

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
"MANUEL VELASCO SUÁREZ"



**ALTERACIONES COGNOSCITIVAS EN PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR  
EUTÍMICOS**

INVESTIGADOR PRINCIPAL  
**Dra. Laura Zárate Garduño**

SERVICIO AL QUE PERTENECE  
**Neuropsiquiatría**

ASESORES

**Teórico: Dra. Ana Luisa Sosa Ortiz**  
**Metodológico: Dr. Lino Palacios Cruz**

**Unidad de Cognición y Conducta**  
**Clínica de Adolescencia INPRF**

COAUTORES:

**Dr. Ricardo Colín Piana**  
**Dr. Jesús Ramírez Bermúdez**  
**Psic. Margarita González González**  
**Psic. David Hernández Bonilla**

**Enseñanza**  
**Investigación Clínica**  
**Unidad de Cognición y Conducta**  
**Unidad de Cognición y Conducta**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*Dedico este trabajo a mi abuela  
Cándida Blas Aguilar  
QEPD*

## INDICE

I.	Introducción .....	3
II.	Antecedentes .....	12
III.	Resumen .....	15
IV.	Objetivos e Hipótesis .....	16
V.	Método .....	17
VI.	Resultados .....	22
VII.	Discusión .....	29
VIII.	Conclusiones .....	31
IX.	Referencias .....	32
X.	Apéndices .....	37

## I. INTRODUCCIÓN

### 1. Aspectos Clínicos del trastorno bipolar

El trastorno bipolar (TB) es uno de los síndromes más distintivos en la psiquiatría y se ha descrito en las numerosas culturas en el curso de historia. El único sello distintivo de la enfermedad es la manía. La manía es, de muchas maneras, el inverso de la depresión. Se caracteriza por un ánimo elevado o euforia, hiperactividad con una disminución en la necesidad de dormir, y un optimismo aumentado que normalmente llega al extremo de alterar severamente el juicio, y por tanto, la conducta del paciente. Las observaciones realizadas antes de que estuvieran disponibles tratamientos específicos, revelaron que, incluso después de un episodio maniaco largo, los pacientes se recuperaban llegando a un estado que se asemejaba o era idéntico a su personalidad antes de desarrollar la enfermedad<sup>7</sup>.

Se ha considerado con cierta exageración a la psicosis maniaco-depresiva –nombrada así por Kraepelin- como una entidad nueva. En realidad, ésta entidad había sido descrita desde la antigüedad por Alejandro de Tralles y Areteo de Capadocia quienes esclarecieron el vínculo entre la manía y la melancolía, reuniendo a estos dos trastornos en una misma afección a la que a lo largo de la historia se le han dado diversos nombres: psicosis intermitentes, periódicas, de doble forma, locura circular, etc<sup>72</sup>.

En 1913 Kraepelin resaltó la constancia de “rasgos fundamentales comunes” a los estados maniacos y/o depresivos los cuales “imprimen una marca característica a los diferentes tipos clínicos” en la frecuencia de “estados de transición que alternan en el mismo paciente, no solamente manía y melancolía, sino también estados de confusión profunda e incoherencia, ideas delirantes acentuadas y por último oscilaciones leves del humor”. La enfermedad evoluciona por “episodios” que se demarcan de manera más o menos clara los unos de los otros o del estado normal y “nunca conduce a un debilitamiento intelectual profundo”. Kraepelin distinguió cuatro grandes formas de la psicosis maniaco-depresiva: los estados maniacos, depresivos, fundamentales y mixtos. Esta última forma es una de sus contribuciones más originales<sup>71</sup>.

Al TB I se le conoce como trastorno bipolar clásico o trastorno bipolar con episodios maniacos completos. Afecta aproximadamente al 1% de la población mundial<sup>10</sup>. El inicio es indeterminado; sin embargo, lo más frecuente es que un primer episodio corresponda a un cuadro de manía severa aunque también puede iniciar con un cuadro de sintomatología mixta. Es menos frecuente que se inicie con un episodio depresivo. El TB II es mucho más común. Además, se ha descrito un llamado espectro del trastorno bipolar que incluye, además de los TB I y II, estados leves de hipomanía crónica y ciclotimia. Éste concepto cubre un amplio espectro que puede generar la sobre-inclusión de sujetos que en realidad solo cursen con problemas psicosociales<sup>7</sup>.

Por ser el mejor definido y más frecuente, nos ocuparemos del TB I basándonos en la definición de la 4ª edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV)<sup>2</sup> de la American Psychiatric Association.

La característica esencial del TB I es la de presentar un curso clínico caracterizado por uno o más episodios maníacos o episodios mixtos. Es frecuente que los sujetos también hayan presentado uno o más episodios depresivos mayores. Los episodios de trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias -debido a los efectos directos de un medicamento, tratamientos farmacológicos de la depresión, la exposición a un tóxico o a otras sustancias- o los trastornos del estado de ánimo debidos a enfermedad médica no se tienen en cuenta para establecer el diagnóstico de TB I. Además, los episodios no deben explicarse mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado. El TB I se subclasifica en el tercer dígito del código según se trate de un primer episodio (p. ej., episodio maníaco único) o de uno recidivante. La recidiva viene indicada por un cambio en la polaridad del episodio o por un intervalo entre los episodios de al menos 2 meses sin síntomas maníacos. Un cambio en la polaridad se define como un curso clínico en el que un episodio depresivo mayor evoluciona hasta un episodio maníaco o un episodio mixto, o en el que un episodio maníaco o un episodio mixto evolucionan hasta un episodio depresivo mayor. Por el contrario, un episodio hipomaniaco que evolucione hasta un episodio maníaco o un episodio mixto, o un episodio maníaco que evolucione hasta un episodio mixto (o viceversa), se considera que sólo es un episodio único. En los trastornos bipolares recidivantes la naturaleza de los episodios actuales (o del más reciente) puede ser especificada como sigue: episodio más reciente hipomaniaco, episodio más reciente maníaco, episodio más reciente mixto, episodio más reciente depresivo y episodio más reciente no especificado<sup>4</sup>.

**a) Manía:** La manía es el elemento fundamental para diagnosticar el TB I. Se caracteriza por un cambio rápido e intenso de la conducta habitual de una persona. Esta puede presentar una gran diversidad de síntomas en el campo afectivo y cognitivo además de tipo psicótico; los síntomas afectivos incluyen irritabilidad, euforia, depresión, inestabilidad afectiva y expansividad. Los síntomas cognoscitivos incluyen grandiosidad, fuga de ideas, dificultades para mantener la atención, pobre concentración y confusión. Los síntomas psicóticos incluyen delirios y alucinaciones cuyo contenido puede o no ser congruente con el afecto<sup>29</sup>.

Síntomas del Episodio Maníaco	
Tipo	Características
Síntomas Afectivos	Irritabilidad
	Euforia
	Depresión
	Inestabilidad Afectiva
	Expansividad
Síntomas Cognoscitivos	Fuga de Ideas
	Dificultades para mantener la atención
	Pobre concentración
	Confusión
Síntomas Psicóticos	Alucinaciones de cualquier tipo
	Delirios de cualquier tipo
	Grandiosidad
	Ideas Persecutorias
	Pasividad

Tomado de Díaz *et al* 2003

En términos generales, puede dividirse a la manía en 3 subtipos: 1) la manía eufórica (con expansividad y euforia), 2) la manía irritable (con agresividad y enojo), y 3) la manía catatónica (con inmovilidad o con agitación excesiva y sin propósito), observada muy ocasionalmente.

