests de la Wechsler Memory Scale en sus formas original (WMS) (Wechsler, 1945) o revisada (WMS-R) (Wechsler, 1987). Entre los tests de memoria no verbal se incluyen habitualmente subescalas de la WMS o WMS-R, la Cambridge Neuropsychological Test Battery (CANTAB) (Robbins y cols., 1994), así como la Rey-Osterrieth Complex Figure Task (ROCF) (Rey, 1941; Osterrieth, 1944), el Benton Visual Retention Test (Benton, 1974) y diversos tests de reconocimiento de caras.

Aunque los déficit de atención son probablemente más esperables en los pacientes maníacos debido al notable componente de distraibilidad asociado a estas fases, resultan más inesperados los déficit de aprendizaje y memoria (Clark y cols., 2001; Tavares y cols., 2003), que quizá se han asociado más frecuentemente a las fases depresivas de la enfermedad (Tavares y cols., 2003) y que, además, parecen persistir en los periodos de eutimia (Bearden y cols., 2001; Ferrier y Thompson, 2002; Quraishi y Frangou, 2002; Chowdhury y cols., 2003; pendiente de aprobación). No obstante, nuevamente los hallazgos en esta área son discrepantes. Las disfunciones mnésicas pueden ser sensibles a fluctuaciones subsindrómicas sutiles, sobre todo de tipo depresivo, ya que estas dificultades no serían detectables una vez se controlase el efecto de la sintomatología subclínica (Clark y cols., 2002). Sin embargo,

publicaciones recientes sobre ensayos en que se controla el efecto de la sintomatología afectiva subsindrómica señalan la presencia de alteraciones en la memoria verbal como posibles marcadores de rasgo o endofenotipos cognitivos (Cavanagh y cols., 2002; Martínez-Arán y cols., 2004; Balanzá-Martínez y cols., en prensa). El grupo de Cincinnati publicó recientemente que tanto el grupo de pacientes eutímicos como el de pacientes maníacos muestran dificultades para recordar la información en el California Verbal Learning Test (CVLT) pero sólo los maníacos presentan dificultades en la tarea de reconocimiento, por lo que las dificultades de codificación de información son más marcadas en estos pacientes, mientras que probablemente los bipolares eutímicos presentan más dificultades en la recuperación de información (Fleck y cols., 2003).

Son diversos los autores que encuentran evidencias de déficit en tareas de memoria declarativa verbal y visual en pacientes eutímicos junto con alteraciones en las funciones ejecutivas, de las que hablaremos a continuación (Zubieta y cols., 2001; El-Badri y cols., 2001). Progresivamente observamos un mayor consenso a partir de las aportaciones de investigaciones realizadas en los últimos años acerca de alteraciones de la memoria verbal en pacientes eutímicos, siguiendo criterios más restrictivos de eutimia (van Gorp y cols., 1998; Ferrier y cols., 1999; Martínez-Arán y cols., en prensa ; 2004), aunque por desgracia todavía no existen unos criterios consensuados. Por otra parte, algunos tests han demostrado mayor sensibilidad para detectar disfunciones mnésicas en el área verbal en estos pacientes como por ejemplo el CVLT comparado con otro tipo de instrumentos como la WMS (Goodwin y Jamison, 1990; Martínez-Arán y cols., 2000). En un estudio prospectivo longitudinal que comparaba el rendimiento neuropsicológico de pacientes unipolares, bipolares y esquizofrénicos tras un primer episodio con síntomas psicóticos, se observó un peor rendimiento en el grupo de esquizofrénicos

frente al de los dos grupos de pacientes afectivos utilizando las subescalas de memoria verbal de la WMS-R (Mojtabai y cols., 2000).

Respecto a la memoria visual, se halla alterada en las fases agudas de la enfermedad en algunos pacientes, y en especial en aquellos con antecedentes de psicosis (Coffman y cols., 1990) o en pacientes bipolares evaluados durante un primer episodio con síntomas psicóticos a través de las subescalas de memoria visual de la WMS (Albus y cols., 1996); estos pacientes obtuvieron resultados similares a los del grupo de pacientes esquizofrénicos. Sweeney y cols. (2000) observaron un peor rendimiento en tests de la CANTAB, sobre todo en tareas de memoria de trabajo espacial y memoria de reconocimiento, en pacientes maníacos en comparación con depresivos unipolares y controles sanos. Resultados similares ofrecieron otros estudios en los que se evaluaba a pacientes en estado maniaco a través de tareas semejantes (Murphy y cols., 1999). Goldberg y cols. (1993) hallaron un peor rendimiento en subtests de memoria visual de la WMS en esquizofrénicos frente a bipolares maníacos o deprimidos, pero el rendimiento era similar en ambos grupos en tests de reconocimiento de caras. De nuevo los hallazgos son más discrepantes cuando nos referimos a pacientes bipolares en remisión. Se han observado déficit persistentes en pacientes eutímicos mediante la WMS (Zubieta y cols., 2001) y la Delayed Matching to Sample Task (DMST) (Rubinsztein y cols., 2000). Otros estudios realizados con pacientes bipolares eutímicos no han hallado disfunciones cognitivas en el área de memoria visual (Van Gorp y cols., 1998; Sapin y cols., 1987). Ferrer y cols. (1999) constataron déficit en la ejecución del ROCFT en pacientes eutímicos; sin embargo, las dificultades desaparecían una vez se controló el efecto de la sintomatología subdepresiva.

Función ejecutiva

Las funciones ejecutivas implican capacidad

de planificación, abstracción y resolución de problemas, así como habilidad para filtrar estímulos relevantes y no atender a los irrelevantes, que actúan como distractores. Las tareas que evalúan la función ejecutiva requieren además flexibilidad para ajustar planes o estrategias, organizar o mejorar la ejecución en relación con los objetivos, dando prioridad a tareas o acciones en función de información nueva. Una vez más encontramos discrepancias entre autores. Mientras que algunos estudios, como el Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Heaton, 1981), señalan un peor rendimiento en tareas entre pacientes esquizofrénicos que entre bipolares maníacos (Goldberg y cols., 1993; Zihl y cols., 1998), otros trabajos apuntan un rendimiento similar en ambos grupos (Morice, 1990; Tabares-Seisdedos y cols., 2003). Los pacientes maníacos pueden mostrar dificultades para adaptarse a los cambios conceptuales, como puede observarse en el Trail Making Test (TMT-B) (Reitan, 1958). Si estas dificultades están relacionadas en parte con el tratamiento a largo plazo de estos pacientes o no, aún no está del todo claro, aunque un estudio reciente mostró que pacientes tratados con antipsicóticos convencionales obtenían peores resultados en el TMT-B que los tratados con risperidona (Reinares y cols., 2000). En pacientes bipolares eutímicos también se han observado alteraciones de las funciones ejecutivas, especialmente en el número de categorías completas y errores perseverativos (Van Gorp y cols., 1998). En otro estudio que comparaba esquizofrénicos crónicos y bipolares eutímicos, el perfil de rendimiento en tareas de función ejecutiva fue similar en ambos grupos excepto en el número de categorías, que fue significativamente inferior en el grupo de esquizofrénicos (Martínez-Arán y cols., 2002). En relación con tareas de fluidez verbal, en general se observan déficit en estado depresivo (Martínez-Arán y cols., 2002; en prensa), generalmente no se evidencian déficit durante las manías (Lebowitz y cols., 2001) y existen discrepancias en

cuanto a hallazgos en pacientes en remisión aunque suelen mejorar este tipo de alteraciones en eutimia (Martínez-Arán y cols., 2002; en prensa). Estas disfunciones parecen persistir, por tanto, al menos en un subgrupo de pacientes independientemente del estado clínico (Van Gorp y cols., 1998; Zubieta y cols., 2001; Zalla y cols., 2004; Martínez-Arán y cols., en prensa). Algunos investigadores han definido el déficit en tareas de función «frontal» como una alteración en el control ejecutivo de la *working memory* o memoria de trabajo (Ferrier y cols., 1999; Thompson y cols., 2001; Chowdhury y cols., 2003). Además, recientemente el grupo de Cincinnati ha señalado la presencia de disfunciones ejecutivas en adolescentes bipolares que no se explicaría por la presencia de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (Shear y cols., 2002).

Otras funciones cognitivas

MacQueen y cols. (2001) han identificado alteraciones del procesamiento visual en pacientes bipolares eutímicos a través de tareas de enmascaramiento retroactivo o *backward masking*. Por otra parte los pacientes bipolares suelen presentar dificultades en el procesamiento de información con contenido emocional (Murphy y Sahakian, 1999; Tavares y cols., 2003; Scott y Pope, 2003); por ejemplo, respecto al reconocimiento de expresiones faciales, incluso pacientes eutímicos demuestran dificultad, por lo que podría considerarse un déficit estable (Harmer y cols., 2002). Asimismo se han detectado dificultades en matemáticas en adolescentes bipolares tipo I eutímicos comparados con depresivos unipolares y controles sanos. Estos déficit no parecen estar relacionados con déficit globales de inteligencia no verbal o de funcionamiento ejecutivo, por lo que deberían formar parte de la evaluación y seguimiento de estos pacientes (Lagace y cols., 2003).

Factores que influyen en la función cognitiva

Existen diferentes factores que directa o indirectamente pueden influir en el funcionamiento cognitivo del trastorno bipolar.

Déficit en el neurodesarrollo

Probablemente algunos déficit cognitivos están presentes antes del inicio de la enfermedad, aunque existen escasos estudios realizados con poblaciones de alto riesgo para padecer el trastorno bipolar. No obstante, según los hallazgos disponibles hasta la fecha, la hipótesis del neurodesarrollo parece más plausible para la esquizofrenia que para el trastorno bipolar (Canon y cols., 2002). Las alteraciones que se han encontrado en familiares de primer grado de pacientes esquizofrénicos estaban relacionadas con *working memory* espacial y déficit de procesamiento de información visual, mientras que los familiares de pacientes bipolares presentaban déficit en el recuerdo verbal diferido o demorado (Keri y cols., 2001). Otras aportaciones a favor de este paradigma señalan que familiares de primer grado de pacientes bipolares muestran déficit mnésicos y de funcionamiento psicomotor (Sobczak y cols., 2002). Asimismo, se han hallado alteraciones leves de aprendizaje y memoria verbal en gemelos monocigóticos de pacientes bipolares (Gourovitch y cols., 1999). Zalla y cols. (2004) señalaron que tanto pacientes (esquizofrénicos y bipolares) como sus familiares de primer grado mostraban disfunciones ejecutivas en comparación con controles sanos. Estos argumentos implican la existencia de endofenotipos cognitivos como marcadores de rasgo de la enfermedad y, por tanto, como posibles marcadores biológicos en la psicopatología del trastorno bipolar. Probablemente estén implicados circuitos serotoninérgicos, especialmente en la velocidad del procesamiento de información, aprendizaje y memoria. Todavía nos hallamos en una etapa inicial para poder extraer

conclusiones; probablemente futuras investigaciones nos proporcionen mayor claridad sobre si el déficit es previo al inicio del trastorno bipolar, es consecuencia de la propia enfermedad o bien se trata del producto de la combinación de ambos.