**b) Depresión bipolar:** La depresión que alterna con episodios maníacos (depresión bipolar) se caracteriza por síntomas similares a los de un episodio depresivo mayor, entre los que se incluyen un estado de ánimo triste la mayor parte del día, durante al menos dos semanas que se acompaña de 5 o más de los siguientes: sentimientos de desesperanza, pesimismo, minusvalía, indefensión, culpa, anhedonia, anergia, retardo o agitación psicomotora, irritabilidad, alteraciones en el patrón de sueño, cambios en el apetito que se reflejan en variaciones ponderales, pensamientos recurrentes de muerte, ideación que puede llegar al intento suicida y disminución en la capacidad para concentrarse o indecisión.

Un alto porcentaje de pacientes bipolares presentan episodios depresivos recurrentes y crónicos; estos conllevan un importante riesgo de suicidio. Existe una gran variabilidad en la frecuencia y alternancia de los episodios afectivos en el TB; algunos pacientes pueden tener un episodio maníaco durante la juventud y después de esto episodios depresivos frecuentes, otros pueden tener episodios alternos de manía y depresión en una base anual, y algunos otros pueden tener un episodio maníaco cada cinco años pero nunca haber tenido un episodio depresivo<sup>41</sup>.

**c) Ciclos Rápidos:** El curso con ciclos rápidos del TB involucra al menos cuatro episodios afectivos agudos en el transcurso de año; definición propuesta en 1974 por Dunner y Fieve, posteriormente incluida como una especificación del curso en el DSM-IV, agregándose que debían estar demarcados por al menos un periodo de dos meses entre episodios o un viraje a una polaridad distinta. Se ha observado una mayor severidad del TB cuando hay ciclos rápidos; comparados con pacientes con TB que no son cicladores rápidos, estos pacientes experimentan casi 8 veces más episodios depresivos y 9 veces más de episodios maníacos o hipomaniacos que son de mayor severidad si se evalúan con escalas como la de manía de Young o Montgomery-Åshberg de depresión. La prominencia de los síntomas depresivos en pacientes con ciclos rápidos se ha propuesto como un rasgo distintivo para esta entidad.

## 2. Aspectos genéticos del TB:

Los estudios en familias, gemelos y de adopción proveen evidencias firmes de una contribución genética al riesgo de desarrollar esta enfermedad. A pesar de las deficiencias metodológicas en algunos de estos estudios, se estima que el riesgo durante la vida de desarrollar este trastorno es de 40-70% en gemelos monocigóticos, 5-10% en familiares de primer grado y 0.5 -1.5% en población general.

Aproximadamente 50 por ciento de los pacientes diagnosticados con trastorno bipolar tienen una historia familiar positiva para el mismo, y en algunas familias, conocido como las familias múltiples, hay muchos miembros con la enfermedad en varias generaciones. Los estudios de gemelos sugieren que la concordancia para la enfermedad bipolar esté entre 40 por ciento y 80 por ciento en monocigotos y es más baja (10 a 20 por ciento) en los gemelos del dicigóticos, una diferencia que hace pensar en un componente genético, principalmente una herencia poligénica<sup>47,63</sup>.

El advenimiento de técnicas de genética molecular, abrió una nueva era en los estudios del trastorno bipolar. Se han buscado los marcadores de ADN a lo largo del genoma en genealogías grandes en que muchos miembros de una familia tienen la enfermedad y, con el uso de la prueba de desequilibrio de transmisión, en los pacientes con trastorno bipolar y sus padres. Los estudios de *linkage* han identificado marcadores que se han reproducido en más de un estudio particularmente en los cromosomas 18 y 22<sup>6</sup>; sin embargo, ningún solo locus se ha reproducido de forma consistente<sup>48</sup>. El progreso en la medicina genómica ofrece la esperanza de encontrar genes específicos que confieren un riesgo elevado para desarrollar la enfermedad bipolar<sup>56</sup>.

El consejo genético de familias con trastorno bipolar puede ser útil, pero es necesario que tal consejo esté basado en estudios moleculares y de la familia. Con base en los estudios familiares, el riesgo para trastorno bipolar en el hijo o hermano de una persona con la enfermedad es aproximadamente 10 por ciento. Tal información puede ser útil para planear la vida, aunque incluso un riesgo de 10 por ciento puede llevar a algunas parejas potenciales a pensar dos veces en continuar una relación<sup>6</sup>.

### **3. Discapacidad y costos generados por el TB**

En estudios epidemiológicos psiquiátricos en la población general y a nivel de atención primaria en países europeos se ha reportado que las enfermedades mentales representan una carga considerable para los sistemas de salud; en estas publicaciones se documenta una discapacidad significativa además de pérdida en la calidad de vida en pacientes tratados por servicios especializados en salud mental así como aquellos tratados a nivel primario y a nivel comunitario en quienes hay enfermedades mentales no tratadas. En todos estos estudios las personas con una o más enfermedades psiquiátricas reportaron mayores niveles de discapacidad comparados con personas sin enfermedades mentales. El Banco Mundial ha estimado que, a nivel global, las enfermedades mentales comunes representan al menos una quinta parte de todos los "disability adjusted life years" (DALYs) en individuos de 15-44 años de edad. La discapacidad asociada a las enfermedades mentales puede tener un gran impacto en el bienestar personal, relaciones sociales y productividad laboral, debido a la combinación del efecto que tienen la mayoría de los trastornos mentales en el cumplimiento de roles y la calidad de vida con la alta prevalencia y curso crónico y recurrente de la mayor parte de estas enfermedades.

Los trastornos psiquiátricos son onerosos tanto en costos generados directamente de la atención médica como en costos indirectos como los de la disminución en la productividad laboral generada por ausentismo y el deterioro a nivel laboral. El trastorno bipolar puede ser uno de los trastornos psiquiátricos más costosos; en los Estados U

nidos se ha calculado que en 1991 el gasto anual por este trastorno excedió los 45 200 millones de dólares. Se ha demostrado que el TB está asociado con grandes gastos a nivel de atención médica directa, excediendo los costos de personas con trastorno depresivo mayor y aquellos pacientes externos con condiciones médicas generales. En publicaciones acerca de los costos indirectos de enfermedades mentales, el TB figuró en primer lugar, seguido del trastorno depresivo mayor, que a su vez tiene un impacto económico ya bien establecido. Las personas con TB son capaces de trabajar pero con baja productividad. Utilizando datos de la encuesta nacional de comorbilidad de los EUA, Kessler y Frank encontraron que los trabajadores que reportaron la presencia de episodios maníacos o depresivos tenían un número significativamente mayor de jornadas de trabajo perdidas y recortes laborales comparados con los trabajadores que no tuvieron trastornos psiquiátricos.

#### 4. Aspectos Psicológicos

Sorprendentemente, en ningún estudio se ha identificado un rasgo de personalidad claro y específico en pacientes con trastorno bipolar. La intuición sugiere que puede tratarse de sujetos lábiles, inestables, o quizás buscadores de lo novedoso, incluso cuando no están maníacos o deprimidos. Sin embargo, hay evidencias pequeñas de características de personalidad específicas<sup>67</sup>; la evidencia sugiere que el primer episodio en el trastorno bipolar a menudo está asociado con estresores en la vida del paciente - el evento clásico puede ser una primera relación amorosa<sup>45</sup>. Empero la mayoría de los estudios están de acuerdo en que buena parte de los episodios maníacos subsecuentes no se relacionan con eventos externos en la vida del paciente.