Síntomas positivos y negativos

La presencia de síntomas psicóticos o de antecedentes de sintomatología psicótica parece tener un impacto negativo en el funcionamiento cognitivo de los pacientes bipolares (Albus y cols., 1996; Tohen y cols., 1990; 2000; Miklowitz y cols., 1992; Martínez-Arán y cols., 2004 [figura 5.1]; en prensa), aunque existe cierta controversia sobre su efecto y quizá podría estar más relacionado con el tratamiento antipsicótico que con los síntomas psicóticos (Donaldson y cols., 2003). Albus y cols. (1996) estudiaron primeros episodios con y sin síntomas psicóticos y observaron que aquellos pacientes que presentaban síntomas psicóticos, independientemente del diagnóstico (trastorno unipolar, trastorno bipolar o esquizofrenia), obtenían un peor rendimiento que los que no tenían síntomas psicóticos. Respecto a la sintomatología negativa, aunque puede estar presente también en los trastornos bipolares (Maziade y cols., 1995), no está claro si están relacionados con las disfunciones cognitivas en estos pacientes (Brébion y cols., 1997). Husted y cols. (1995) sugieren que el valor pronóstico de los síntomas negativos sería escaso. Estudios más recientes apuntan que pueden ser buenos factores pronóstico de peor funcionamiento psicosocial en pacientes esquizofrénicos, pero no en bipolares (Martínez-Arán y cols., 2002).

Síntomas subclínicos

Los pacientes bipolares están sintomáticos la mayor parte del tiempo a pesar de seguir tratamiento farmacológico (Fava y cols., 1999). La presencia de sintomatología subsindrómica puede influir en el nivel general de funcionamiento (Kessing, 1998; Fava y cols., 1999; Martínez-Arán y cols., 2002). Al-

gunos autores sugieren que es difícil evaluar los síntomas subclínicos (Ferrier y cols., 1999; Tomba y cols., 2001) y que probablemente escalas como la de Hamilton para síntomas depresivos o la de Young para los síntomas maníacos no sean los instrumentos más idóneos (Martínez-Arán y cols., pendiente de aprobación). Probablemente la sintomatología subsindrómica tenga un peso específico en el funcionamiento cognitivo (Martínez-Arán y cols., 2004), además de una influencia negativa en el funcionamiento psicosocial (Tohen y cols., 2000; Zubieta y cols., 2001; Cavanagh y cols., 2002; Altshuler y cols., 2002). Aunque los resultados todavía son preliminares, la presencia de sintomatología subdepresiva persistente parece estar asociada a mayores dificultades en la adaptación sociolaboral de los pacientes (Ferrier y cols., 1999; Altshuler y cols., 2002). Sin embargo, la dirección de la causalidad no está demasiado clara, ya que es posible que aquellos pacientes con más dificultades psicosociales también desarrollen más síntomas depresivos (Altshuler y cols., 2002). A pesar de las fluctuaciones subsindrómicas, los pacientes con déficit cognitivo presentan más dificultades en su funcionamiento social y laboral (Martínez-Arán y cols., en prensa).

Duración de la enfermedad y número de episodios

Los años de evolución de la enfermedad parece tener también un papel relevante en el funcionamiento cognitivo de estos pacientes, pese a las discrepancias entre los diferentes estudios. La cronicidad entendida como duración de la enfermedad se ha asociado a más déficit mnésicos, aunque también es posible que las disfunciones mnésicas sean un factor pronóstico de cronicidad (Donaldson y cols., 2003). Cada vez disponemos de mayores aportaciones sobre la relevancia de la cronicidad en la función cognitiva del trastorno bipolar (Van Gorp y cols., 1998; Clark y cols., 2002; Cavanagh y cols., 2002; Vieta y cols., 2002; Martínez-

Arán y cols., 2004).

El número de recaídas que presenta el paciente bipolar puede tener también una influencia negativa en su funcionamiento cognitivo (Kessing, 1998; McQueen y cols., 2001; El-Badri y cols., 2001; Cavanagh y cols., 2002; Clark y cols., 2002). Son diversos los autores que han encontrado correlaciones entre los déficit neuropsicológicos y un mayor número de episodios o una peor evolución de la enfermedad. Los episodios maníacos parecen estar asociados a déficit cognitivos (Van Gorp y cols., 1998; Zubieta y cols., 2001; Cavanagh y cols. 2002; Clark y cols., 2002; Martínez-Arán y cols., 2004) y pueden ejercer un efecto neurotóxico principalmente sobre el hipocampo y el córtex prefrontal, disminuyendo el número de receptores glucocorticoideos y comportando una mayor disfunción cognitiva (Altshuler y cols., 1993; Van Gorp y cols., 1998; Ferrier y Thompson, 2002).

Factores hormonales

La hipercortisolemia puede darse en las fases maníacas y depresivas del trastorno bipolar. Algunos estudios han sugerido que niveles elevados de cortisol pueden producir lesiones en el hipocampo, incluso tras la remisión del episodio agudo, que pueden comportar disfunciones sobre todo en la memoria declarativa. La atrofia y pérdida de las neuronas hipocámpales puede estar inducida por estrés. Uno de los mecanismos que contribuye en el impacto negativo del estrés es la regulación de factores neurotróficos como el BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) que es necesario para la supervivencia y funcionamiento de las neuronas. La reducción de manera sostenida de este factor contribuye al efecto neurotóxico del estrés en el cerebro. El estrés, tanto agudo como crónico, incide en una reducción de la neuroplasticidad cerebral (Manji y Duman, 2001).

Por otra parte, en pacientes medicados con litio y que presentan hipotiroidismo subclínico se ha observado un peor rendi-

miento en tareas de aprendizaje verbal y memoria que en pacientes sin alteraciones tiroideas (Prohaska y cols., 1996). Tremont y Stern (1997) obtuvieron resultados similares y observaron que los efectos secundarios mejoraron en los pacientes tratados con tiroxina y que la ejecución de las tareas neuropsicológicas se correlacionaba más con los niveles séricos de tirotropina que con los de litio.

Medicación

El efecto del tratamiento farmacológico resulta difícil de evaluar en pacientes bipolares, puesto que generalmente siguen tratamientos combinados y en dosis variables.

El litio puede tener un cierto efecto negativo sobre la memoria, la concentración y la velocidad del procesamiento de la información (Ananth y cols., 1987; Honig y cols., 1999). No obstante, en un estudio longitudinal, durante un periodo de seis años no se encontraron diferencias entre los pacientes que estaban recibiendo litio y los que no, mostrando ambos grupos un rendimiento neuropsicológico estable (Engelsmann y cols., 1988). Stip y cols. (2000) no detectaron efectos cognitivos destacables en controles sanos que recibieron litio, ni en atención ni en memoria explícita. Nuestro grupo tampoco ha hallado diferencias en el funcionamiento cognitivo entre pacientes tratados o no con litio (Martínez-Arán y cols., 2004). En cuanto a los anticonvulsivos, las investigaciones ofrecen pocas evidencias de alteraciones cognitivas (Goldberg y Burdick, 2001), aunque se han descrito déficit de concentración con valproato o carbamacepina (Thompson y Trimble, 1982).

Entre los nuevos antiepilépticos, oxcarbapentina, lamotrigina y gabapentina parecen mostrar un perfil cognitivo benigno en pacientes epilépticos (Brunbech y Sabers, 2003).

En relación con los antipsicóticos, el uso de antipsicóticos convencionales puede tener un efecto negativo en el funcionamiento motor a corto plazo, aunque puede pro-

ducirse un efecto beneficioso sobre la vigilancia y el procesamiento visual de la información a largo plazo. La mayoría de autores coinciden en que los antipsicóticos no mejoran la función cognitiva pero tampoco la empeoran y que incluso los efectos secundarios cognitivos estarían más relacionados con el uso de medicación anticolinérgica que con los antipsicóticos (Blyler y Gold, 2002). Sin embargo, debería estudiarse mejor su efecto en pacientes bipolares porque la mayoría de estudios se han realizado con pacientes esquizofrénicos (Donaldson y cols., 2003). Probablemente, la incorporación de nuevos antipsicóticos ayude a mejorar estas disfunciones cognitivas (Reinares y cols., 2000; Bilder y cols., 2002; Shi y cols., 2002). Con respecto a los antidepresivos, no existen evidencias claras de que empeoren la función cognitiva (Thompson, 1991; Casano y cols., 2002); hablaremos de ellos más adelante.

Finalmente, las benzodiacepinas, que se utilizan normalmente para tratar el insomnio y la ansiedad de estos pacientes, si se administran de manera prolongada pueden producir disfunciones mnésicas, atencionales y de rapidez motora (Hartman, 1995).

No obstante, las disfunciones cognitivas observadas en pacientes bipolares no pueden justificarse únicamente por la medicación y, por tanto, no podemos afirmar que sean exclusivamente producto de un secundarismo farmacológico. Las alteraciones cognitivas estarían en gran parte relacionadas con la propia enfermedad, pero para poder confirmarlo se necesitan estudios con pacientes no medicados (lo que en muchos casos resulta difícil y poco ético), o bien con familiares de primer grado. El efecto de un determinado fármaco sería más sencillo de evaluar en monoterapia, lo que también resulta complicado en este tipo de pacientes. Dedicaremos más atención a los aspectos farmacológicos en el apartado «Cómo mejorar las disfunciones cognitivas».

Otros factores

El abuso y dependencia de sustancias se ha asociado a un peor curso de la enfermedad y puede afectar a la función cognitiva. Van Gorp y cols. (1998) observaron que pacientes bipolares con dependencia de alcohol obtenían un rendimiento inferior en pruebas relacionadas con la función ejecutiva (WCST) y la memoria verbal (CVLT) que los bipolares sin dependencia y los controles sanos.

Otros factores que podrían estar relacionados con una mayor disfunción cognitiva son la ciclación rápida, aunque ha sido poco estudiada (Benabarre y cols., en prensa); el número de hospitalizaciones que se asociaría indirectamente a la gravedad del curso de la enfermedad (Denicoff y cols., 1999; Martínez-Arán y cols., 2004); los antecedentes familiares de trastornos afectivos o psicóticos (Donaldson y cols., 2003; Tabarés-Seisdedos y cols., 2003) y las alteraciones de sueño, que también pueden influir en la función mnésica (Cipolli y cols., 1995).

Cómo mejorar la función cognitiva

En cuanto al tratamiento farmacológico, el médico debería tener en cuenta la presencia de disfunciones cognitivas a fin de utilizar medicaciones con menos efectos cognitivos. Así pues, si un paciente se queja de dificultades cognitivas persistentes probablemente sea útil una evaluación objetiva cuyos resultados nos orienten de cara al tratamiento más adecuado. En el caso de los pacientes que estén recibiendo litio, se han de valorar ventajas e inconvenientes, sobre todo si se trata de un paciente con una buena respuesta a este estabilizador; ante todo se ha de descartar una disfunción tiroidea y en ese caso añadir tiroxina puede ser suficiente para mejorar el funcionamiento cognitivo en lugar de cambiar de eutimizante. Otras estrategias son disminuir la dosis de litio, siempre y cuando los niveles séricos alcancen niveles óptimos para evitar recaídas

(Hopkins y Gelenberg, 2000), o bien disminuir las dosis de otros psicofármacos concomitantes, incluyendo benzodiazepinas (MacQueen y Young, 2003) en caso de déficit cognitivos considerables e interferidores.