#### 5. Aspectos Neurobiológicos

El descubrimiento que el litio, un ion simple, tenía un efecto considerable en lo que refiere a la estabilización de humor sugirió que un patrón biológico podría descubrirse fácilmente en la enfermedad maníaco-depresiva; un concepto que podría llevar a encontrar resultados biológicos importantes en otros trastornos mentales y en la conducta humana en general. No obstante, no se ha llegado, a la fecha, al descubrimiento de una prueba de diagnóstico biológica o la identificación de una anomalía del patofisiológica específica. En los primeros estudios realizados en esta área, se examinaron orina y líquido cefalorraquídeo en busca de anomalías en los metabolitos de los principales neurotransmisores monoaminérgicos, noradrenalina, serotonina, y dopamina. Los resultados son difíciles de reproducir y, si se reproducen, son secundarios a la hiperactividad típica de la manía y a la hipoactividad y pérdida de peso características de la depresión<sup>9</sup>.

En años recientes, se han desarrollado técnicas de análisis neuroquímicos *post mortem*, tales como los bancos de cerebros, que con métodos modernos, son capaces de obtener rápidamente el tejido del sistema nervioso central<sup>1</sup>; a pesar de la existencia de protocolos con consentimiento informado de pacientes que incluye el diagnóstico *antemortem* y excluyen a pacientes con enfermedades sistémicas severas, rara vez se puede obtener información sobre el estado mental de un paciente en el momento de muerte (si el paciente tenía depresión, manía, o eutimia). Es probable que los pacientes con enfermedad bipolar que fallecen a una edad avanzada tengan anomalías neuroquímicas secundarias a otras enfermedades del cerebro, incluso la enfermedad de Alzheimer, o a los efectos de tratamiento psicofarmacológico a largo plazo. Aquellos que mueren a una edad más joven, frecuentemente se han suicidado durante un periodo de estrés agudo que no estaba asociado con el diagnóstico específico. Quizás los resultados más específicos y replicables son aquellos de Rajkowska et al.<sup>73</sup>, que reportan una reducción en la densidad neuronal y glial en las regiones frontales en estudios *post mortem* de pacientes con TB.

Con la creciente sofisticación en técnicas de neuroimagen se ha logrado medir la anatomía y función del cerebro humano incursionando en el estudio del trastorno bipolar. Aunque la Tomografía Axial Computada (TAC) y la Imagen por Resonancia Magnética (IRM) se limitan a resultados estructurales, la IRM funcional y tomografía por emisión de positrones (PET) pueden proporcionar información sobre metabolismo y funcionamiento neuronal. La mayoría de los estudios de imagenología en el TB son pequeños, debido al costo y la dificultad que involucra estudiar a pacientes maníacos o deprimidos; a la fecha, la habilidad de reproducir los resultados

ha sido pobre<sup>31,69</sup>; un informe prometedor reportó una disminución en el volumen de sustancia gris y disminución de flujo sanguíneo en la corteza prefrontal de pacientes con TB, al compararse con personas sin esta enfermedad<sup>23</sup>. Se sabe que la corteza prefrontal está involucrada en las respuestas emocionales, y su neuroquímica se ve afectada por los psicofármacos. En la actualidad, ningún estudio de neuroimagen o neuroquímica puede proporcionar un marcador útil para familiares y/o de enfermos con sospecha de TB. En 2001, Moore y cols<sup>65</sup>, demostraron que la presencia de lesiones subcorticales profundas y periventriculares de sustancia blanca, identificadas por IRM estaban asociadas a un pronóstico pobre y mala respuesta al tratamiento farmacológico en estos pacientes.

## 6. Tratamiento farmacológico del TB

**a) Tratamiento de la Manía:** La manía aguda es un estado que exige tratamiento médico inmediato. Si un paciente maniaco no se trata rápidamente, él o ella puede involucrarse en actividades que llegan a poner en peligro las relaciones interpersonales, el empleo y posiblemente la vida. Existen numerosos tratamientos eficaces para la manía aguda. Los medicamentos antipsicóticos típicos (neurolépticos) son claramente eficaces en la manía aguda<sup>60</sup>; sin embargo, estas drogas no se recomiendan para la profilaxis a largo plazo debido al peligro de disquinesia tardía. En el paciente agudo, estos medicamentos tienen la ventaja de la vía parenteral, rápidamente disponible así como las formas orales de acción rápida para inhibición de la agitación psicomotoriz, lo que puede salvar la vida en el caso de un paciente violento o psicótico. Los antipsicóticos atípicos (que generan pocos o ningún efecto olateral) son eficaces en los pacientes con buena adherencia farmacológica y también producen menor riesgo de inducir depresión que los neurolépticos. Algunas presentaciones parenterales de antipsicóticos atípicos están ya disponibles<sup>58</sup>. Algunos efectos adversos a tener en consideración, incluyen ganancia de peso, alteraciones en los niveles de lípidos, y anomalías en la tolerancia a la glucosa<sup>59</sup>. Por lo tanto, se considera que un paciente que ha tenido una buena respuesta a un neuroléptico clásico, debe tratarse con la misma droga cuando hay recurrencia de un episodio maniaco<sup>58</sup>.

Los estudios de investigación clínica han demostrado que el carbonato de litio, el valproato y la carbamazepina son eficaces en el tratamiento de manía aguda, y han sido eficaces en la práctica clínica como monoterapia para los episodios ocasionales de manía leve en pacientes con buen apego farmacológico, sin embargo, se ha sugerido que estos fármacos trabajan muy despacio en la gran mayoría de pacientes con manía aguda<sup>39,58</sup>. El tratamiento generalmente debe comenzarse, entonces, con un antipsicótico atípico o un neuroléptico, al que se le sumará un estabilizador del afecto como el litio, valproato o carbamazepina en cuanto la adherencia a la terapia oral esté asegurada<sup>39</sup>.

**b) Tratamiento de la depresión bipolar:** La depresión bipolar, generalmente responde a los antidepresivos tricíclicos, a los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina, e inhibidores de monoaminoxidasa<sup>46</sup>. El tiempo de respuesta en un paciente con depresión bipolar es similar al visto en aquéllos con depresión unipolar, tres a seis semanas. Sin embargo, el tratamiento para la depresión bipolar debe llevarse a cabo sabiendo que los antidepresivos pueden inducir un viraje de la depresión a la manía. En un paciente con una historia de por lo menos un episodio de manía deberá evitarse lo más posible el tratamiento con antidepresivos, aun cuando de forma residual, persista con poca energía o ánimo bajo. Algunos estudios han sugerido que los antidepresivos relativamente nuevos como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y el bupropion inducen menos episodios de manía que los agentes más viejos en las personas con depresión bipolar<sup>55</sup>, pero a menudo, estos estudios se han restringido a pacientes

con episodios de manía leve (como en el TB II), y los datos no deben extrapolarse a todos los pacientes con enfermedad bipolar<sup>55</sup>.

**c) Estabilizadores del afecto y Profilaxis:** El litio es el estabilizador del estado de ánimo por excelencia<sup>15,29,39</sup>; se desarrolló cuando las regulaciones de la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) eran menos severas; actualmente, sólo pueden promoverse algunos nuevos agentes para tratar la manía dadas las normas más severas de prueba en los ensayos clínicos. Sin embargo, la vigencia de más de 50 años del litio en el mercado, éste ha mostrado tener eficacia antimaniaca, profiláctica, y una menor eficacia en la profilaxis de la depresión bipolar<sup>19,29,39,60</sup>. Este fármaco tiene un índice terapéutico estrecho, y los niveles séricos en pacientes que toman litio deben ser monitoreados. Efectos tóxicos severos y a veces la muerte pueden ocurrir cuando la excreción renal se ve afectada, incluso por cambios aparentemente mínimos como la administración de un diurético para el tratamiento de la hipertensión arterial. Se ha demostrado una insuficiencia renal progresiva después de décadas de uso del litio<sup>37</sup>, aunque algunos han cuestionado la especificidad de litio como el agente causal en estos casos<sup>64</sup>.

El litio tiene una miríada de efectos bioquímicos y biológicos, aunque muchos de ellos sólo ocurren en concentraciones tóxicas. Actualmente, se sabe que el litio inhibe la acumulación de adenosin-monofosfato cíclico (c-AMP)<sup>32</sup>, quizás al nivel proteínas G, que actúan para llevar señales entre los receptores y la adenilato ciclasa. El litio puede regular negativamente sistemas del segundos-mensajeros que son asociado con los receptores unidos a c-AMP. Además inhibe la actividad de la enzima monofosfatasa de inositol<sup>14</sup>, produciendo la depleción del inositol, un efecto que podría regular negativamente sistemas de segundos-mensajeros que se unen al ciclo del fosfatidilinositol. Aunque estas dos acciones potenciales de litio eran de interés en el pasado, ninguna ha llevado al desarrollo exitoso de nuevas drogas. Recientemente, se propuso que los mecanismos para la acción de litio incluyen la inhibición de la  $3\beta$  sintetasa cinasa de glicógeno (GSK- $3\beta$ )<sup>53</sup>, [80] la inhibición de la unión de serotonina (5-HT) a sus receptores (5-HT1B), los efectos en la captación y liberación del glutamato<sup>59</sup>, y un aumento en los niveles de la proteína neuroprotectora bcl-2<sup>59</sup>. El principio de la "navaja de Occam" sugeriría que solo uno de estos efectos bioquímicos es el mecanismo para el efecto del litio sobre el afecto. Llegar a la comprensión de cómo actúa el litio probablemente servirá como una base racional para el desarrollo de nuevos fármacos.

Otros estabilizadores del afecto diferentes al litio incluyen anticonvulsivos, que poseen numerosas acciones bioquímicas que involucran a los canales de sodio dependientes de voltaje, y al ácido gamma-aminobutírico<sup>18,20,30</sup>. El valproato comparte algunos efectos con el litio, por ejemplo, la inhibición de la GSK- $3\beta$  y el aumento en los niveles de bcl-2<sup>59</sup>. Recientemente, Williams et al; informaron que el litio, valproato, y carbamazepina tienen efectos comunes en conos de crecimiento de neuronal que son reversibles por el inositol; un hallazgo que apoya la hipótesis clásica de depleción de inositol<sup>14,32,33</sup>.

En los años ochenta, se demostró la utilidad del anticonvulsivo carbamazepina en el tratamiento de enfermedad bipolar, durante esta década, casi mitad las ventas de este fármaco fueron para el tratamiento de este trastorno. En aquellos años, surgieron muchos estudios con muestras pequeñas que informaron sobre la eficacia terapéutica de la carbamazepina como profiláctica contra la manía, depresión bipolar, y trastorno bipolar, en monoterapia pero a menudo aunada a otro tratamiento<sup>36,51</sup>. Esta literatura se ha reevaluado últimamente a la luz de las normas de la FDA respecto a la autorización de nuevos agentes anticonvulsivos para su uso en el tratamiento del trastorno bipolar, y los resultados han sido dudosos. Sin embargo, el clínico debe tomar en cuenta el uso relativamente largo y exitoso de este compuesto<sup>15,36,51</sup>.

Al igual que con la carbamazepina, los primeros estudios de valproato (ácido valproico), otro agente anticonvulsivo utilizado en el tratamiento de la enfermedad bipolar, se realizaron fuera de los Estados Unidos<sup>19</sup>. Estos estudios tempranos fueron criticados por los médicos estadounidenses por tener métodos de control inadecuados. Sin embargo, cuando una compañía farmacéutica americana, Abbott, llegó a un acuerdo con la FDA para patentar una nueva formulación de ácido valproico, se llevó a cabo un estudio controlado de gran potencia<sup>19</sup>, llevando a un compuesto provechoso, el divalproex. Aunque algunos consideran que el divalproex tiene una superioridad farmacológica dudosa sobre el ácido valproico, y a pesar de grandes campañas de publicidad y promoción de su uso, el litio controla todavía una gran porción del mercado en el tratamiento del trastorno bipolar, una situación que hace pensar en que el litio puede tener una eficacia mayor<sup>17,18,39</sup>. Un estudio reciente ha sugerido que la profilaxis con litio es mucho más eficaz que el valproato en la prevención de suicidio entre los pacientes con trastorno bipolar<sup>40</sup>.

El éxito de la carbamazepina y el valproato junto con el desarrollo de nuevos agentes antiepilépticos ha llevado al uso de estos fármacos en el trastorno bipolar. Los reportes de casos y estudios pequeños han sugerido que el topiramato es eficaz en la enfermedad bipolar, aunque un estudio patrocinado por Janssen Cilag no encuentra ninguna diferencia en la eficacia entre el topiramato y placebo, quizás porque las manías leves, inducidas por fármacos, comprendían una buena parte de pacientes en el grupo placebo<sup>15,82</sup>. La lamotrigina también ha demostrado tener un efecto positivo en la enfermedad bipolar, particularmente en la fase depresiva. Durante muchos años, los clínicos han considerado al litio, valproato, y carbamazepina como fármacos más efectivos en el control de la fase maníaca, más no depresiva, por lo que surge la necesidad de un fármaco para tratar la depresión bipolar. Un estudio grande, patrocinado por la casa farmacéutica productora de lamotrigina, sugirió que esta es más eficaz en la profilaxis de la depresión bipolar que litio o placebo<sup>15,17</sup>; sin embargo, el tamaño del efecto era pequeño, y existía la posibilidad de que un número grande de pacientes que no habían tenido una buena respuesta al litio se habían incluido en el estudio.

Las benzodiazepinas actúan en el receptor del complejo ácido gamma-aminobutírico-benzodiazepina, son eficaces en el status epiléptico, y pueden ser coadyuvantes útiles en el tratamiento de manía porque reducen la tensión y mejoran el sueño. Sin embargo, no parecen tener una verdadera eficacia antimaniaca<sup>60,64</sup>. La gabapentina no ha sido eficaz contra la manía en ensayos bien diseñados, a pesar de informes tempranos que hicieron pensar en semejante efecto<sup>59</sup>. Los fármacos que bloquean al receptor de Dopamina (neurolépticos) utilizados en la esquizofrenia también son terapéuticos en la manía aguda. Algunos estudios han reportado que estos compuestos son también eficaces en la profiláctica del trastorno bipolar, pero el riesgo de disquinesia tardía ha limitado su uso. Los antipsicóticos atípicos como la clozapina, olanzapina, risperidona, y ziprasidona son eficaces en al menos algunas fases del TB<sup>55</sup>. Los estudios futuros de profilaxis con antipsicóticos atípicos pueden llevar a una clasificación completamente nueva de los estabilizadores del afecto, en comparación con los agentes antipsicóticos.