Por otra parte, los nuevos antipsicóticos pueden ser útiles sobre todo como tratamiento de mantenimiento en pacientes con más tendencia a recaídas en episodios maníacos. En este sentido, la olanzapina está demostrando ser eficaz para prevenir fases maníacas (Tohen y cols., 2002) y la risperidona parece mejorar la ejecución en algunas tareas de función ejecutiva (Reinares y cols., 2000). Son necesarios eutimizantes que establezcan desde la depresión, así como para tratar las fluctuaciones subsindrómicas que guardan cierta relación tanto con el funcionamiento cognitivo como con el psicosocial (Ketter y Calabrese, 2002).

Cabe señalar también que existe un interés creciente por el estudio de las propiedades neuroprotectoras del litio y del valproato, así como de los antidepresivos, que a largo plazo podrían facilitar la neurogénesis especialmente en el hipocampo, lo cual se traduciría en una mejoría respecto a la función cognitiva. Resulta atractivo investigar en esta línea, y sobre todo en el desarrollo de nuevos tratamientos de mantenimiento para los trastornos bipolares que incidan en la neurogénesis cerebral (Manji y Duman, 2001; MacQueen y Young, 2003).

Finalmente, las implicaciones clínicas que se derivan de los factores comentados en el apartado anterior son que una mayor cronicidad y un mayor número de episodios o síntomas subdepresivos residuales pueden influir negativamente en el funcionamiento cognitivo. Por tanto, desde el punto de vista terapéutico, sería útil combinar tratamiento farmacológico e intervenciones psicológicas. La psicoeducación aplicada a pacientes bipolares y a sus familiares está demostrando ser eficaz para prevenir recaídas (Colom y cols., 2003; Reinares y cols., en prensa), e indirectamente podría prevenir también disfunciones cognitivas (Martínez-

Arán y cols., 2004; en prensa), aunque debería analizarse mediante estudios longitudinales. El uso de intervenciones psicológicas que incluyan técnicas de autoinstrucciones, de resolución de problemas y otras estrategias para el afrontamiento de estrés también pueden actuar directamente mejorando síntomas subclínicos, disminuyendo la influencia negativa del estrés y previniendo recaídas e indirectamente mejorando la función cognitiva. La incorporación de estrategias de rehabilitación neuropsicológica probablemente también ayude a estos pacientes a mejorar alteraciones cognitivas y a reducir su impacto en el funcionamiento cotidiano (Martínez-Arán y cols., 2001; 2004; en prensa).

Conclusiones

Los pacientes bipolares pueden presentar disfunciones cognitivas persistentes, sobre todo en las áreas de memoria verbal y de atención sostenida, y al menos un subgrupo de pacientes también muestra alteraciones en las funciones ejecutivas. No obstante, a pesar de que los estudios cada vez son más rigurosos metodológicamente y de que cada vez existen más investigaciones en pacientes bipolares eutímicos, todavía no disponemos de un consenso respecto a los criterios de eutimia o a las baterías de tests más adecuadas para la exploración de estos pacientes. Tampoco se han realizado suficientes diseños longitudinales como para poder extraer conclusiones respecto a qué déficit persisten y cuáles no (Engelsmann y cols., 1988; Dhingra y cols., 1991; McGrath y cols., 1997; Balanzá-Martínez y cols., en prensa). Lo cierto es que las disfunciones cognitivas son una realidad, no un mito, y no son sólo producto de un secundarismo farmacológico. Algunas alteraciones cognitivas están relacionadas con un peor curso de la enfermedad y un peor funcionamiento social y laboral, por lo que es necesario un diagnóstico precoz y un tratamiento pro-

filáctico energético. En cualquier caso, como médicos es fundamental escuchar al paciente cuando manifieste quejas cognitivas, evaluar si existen disfunciones objetivables y buscar el tratamiento más adecuado. La psicoeducación puede ser útil para la detección de pródromos y la actuación eficaz ante una posible recaída, así como para mejorar el cumplimiento terapéutico, que en algunos pacientes podría verse alterado por problemas mnésicos. Los programas de rehabilitación neuropsicológica, a pesar de hallarse en una etapa inicial, ya han empezado a dar resultados positivos en pacientes esquizofrénicos, por lo que probablemente los pacientes bipolares también podrían beneficiarse de la adaptación y aplicación de técnicas de rehabilitación cognitiva para reducir los déficit cognitivos y mejorar su calidad de vida. El objetivo debe ser, en cualquier caso, la recuperación funcional. ■