Aunque el tratamiento con litio o un agente anticonvulsivo proporciona una profiláctica notable, incluso durante años en muchos pacientes con enfermedad bipolar, números grandes de pacientes se presentan a centros de referencia con episodios de manía y, más comúnmente, de depresión. La eficacia del tratamiento con polifarmacia, por ejemplo, litio más un anticonvulsivo, dos anticonvulsivos, litio más un antipsicótico atípico, y de vez en cuando el litio más un antidepresivo; se apoya por datos de investigación<sup>36</sup>.

Cuando un paciente tiene cuatro o más episodios afectivos en un año, se considera como un ciclador rápido; lo que dificulta su tratamiento<sup>22</sup>. Aunque algunos expertos han respaldado el tratamiento farmacológico específico, un estudio reciente controlado mostró que el valproato no era superior al litio en el tratamiento de estos pacientes. A pesar de los pocos estudios longitudinales, se ha observado que en algunos pacientes ocurre un periodo de unos años de ciclado rápido, y más tarde, una transición a un periodo de episodios menos frecuentes, y viceversa<sup>25</sup>

## II. ANTECEDENTES

### ***Trastorno Bipolar y Deterioro Cognoscitivo***

En 1896 Kraepelin propuso la separación de las psicosis en dos grupos distintos: la demencia precoz y la enfermedad maniaco depresiva<sup>62</sup>. La segunda caracterizada por un curso episódico y un pronóstico benigno representa la base para el concepto actual de trastorno bipolar<sup>4,7</sup>. La teoría de que los pacientes con trastorno bipolar tienen una recuperación completa interepisódica es ampliamente aceptada a pesar de la ausencia de investigaciones sistemáticas al respecto<sup>4</sup>; En estudios que evalúan el efecto a nivel psicosocial del TB se reporta que 30-60% de los individuos con este trastorno no recobran un funcionamiento total en dominios profesionales y sociales; con estos datos, surge la hipótesis de que este detrimento profesional y social pudiera ser la manifestación de un deterioro a nivel cognoscitivo.

La disfunción cognitiva ha sido descrita en pacientes con TB durante las fases maníaca y depresiva<sup>5,8</sup>, pero investigaciones más recientes han demostrado un deterioro neuropsicológico en pacientes bipolares eutímicos, lo que reta al concepto dicotómico de Kraepelin<sup>54</sup>. La naturaleza y génesis de tales deficiencias queda aún por dilucidar.

Los estudios de alteraciones cognitivas se realizaron inicialmente en pacientes que cursaban fases agudas del trastorno bipolar, demostrando disfunciones ejecutivas, déficit en memoria, atención, velocidad de procesamiento de la información, percepción visoespacial y velocidad psicomotora<sup>8,9,16,23,24,47,66</sup>. Posteriormente, se hizo manifiesto que estas deficiencias pueden ser crónicas, puesto que patrones similares de disfunción fueron encontrados durante la remisión de episodios afectivos agudos y cuando los pacientes entraron en periodos de eutimia<sup>5,9,21,22,34,35,75,81,85</sup>. En paralelo a estas alteraciones cognitivas, se han demostrado alteraciones funcionales y estructurales en lóbulos frontales y temporales, ganglios basales, hipocampo, amígdala, cerebelo, sustancia blanca subcortical y ventrículos en individuos con trastorno bipolar<sup>31,62,69</sup>. Una de las hipótesis más atractivas para esta disfunción es la disminución en el volumen de sustancia gris y disminución de flujo sanguíneo en la corteza prefrontal de pacientes con TB, al compararse con personas sin esta enfermedad<sup>23</sup>. Se sabe que la corteza prefrontal está involucrada en la regulación de respuestas emocionales, juicio, atención y funciones ejecutivas<sup>24</sup>.

En conjunto, estos hallazgos implican que las anomalías neuroconductuales son una característica estable del trastorno. Uno de los problemas cognitivos reportados con mayor consistencia es el deterioro de la memoria episódica. El aprendizaje y la memoria dependen de la habilidad para organizar la información al momento del aprendizaje. Estudios recientes<sup>24</sup> han demostrado deficiencias en la memoria verbal episódica en sujetos eutímicos con diagnóstico de TBI; se considera que estas deficiencias están mediadas por dificultades en la organización verbal durante el aprendizaje.

La valoración neuropsicológica de pacientes bipolares eutímicos, sugiere que tales deficiencias persisten durante la remisión aunque su evolución temporal no ha sido descrita. Estudios recientes muestran déficit selectivos en grupos de alto riesgo. Los correlatos anatómicos inferidos a través de estudios neuropsicológicos son consistentes con hallazgos de

neuroimagen y patología que han identificado alteraciones de la corteza prefrontal y disrupción de vías fronto-estriales en el trastorno bipolar<sup>16</sup>.

Algunos investigadores han conceptualizado el déficit en tareas “frontales” como un deterioro en el control ejecutivo de la memoria de trabajo <sup>23,34,35</sup>. Otros autores han rechazado tal hipótesis al demostrar alteraciones en pruebas de atención que no involucran a la memoria de trabajo. Estos autores consideran que las alteraciones en el mantenimiento de la atención son un rasgo característico del trastorno bipolar<sup>26</sup>.

Los estudios de casos y controles llevados a cabo recientemente por Cavanagh *et al*<sup>21</sup> y Clark *et al*<sup>23,24</sup> apoyan al acuerdo general creciente de un síndrome cognoscitivo persistente en los pacientes con trastorno bipolar. Ambos estudios reportan que pacientes verificados como eutímicos muestran un déficit neurocognoscitivo en tareas de aprendizaje verbal y memoria.

¿Existe una disfunción cognoscitiva en sujetos con trastorno bipolar durante los períodos de eutimia? Esta pregunta ha sido planteada por diferentes equipos de investigación.

Clark *et al* observaron, en una cohorte de pacientes bipolares eutímicos, la presencia de déficit persistentes en la memoria de trabajo espacial y otras funciones prefrontales, como la capacidad para cambiar de escenarios hipotéticos y el mantenimiento de la atención. Sin embargo, demostraron que estos déficit se observan únicamente en pacientes que permanecen con síntomas afectivos residuales, excepto en el caso de la atención sostenida, que se observó incluso en pacientes eutímicos totalmente libres de síntomas afectivos residuales<sup>24</sup>.

Cavanagh *et al*<sup>21</sup> informan que en pacientes bipolares eutímicos, la función ejecutiva prefrontal permanece relativamente intacta; estos autores no estudiaron la influencia de los síntomas afectivos residuales sobre el desempeño cognoscitivo.

En ambos estudios se encontró una correlación negativa entre el número de episodios maníacos y el aprendizaje verbal. Clark *et al* también encontraron que el desempeño en este dominio estaba inversamente relacionado al tiempo desde el primer episodio y el número de episodios depresivos. Estos índices mostraron relaciones significativas similares en la capacidad de mantener la atención.