Bibliografía

- Addington J, Addington D. Attentional vulnerability indicators in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 1997; 23: 197-204.
- Albus M, Hubmann W, Wahlheim C, Sobizack N, Franz V, Mohr F. Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94: 87-93.
- Altshuler LL. Bipolar disorder: are repeated episodes associated with neuroanatomic and cognitive changes? *Biol Psychiatry* 1993; 33: 563-565.
- Altshuler LL, Gitlin MJ, Mintz J, Leight KL, Frye MA. Subsyndromal depression is associated with functional impairment in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 807-811.
- Ananth J, Ghadirian AM, Engelsmann F. Lithium and memory: a review. *Can J Psychiatry* 1987; 32: 312-316.
- Asarnaw RF, MacCrimmon DJ. Span of apprehension deficits during the postpsychotic stages of schizophrenia. A replication and extension. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 1.006-1.011.
- Asarnaw RF, Granholm DJ, Cleghorn JM. Span of apprehension in schizophrenia. En: Steinhauer SR, Gruzeliel JH, Zubin J, ed. *Handbook of schizophrenia*. Vol. 5. Amsterdam: Elsevier, 1991; 335-370.
- Balanzá-Martínez V, Tabarés-Seisdedos R, Selva-Vera G, Martínez-Arán A y cols. Persistent cognitive dysfunctions in bipolar -I and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychother Psychosom* (en prensa).
- Basso MR, Lowery N, Neel J, Purdie R, Bornstein RA. Neuropsychological impairment among manic, depressed, and mixed-episode inpatients with bipolar disorder. *Neuropsychology* 2002; 16: 84-91.
- Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 2001; 3: 106-150.
- Benabarre A, Vieta E, Lomeña F. Neuroimagen en psiquiatría. Neuroimagen estructural y funcional en los trastornos afectivos. *Ars Médica* (Barcelona) 2003; 149-186.
- Benton AL. Revised Visual Retention Test. Nueva York: Psychological Corporation, 1974⁴.
- Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy J, Kunz M, Chakos M, Cooper TB, Horowitz TL, Lieberman JA. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1.018-1.028.
- Blyler C, Gold J. Cognitive effects of conventional antipsychotics: another look. En: Sharma T, Harvey P, eds. *Cognitive functioning schizophrenia –Impairments, importance and treatment strategies*. Oxford: Oxford University Press, 2002.
- Brand N, Jolles J. Information processing in depression and anxiety. *Psychol Med* 1987; 17: 145-153.
- Brébion G, Smith MJ, Amador X, Malaspina D, Gorman J. Clinical correlates of memory in schizophrenia: differential links between depression, positive and negative symptoms and two types of memory impairment. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1.538-1.615.
- Brunbech L, Sabers A. Effect of antiepileptic drugs on cognitive function in individuals with

- epilepsy: a comparative review of newer versus older agents. *Drugs* 2002; 62: 593-604.
- Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Taylor A, Murray RM, Poulton R. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 449-456.
 - Cassano GB, Puca F, Scapicchio PL, Trabucchi M. Paroxetine and fluoxetine effects on mood and cognitive functions in depressed nondemented elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 396-402.
 - Cavanagh JT, Van Beck M, Muir W, Blackwood DH. Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 320-326.
 - Chowdhury R, Ferrier IN, Thompson JM. Cognitive dysfunction in bipolar disorder. *Curr Opin Psychiatry* 2003; 16: 7-12.
 - Cipolli C. Symposium: Cognitive processes and sleep disturbances: Sleep, dreams and memory: an overview. *J Sleep Res* 1995; 4: 2-9.
 - Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1.605-1.611.
 - Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 313-319.
 - Coffman JA, Bornstein RA, Olson SC y cols. Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 1.188-1.196.
 - Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Torrent C, Comes M, Corbella B, Parramon G. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in remitted bipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 402-407.
 - Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober B. California Verbal Learning Test. Nueva York: Psychological Corporation, 1987.
 - Denicoff KD, Ali SO, Mirsky AF, Smith-Jackson EE, Leverich GS, Duncan CC, Connell EG, Post RM. Relationship between prior course of illness and neuropsychological functioning in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 1999; 56: 67-73.
 - Dhingra U, Rabins PV. Mania in the elderly: a 5-7 year follow-up. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 581-583.
 - Docherty NM, Hawkins KS, Hoffman RE, Quinlan DM, Rakfeldt J, Sledge WH. Working memory, attention and communication disturbances in schizophrenia. *J Abnorm Psychology* 1996; 105: 212-219.
 - Donaldson S, Goldstein LH, Landau S, Raymont V, Frangou S. The Maudsley Bipolar Disorder Project: the effect of medication, family history, and duration of illness on IQ and memory in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 86-93.
 - El-Badri SM, Ashton CH, Moore PB y cols. Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disorder* 2001; 3: 79-87.
 - Engelsmann F, Katz J, Ghadirian AM, Schachter D. Lithium and memory: a long-term follow-up study. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8: 207-212.
 - Fava GA. Subclinical symptoms in mood disorders: pathophysiological and therapeutic implications. *Psychol Med* 1999; 29: 47-61.
 - Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 246-251.
 - Ferrier IN, Thompson JM. Cognitive impairment in bipolar affective disorder: implications for the bipolar diathesis. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 293-295.
 - Fleck DE, Zimmerman ME, Getz GE, Corey KBm, Jak A, Lebowitz BK, Strakowski SM. Verbal memory in mania: effects of clinical state and task requirements. *Bipolar Disorder* 2003; 5: 375-380.
 - Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1.635-1.640.
 - Goldberg JF, Burdick KE. Cognitive side effects of anticonvulsants. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Supl 14: 27-33.
 - Goldberg TE, Gold JM, Greenberg R y cols. Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1.355-1.362.

- Golden CJ. Stroop Color and Word Test. Chicago: Stoelting, 1978.
- Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. Nueva York: Oxford University Press, 1990.
- Gourovitch ML, Fuller Torrey E, Gold JM, Randolph C, Weinberger DR, Goldberg TE. Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 639-646.
- Green M, Walker E. Attentional performance in positive and negative symptom schizophrenia. *J Nerv Ment Disease* 1986; 174: 208-213.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
- Harmer CJ, Clark L, Grayson L, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder is not a working memory impairment in disguise. *Neuropsychologia* 2002; 40: 1.586-1.590.
- Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test Manual. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources, Inc., 1981.
- Husted JA, Beiser M, Iacono WG. Negative symptoms in the course of first-episode affective psychosis. *Psychiatry Res* 1995; 56: 145-154.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, Solomon DA, Leon AC, Keller MB. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 261-269.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-276.
- Keri S, Kelemen O, Benedek G, Janka Z. Different trait markers for schizophrenia and bipolar disorder: a neurocognitive approach. *Psychol Med* 2001; 31: 915-922.
- Kessing LV. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol Med* 1998; 28: 1.027-1.038.
- Ketter TA, Calabrese JR. Stabilization of mood from below versus above baseline in bipolar disorder: a new nomenclature. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 146-151.
- Lagace DC, Kutcher SP, Robertson HA. Mathematics deficits in adolescents with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 100-104.
- Lebowitz BK, Shear PK, Steed MA, Strakowski SM. Verbal fluency in mania: relationship to number of manic episodes. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14: 177-182.
- Liu SK, Chiu CH, Chang CJ, Hwang TJ, Hwu HG, Chen WJ. Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 975-982.
- MacQueen G, Young T. Cognitive effects of atypical antipsychotics: focus on bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord* 2003; 5: 53-61.
- Manji HK, Duman RS. Impairment of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorders: implications for the development of novel therapeutics. *Psychopharmacol Bull* 2001; 35: 5-49.
- Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Gastó C, Salamero M. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother Psychosom* 2000; 69: 2-18.
- Martínez-Arán A, Goodwin GM, Vieta E. El mito de la ausencia de disfunciones cognitivas en el trastorno bipolar. En: Vieta E, ed. *Trastornos bipolares: avances clínicos y terapéuticos*. Madrid: Panamericana, 2001; 51-86.
- Martínez-Arán A, Penades R, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Salamero M, Gastó C. Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychother Psychosom* 2002; 71: 39-46.
- Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Torrent C, Goikolea JM, Corbella B, Sánchez-Moreno J, Salamero M. Neuropsychological performance in depressed and euthymic bipolar patients. *Neuropsychobiology* 2002; 46 Supl 1: 16-21.
- Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Comes M, Sánchez-Moreno J. Do cognitive complaints reflect objective cognitive impairment in euthymic bipolar patients? (Pendiente de aprobación)
- Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M. Cognitive function across with (hypo)manic, depressed and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 262-

- 270.
- Martínez-Arán A, Vieta E, Torrent C, Benabarre A, Sánchez-Moreno J, Colom F, Reinares M, Goikolea JM, Brugué E, Salamero M. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disorder* (en prensa).
 - MacQueen G, Young L, Galway T, Joffe R. Backward masking task performance in stable, euthymic outpatients with bipolar disorder. *Psychol Med* 2001; 31: 1.269-1.277.
 - Maziade M, Roy MA, Martínez M, Cliche D, Fournier JP, Garneau Y, Nicole L, Montgrain N, Dion C, Ponton AM. Negative, psychoticism and disorganized dimensions in patients with familial schizophrenia or bipolar disorder: continuity and discontinuity between the major psychoses. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1.458-1.463.
 - McGrath J, Scheldt S, Welham J, Clair A. Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. *Schizophr Res* 1997; 26: 127-137.
 - Miklowitz DJ. Longitudinal outcome and medication noncompliance among manic patients with and without mood-incongruent psychotic features. *J Nerv Ment Dis* 1992; 180: 703-711.
 - Morice R. Cognitive inflexibility and pre-frontal dysfunction in schizophrenia and mania. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 50-54.
 - Murphy FC, Sahakian BJ, Rubinsztein JS, Michael A y cols. Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychol Med* 1999; 29: 1.307-1.321.
 - Partiot A, Pierson A, Renault B, Widlöcher D, Jouvant R. Traitement automatique de l'information, système frontal et émoussement affectif. De la clinique dimensionnelle aux processus cognitifs vers une psychobiologie des tempéraments. *Encéphale* 1994; 20: 511-519.
 - Prohaska ML, Stern RA, Nevels CT, Mason GA. The relationship between thyroid status and neuropsychological performance in psychiatric outpatients maintained on lithium. *Neuropsych Neuropsychol Behav Neurol* 1996; 9: 30-34.
 - Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 2002; 72: 209-226.
 - Reinares M, Martínez-Arán A, Colom F, Benabarre A, Salamero M, Vieta E. Long-term effects of the treatment with risperidone versus conventional neuroleptics on the neuropsychological performance of euthymic bipolar patients. *Actas Esp Psiquiatría* 2000; 28: 231-238.
 - Reitan RM. Validity of the Trailmaking Test as an indication of organic brain damage. *Percept Motor Skills* 1958; 8: 271-276.
 - Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Arch Psychol* 1964a; 28: 286-340.
 - Rey A. L'examen clinique en psychologie. París: Press Universitaire de France, 1964b.
 - Robbins TW, James M, Owen AM, Sahakian BJ, McInnes L, Rabbitt P. Cambridge Neuropsychological Test Battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia* 1994; 5: 266-281.
 - Robertson HA, Kutcher SP, Lagace DC. No evidence of attentional deficits in stabilized bipolar youth relative to unipolar and control comparators. *Bipolar Disord* 2003; 5: 330-339.
 - Rubinsztein JS, Michael A, Paykel ES, Sahakian BJ. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol Med* 2000; 30: 1.025-1.036.
 - Sax KW, Strakowski SM, McElroy SL, Keck PE, West SA. Attention and formal thought disorder in mixed and pure mania. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 420-423.
 - Sax KJ, Strakowski SM, Keck PE, McElroy SL y cols. Symptom correlates of attentional improvement following hospitalization for a first episode of affective psychoses. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 784-786.
 - Scott J, Pope M. Cognitive style in individuals with bipolar disorders. *Psychol Medicine* 2003; 33: 1.081-1.088.
 - Shear PK, DelBello MP, Rosenberg KL, Strakowski SM. Parental reports of executive dysfunction in adolescents with bipolar disorder. *Child Neuropsychology* 2002; 8: 285-295.
 - Shi L, Wilson M, Namjoshi M, Baker R, Tohen M. Cognitive function associated with olanzapine in the treatment of acute mania: is cognitive improvement a marker of clinical improvement in manic symptoms? (resumen P.2, E.057) *Int J*