Aunque ambos estudios sugieren que los déficit cognoscitivos empeoran con la severidad/progresión de la enfermedad. La variabilidad puede considerarse causada por la falta de control para los síntomas residuales en el estudio de Cavanagh *et al*, aunque debe notarse que los resultados de escalas afectivas son muy bajos en esa muestra.

RESUMEN DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS PARA DESCRIBIR ALTERACIONES COGNOSCITIVAS EN PACIENTES BIPOLARES EN FASES DE EUTIMIA

<u>Autor</u> <u>Año</u>	<u>n</u>	<u>instrumentos</u>	<u>conclusiones</u>
Ferrirer 1998	41TBI 20 controles	Digit Symbol, Letter Cancellation, Trail-Making Test, Digit Span, Visual Memory Span, Rey Auditory Verbal Learning Test, Rey-Osterrieth Complex Figure Test, FAS, Tower of London	Evidencia de alteraciones cognitivas específicas: aprendizaje de nueva información y en la recuperación de datos. Desempeño pobre en FAS, Trail Making B torres de Londres y dígitos inversos, sugerentes de alteraciones en la función ejecutiva
Van Gorp 1998	25 TBI, 12 con dependencia previa a alcohol	California Verbal Learning Test, Rey-Osterrieth Complex Figure, controlled oral word list generation (Controlled Oral	Déficit neurocognitivos persistentes en memoria y funciones ejecutivas, con un efecto negativo agregado de la dependencia al alcohol.

	y 13 sin dependencia previa 22 controles	Word Association Test, aka, FAS), Stroop Color and Word Test, Wisconsin Card Sorting Test	
Rubinsztein 2000	18 TBI	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery	Funciones ejecutivas relativamente intactas con alteración específica de la memoria de reconocimiento visoespacial
Bearden 2001		Revisión de la literatura	Disfunción relativa del hemisferio derecho evidenciada por deterioro en funciones visoespaciales, anomalías de la lateralización y manía secundaria a lesiones en sustancia blanca frontal y GB
Zubieta 2001	15 TBI 15 controles	Batería neuropsicológica	Deficiencias en aprendizaje verbal, funciones ejecutivas y coordinación motora
Berns 2002	13 TBII 14 controles	PET Tiempos de reacción seriales	Los sujetos con TBII no tuvieron una activación normal de circuitos de atención (parietal superior y área motora suplementaria) si no del sistema límbico
Clark 2002	16TBI	Batería Neuropsicológica	Déficit en memoria de trabajo espacial, en mantenimiento y dirección de la atención. Solo en segundo permaneció cuando se controló la variable de síntomas afectivos residuales
Cavanagh 2002		Batería Neuropsicológica	En pacientes bipolares eutímicos, la función ejecutiva prefrontal permanece relativamente intacta
Donaldson 2003	43	IRM, Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, National Adult Reading Test, Wechsler Memory Test III	Antipsicóticos= ↓ CI, memoria general, memoria de trabajo. Historia de trastorno afectivo en la familia= ↑ CI. Duración de la enfermedad asociación negativa con memoria general pero no asociado con CI o memoria de trabajo
Gildengers 2004	18 TBI y TBII 45 controles	MMSE Mattis Dementia Rating Scale Exacutive Interview	44% con MMSE 1 o más DE debajo de los sujetos control, 56% en el MDRS y 17% en la EI
Dekersbach 2004	25 TBI 25 controles	Rey-Osterrieth Complex Figure Test	Los problemas de memoria no-verbal en sujetos eutímicos con TBI están mediados por un uso pobre de estrategias durante la codificación pero no parecen reflejar deficiencias en la retención de la información no verbal.

## RESUMEN

**Introducción:** Frecuentemente se ha afirmado que los pacientes con trastorno bipolar tienen una funcionalidad y una cognición íntegras durante las fases asintomáticas de la enfermedad (eutimia); sin embargo, varios autores han encontrado diversas alteraciones en funciones ejecutivas, memoria, coordinación motora y procesos de atención.

**Objetivo:** Describir alteraciones neuropsicológicas en un grupo de pacientes con TBI, eutímicos y comparar estos resultados con los de un grupo de sujetos sin diagnóstico en el eje I, con características demográficas similares.

**Método:** En los sujetos de estudio se corroboró la eutimia por medio de la aplicación de las escalas de depresión de Hamilton y de manía de Young. En los controles se descartó la presencia de trastornos mentales en el eje I por medio de la aplicación del Mini Inventario Neuropsiquiátrico Internacional. Los sujetos de estudio fueron sometidos a una batería de pruebas neuropsicológicas Prueba Controlada de Asociación de Palabras (F-A-S Verbal Fluency, Test Controlled Word Association Test), Examen del Estado Neuroconductual COGNISTAT versión español, Figura Compleja de Rey-Osterreith, Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler (WAIS) y al familiar responsable del paciente o a la persona que conviviera con él se le aplicó el Cuestionario para el Informante de Deterioro Cognitivo en la Vejez (IQCODE). Se realizó estadística descriptiva; posteriormente se aplicaron pruebas de normalidad para variables cuantitativas (Kolmogorov-Smirnov). Posteriormente, procedimos al análisis comparativo entre el grupo de pacientes y el grupo de sujetos control, para determinar diferencias en el estado cognoscitivo. En el grupo de pacientes se hizo un sub-análisis para determinar si existe una correlación entre las variables clínicas (número de episodios, etcétera) y las variables del estado cognoscitivo (mediante coeficientes de correlación de Pearson o Spearman).

**Resultados:** El grupo de pacientes estuvo compuesto por 31 individuos, 14 varones y 17 mujeres, de 20 a 62 años de edad; en la escala de HAM-D y YMRS; obtuvo una media de 4.15 puntos y en la YMRS de 1.8 puntos, con rangos de 2 a 7 y 1 a 3 respectivamente. No hubo diferencias significativas entre los pacientes y controles con respecto a edad, escolaridad y género. En cuanto al desempeño en la batería neuropsicológica encontramos que el número total de palabras producidas en la prueba F-A-S de fluencia verbal, fue significativamente menor en los pacientes ( $p < 0.001$ ). En el COGNISTAT encontramos diferencias significativas en el nivel de orientación temporoespacial; el grado de atención resultó significativamente peor en algunos de nuestros pacientes; pero las diferencias más significativas entre el grupo de pacientes y el grupo control en los resultados del subtest de memoria en este mismo instrumento; incluso, las puntuaciones de algunos de ellos entran en el nivel de daño severo.

En cuanto al desempeño en la prueba de inteligencia (WAIS) encontramos que los coeficientes intelectuales (CI) totales, verbales y de ejecución fueron menores en el grupo de pacientes, con resultados estadísticamente significativos en la comparación entre grupos para las tres puntuaciones; resultando mayor la diferencia en la escala de ejecución.

**Conclusiones:** Se demostró la presencia de alteraciones cognoscitivas en sujetos con trastorno bipolar en fases de eutimia. Los pacientes se desempeñaron peor que los controles en

áreas de funciones ejecutivas, atención, memoria de trabajo y verbal. En el grupo de pacientes estas áreas se vieron aún más afectadas si existía consumo de antipsicóticos típicos al momento de la evaluación.

### III. OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE TRABAJO

**Objetivo Principal:** describir alteraciones neuropsicológicas en un grupo de pacientes con TBI, eutímicos y comparar estos resultados con los de un grupo de sujetos sin diagnóstico en el eje I, con características demográficas similares.