- Neuropsychopharmacol 2002; 5 Supl1.
- Sobczak S, Riedel WJ, Booij I, Aan Het Rot M, Deutz NE, Honig A. Cognition following acute tryptophan depletion: difference between first-degree relatives of bipolar disorder patients and matched healthy control volunteers. *Psychol Med* 2002; 32: 503-515.
 - Stip E, Dufresne J, Lussier I, Yatham L. A double-blind, placebo-controlled study of the effects of lithium on cognition in healthy subjects: mild and selective effects on learning. *J Affect Disord* 2000; 60: 147-157.
 - Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychological impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 674-685.
 - Tabares-Seisdedos R, Balanza-Martínez V, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, Leal-Cercos C, Gómez-Beneyto M. Specific executive/attentional deficits in patients with schizophrenia or bipolar disorder who have a positive family history of psychosis. *J Psychiatr Res* 2003; 37: 479-486.
 - Tavares JV, Drevets WC, Sahakian BJ. Cognition in mania and depression. *Psychol Med* 2003; 33: 959-967.
 - Thomas J, Raoux N, Everett J, Dantchev N, Widlocher D. Le déficit de l'attention sélective et son évolution au cours de la dépression. *Encéphale* 1997; 23: 108-112.
 - Thompson JM, Gray JM, Hughes JH y cols. A component analysis of working memory dysfunction in bipolar affective disorder (resumen). *Bipolar Disord* 2001; 3: 60.
 - Thompson PJ, Trimble MR. Anticonvulsant drugs and cognitive functions. *Epilepsia* 1982; 23: 531-544.
 - Thompson PJ. Antidepressants and memory: a review. *Hum Psychopharmacol: Clin & Exp* 1991; 6: 72-90.
 - Tohen M, Hennen J, Zarate CM Jr, Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL, Faedda GL, Suppes T, Gebre-Medhin P, Cohen BM. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 220-228.
 - Tohen M, Marneros A, Bowden C, Calabrese J, Greil W, Koukopoulos A, Belmaker H, Jacobs T, Robert MAS, Baker RW, Williamson D, Evans AR, Cassano G. Olanzapine versus lithium in relapse prevention in bipolar disorder: a randomized double-blind controlled 12-month clinical trial. *Bipolar Disord* 2002; 4: 135.
 - Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT. Outcome in mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 1.106-1.111.
 - Tomba E, Rafanelli C, Fava GA. Las implicaciones clínicas de los síntomas subclínicos del trastorno bipolar. En: Vieta E, ed. *Trastornos bipolares: avances clínicos y terapéuticos*. Madrid: Panamericana, 2001; 149-166.
 - Tremont G, Stern RA. Use of thyroid hormone to diminish the cognitive side effects of psychiatric treatment. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33: 273-280.
 - Trichard C, Martinot JL, Alagille M, Masure MC, Hardy P, Ginestet D, Feline A. Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed inpatients: a longitudinal neuropsychological study. *Psychol Med* 1995; 25: 79-85.
 - Van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 41-46.
 - Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A. Chronicity, milder forms, and cognitive impairment in bipolar disorder. En: Maj M, Akiskal HS, López-Ibor JJ, Sartorius N. *Bipolar Disorders. WPA Series Evidence and Experience in Psychiatry*, Wiley. Chichester. Nueva York: John Wiley and Sons, 2002; 182-184.
 - Wechsler D. A standarised memory scale for clinical use. *J Psychol* 1945; 19: 87-95.
 - Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale revised*. Cleveland. Ohio: The Psychological Corporation, 1955.
 - Wechsler D. *Wechsler Memory Scale-Revised*. Nueva York: Psychological Corp/ Harcourt Brace Jovanovich, 1987.
 - Wilder-Willis KE, Sax KW, Rosenberg HL y cols. Persistent attentional dysfunction in remitted bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001; 3: 58-62.
 - Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensibility. *Br J Psychiatry* 1978; 113: 429-435.
 - Zalla T, Joyce C, Szoke A, Schurhoff F, Pillon B, Ko-

- mano O, Pérez-Díaz F, Bellivier F, Alter C, Dubois B, Rouillon F, Houde O, Leboyer M. Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* 1 de enero de 2004; 121(3): 207-217.
- Zihl J, Grön G, Brunbauer A. Cognitive deficits in schizophrenia and affective disorders: evidence for a final common pathway disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97: 351-357.
 - Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2001; 102: 9-20

CASO CLÍNICO

Paciente de 34 años diagnosticada de trastorno bipolar tipo II que debutó a los 27 años con un episodio depresivo posparto tratado con antidepresivos y a los dos meses sufrió un viraje hacia una hipomanía. Se le prescribió carbonato de litio pero la paciente lo abandonó a los pocos meses de estabilizarse, lo que conllevó una nueva recaída en una fase depresiva que se prolongó durante diez meses. La paciente volvió a tomar litio y se añadieron inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) con escasa respuesta, hasta que finalmente respondió a inhibidores selectivos de recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN). Durante el último episodio la paciente empieza a expresar quejas cognitivas relacionadas con dificultades para concentrarse en la lectura, y además asegura que olvida fácilmente lo que otras personas le dicen. El cuadro depresivo va remitiendo progresivamente, pero la paciente sigue presentando sintomatología subsindrómica depresiva durante aproximadamente seis meses. Tras la remisión completa del episodio depresivo, se retira el tratamiento antidepresivo y se realiza una exploración neuropsicológica en la que se constatan déficit moderados de memoria verbal de fijación y evocación que persisten a pesar de hallarse eutímica y que interfieren en su vida cotidiana, especialmente en su rendimiento laboral. A los doce meses de tratamiento con litio se le detecta hipotiroidismo subclínico. ■