**Objetivos Secundarios:** identificar los dominios cognitivos afectados y determinar si existe una relación con variables clínicas y evolutivas de la enfermedad (p. ej. Tiempo total de la enfermedad, número y tipos de episodios afectivos, tratamientos farmacológicos, etc.).

Determinar cuales pruebas neuropsicológicas serán más sensibles para determinar la disfunción cognitiva en estos pacientes.

Inferir correlatos anatómicos y funcionales con los resultados de las pruebas neuropsicológicas.

**Hipótesis:** Los pacientes se verán afectados en áreas de funcionamiento ejecutivo, memoria y mantenimiento de la atención. Habrá una correlación entre deterioro cognoscitivo con un número mayor de episodios afectivos e ingesta de carbonato de litio, benzodiazepinas y antipsicóticos típicos.

## IV. MÉTODO

Se trata de un estudio observacional, transversal y analítico que comprende la administración de una batería de pruebas neuropsicológicas a dos grupos de sujetos; el primero compuesto por 31 sujetos atendidos en la consulta externa con diagnóstico clínico de trastorno bipolar tipo I, según criterios del DSM-IV<sup>4</sup> (Apéndice II); corroborado por la aplicación del Mini Inventario Neuropsiquiátrico Internacional (MINI)<sup>56,77,78</sup>. En el grupo control participaron voluntarios sanos, en quienes se descartó la presencia de trastornos mentales codificados en el eje I del sistema del DSM-IV<sup>4</sup>.

Mediante la administración de un cuestionario *ad hoc* (Apéndice I) se colectaron datos demográficos, características clínicas y evolutivas de los pacientes y del tratamiento farmacológico al momento de la evaluación.

### **Selección de Pacientes**

Se eligieron pacientes, de ambos sexos, de 26 a 62 años de edad, con escolaridad mínima de educación primaria concluida, con diagnóstico en el expediente de trastorno bipolar tipo I, de acuerdo con los criterios de la 4ª edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IV) y corroborado mediante la entrevista MINI, que aceptaron participar en el estudio; con ausencia de al menos cuatro meses de sintomatología afectiva o psicótica y una escala de Hamilton para depresión<sup>42</sup> con una puntuación igual o menor a 7 y de Young<sup>83</sup> para manía igual o menor a 3.

Se excluyeron sujetos con presencia de un episodio afectivo en el momento de la evaluación (depresivo, maníaco, mixto, hipomaniaco), aquellos que se negaron a proporcionar una carta de consentimiento informado, que tuvieran otros trastornos mentales del eje I (del sistema multiaxial de diagnóstico del DSM-IV), presencia de otras enfermedades médicas que impidiesen la evaluación o modificaran el estado cognoscitivo de los pacientes. Se eliminaron de la muestra, en fin, a los pacientes que no completaron todas las pruebas neuropsicológicas y aquellos que el día de la evaluación manifestaron sintomatología afectiva o psicótica.

### **Selección de Controles**

Se incluyeron sujetos, de ambos sexos, de 26 a 62 años de edad, con escolaridad mínima de educación primaria concluida, sin antecedentes de trastornos mentales, que aceptaron participar en el estudio.

Criterios de exclusión para controles: historia de un episodio afectivo (depresivo, maníaco, mixto, hipomaniaco) o criterios clínicos para el mismo en el momento de la evaluación, negativa para proporcionar una carta de consentimiento informado, presencia de trastornos mentales del eje I (DSM-IV), o de otras enfermedades médicas que impidan la evaluación o modificaran el estado cognoscitivo de los sujetos (por ejemplo endocrinopatías, epilepsia, historia de traumatismo craneoencefálico, etc.)

### **Determinación de Variables**

Variables demográficas: edad, sexo, escolaridad

Variables independientes: Diagnóstico de TB I, número de episodios afectivos (depresivos, maníacos, hipomaniacos, mixtos), duración total de la enfermedad, psicofármacos, TEC, número de internamientos.

En cuanto a los psicofármacos, no se tomó en cuenta la historia farmacológica de los sujetos dada la incapacidad de objetivar tales datos; por lo tanto, sólo se tomó en cuenta el tratamiento al momento de la evaluación, se registró el tiempo de tratamiento y la adherencia al mismo.

Variables dependientes: estado cognoscitivo; valorando los siguientes dominios – funciones ejecutivas, a través de la prueba F-A-S de fluencia verbal; orientación, atención, lenguaje, memoria, habilidades constructivas y razonamiento a través del COGNISTAT, Cociente intelectual total, de ejecución y verbal por medio de la prueba de inteligencia para adultos de Wechsler; organización perceptual y memoria visual por medio de la prueba de la figura compleja de Rey- Osterreith; memoria verbal con la lista de aprendizaje de palabras de Rey; y finalmente, la identificación de cambios cognoscitivos y funcionales a través del reporte del cuidador por medio de la aplicación del cuestionario para el informante de deterioro cognitivo en la vejez.

### **Pruebas aplicadas para la selección de pacientes y controles**

- Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D)<sup>42</sup>:

#### *Hamilton Depression Rating Scale*

La HAM-D fue diseñada para medir la severidad de síntomas depresivos en pacientes con una enfermedad depresiva primaria. La cuantificación de la severidad de los síntomas puede ser utilizada para: estimar la severidad de los síntomas antes del tratamiento, determinar el efecto del tratamiento en los síntomas y detectar una reaparición de los mismos (recaída o recurrencia). La escala HAM-D es ampliamente utilizada tanto en pacientes deprimidos como en otras poblaciones. Se aplica en forma de una lista que se califica de 0 a 4 ó de 0 a 2 puntos en cada ítem; inicialmente, esta escala tenía 21 ítems, de los cuales Hamilton sugirió no se contarán los últimos 4 por ocurrir infrecuentemente o por describir aspectos de la enfermedad en vez de la severidad.

La HAM-D fue diseñada para ser administrada por clínicos tales como médicos, psicólogos y trabajadores sociales con experiencia en trabajar con enfermos psiquiátricos.

- Escala de Manía de Young

#### *Young Mania Rating Scale (YMRS)<sup>83</sup>*

Publicada en 1978, cuando existían pocas escalas para valorar esta condición y muchas para estimar la depresión; la YMRS tiene el propósito de medir la severidad de síntomas maníacos, estimar el efecto del tratamiento y determinar una posible recurrencia o recaída. Los ítems fueron seleccionados en base a descripciones de los síntomas cardinales de la manía, pretendiendo reflejar desde las formas leves hasta las severas de la enfermedad. Fue desarrollada siguiendo el estilo de la HAM-D.

La YMRS consiste en una lista de verificación de 11 ítems que se puntúan de 0 a 4 o de 0 a 8. Siete reactivos se califican con puntuaciones que van de 0 a 4 y para mejorar esa calificación emplean descriptores de severidad. Cuatro ítems (irritabilidad, discurso, contenido del pensamiento así como conducta agresiva y disruptiva) se califican del 0 al 8 y también incluyen descripciones de severidad; estos reactivos se califican mediante puntajes mayores para compensar la pobre cooperación en pacientes severamente enfermos.

- Mini Inventario Neuropsiquiátrico Internacional  
MINI *Mini international Neuropsychiatric Interview*<sup>77,78</sup>

Utilizamos esta prueba en ambos grupos, en el de pacientes para corroborar el diagnóstico de Trastorno Bipolar I y descartar la presencia de otros trastornos mentales y en los controles para descartar la presencia de cualquier trastorno mental.

La MINI es una entrevista diagnóstica estructurada de breve duración que explora los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-IV y el CIE-10. Se han llevado a cabo estudios de validez y confiabilidad comparando la MINI con el SCID-P para el DSM-III-R y el CIDIO (una entrevista estructurada desarrollada por la Organización Mundial de la Salud para entrevistadores no clínicos para el CIE-10). Los resultados de estos estudios muestran que la MINI tiene un puntaje de validez y confiabilidad aceptablemente alto, pero puede ser administrado en un periodo de tiempo mucho más breve (promedio de  $18.7 \pm 11.6$  minutos, media de 15 minutos) que los instrumentos mencionados.

### **Batería de Pruebas Neuropsicológicas**

- Prueba Controlada de Asociación de Palabras  
F-A-S Verbal Fluency Test<sup>80</sup>

*Controlled Word Association Test*

Se trata de una prueba cuya principal finalidad es valorar funciones ejecutivas. Se le pide al sujeto que genere tantas palabras como le sea posible que empiecen con las letras F, A y S en tres intentos de 60" cada uno. La fluencia verbal es una medida sensible de las funciones ejecutivas, probablemente por que se requiere que el sujeto evaluado genere sus propias estrategias. Los pacientes con lesiones frontales izquierdas presentan déficit en esta prueba.

- Examen del Estado Neuroconductual  
COGNISTAT versión español<sup>42</sup>

*Neurobehavioral Cognitive Status Examination*

Se trata de una prueba cognoscitiva de rastreo, que evalúa las áreas de orientación, atención, lenguaje, memoria, habilidades constructivas y razonamiento; su aplicación requiere habitualmente de 30-40 minutos, a cargo de un clínico entrenado, lo cual representa una ventaja en comparación con baterías neuropsicológicas más elaboradas (por ejemplo, el Test de Barcelona), las cuales requieren más tiempo de evaluación y también un mayor nivel de escolaridad. El resultado lo proporciona en la forma de un perfil que permite establecer si existe o no una alteración cognoscitiva. La confiabilidad de la prueba ha sido evaluada en un estudio de 72 pacientes admitidos a un hospital psiquiátrico (Louge PE et al, 1993). La confiabilidad de tipo prueba-reprueba con un intervalo de una semana fue de  $k=0.69$ . No disponemos de datos acerca de la confiabilidad inter evaluador. Con respecto a los datos de validez, tres estudios han mostrado que pacientes con trastornos mentales secundarios a enfermedades neurológicas tienen un desempeño significativamente peor en el COGNISTAT que los pacientes con trastornos mentales primarios. La sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de trastornos secundarios en estos estudios, con un punto de corte igual a la falla en cualquiera de los subtests o con una calificación promedio = o menor a 13 fue de 72% a 83% y de 47% a 73%, respectivamente. Otro estudio encontró que la falla en al menos una subescala del COGNISTAT proporcionaba una sensibilidad del 93% y una especificidad del 56% para la detección de padecimientos neurológicos en sujetos no psiquiátricos menores de 65 años; sin embargo, su desempeño es mucho menor en sujetos mayores de 65 años. Otro estudio encontró una sensibilidad de 100% y una especificidad de 28% para distinguir entre trastornos neurológicos y

depresión. Varios estudios han mostrado que el COGNISTAT permite detectar deterioro cognoscitivo en pacientes con lesiones cerebrales. En un estudio, la prueba detectó deterioro en 28 sujetos de 30 (candidatos a neurocirugía), con lesiones demostradas por estudios de neuroimagen. Otro estudio mostró que los sujetos con enfermedad cerebrovascular del hemisferio izquierdo tenían peor rendimiento en las áreas de lenguaje, memoria verbal y razonamiento, con respecto a sujetos con trastornos psiquiátricos, y que los sujetos con lesiones del hemisferio derecho tenían peor rendimiento que los controles en las subescalas de denominación y habilidades constructivas. Existe también un estudio con pacientes con enfermedad de Alzheimer y demencia vascular en el cual las calificaciones en las subescalas de atención, lenguaje, memoria y razonamiento, se correlacionaron con deficiencias de la perfusión de regiones cerebrales posteriores medida a través de SPECT. La validez concurrente de la prueba ha sido evaluada así mismo en un estudio con 54 pacientes, a los cuales se les aplicó el COGNISTAT y una batería neuropsicológica completa. Se encontraron correlaciones significativas entre la subescala de atención y el subtest de repetición de dígitos del WAIS-R; entre los subescalas de lenguaje del COGNISTAT y las pruebas de lenguaje del WAIS-R y el Boston Naming Test; entre la subescala de habilidades constructivas y la prueba de reproducción visual del WAIS-R; entre la subescala de memoria y el California Verbal Learning Test; entre la subescala de Cálculo y la prueba de aritmética del WAIS-R, y entre las subescalas de razonamiento y las pruebas de similitudes y comprensión del WAIS-R (Marcotte TD et al 1997, Mitrushina M, 1994; Asociación Psiquiátrica Americana, 2000). La prueba ha sido estandarizada así mismo en nuestra población, en sujetos de 18 a 66 años (Hart K, 1997). En este estudio, el COGNISTAT nos permitirá demostrar de manera directa la presencia o ausencia de alteraciones cognoscitivas.

▪ Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler (WAIS)<sup>41,80</sup>

*Wechsler Adult Intelligence Test*

Esta prueba es la revisión y estandarización elaborada en 1955 de la escala de Wechsler Bellevue. Es una prueba construida con la finalidad de obtener una medida estándar de inteligencia. La prueba evalúa información en seis áreas verbales: información social, comprensión, aritmética, vocabulario y repetición de dígitos directos e inversos. También valora ejecución no verbal en las áreas de símbolos dígitos, construcción de diseños con bloques reproducidos a través de un estímulo gráfico, ordenamiento de figuras, completar figuras y ensamble de objetos. La discrepancia entre las escalas de CI verbal y de ejecución, así como las variaciones entre los puntajes de los subtests, pueden ser utilizados para delimitar áreas intelectuales intactas y las deficientes. Esta prueba fue validada al español en 1992

▪ Figura de Compleja de Rey-Osterreith

*The Rey-Osterreith Complex Figure Test<sup>68,74</sup>*

La figura fue desarrollada por Rey en 1941 para investigar la organización perceptual y la memoria visual en sujetos con lesiones cerebrales. En 1944 Osterreith, estandarizó la figura de Rey obteniendo datos normativos de ejecución. Permite la valoración de varios procesos cognoscitivos: de planeación, habilidades de organización y estrategias para resolver problemas, además de funciones preceptuales motoras y mnésicas. Consiste en una figura geométrica compleja (figura de Rey-Osterreith) y una figura alternativa (Figura de Taylor). El sujeto debe copiar la figura que se presenta en un plano horizontal; durante la copia existen varios métodos para evaluar la ejecución. Los más utilizados consisten en darle al sujeto un lápiz de diferente color por cada trazo, sin previo aviso se le pide que reproduzca la figura de memoria. La puntuación total es de 36 puntos, dando 2 puntos al elemento correcto, uno al pobremente correcto, un punto al incompleto pero bien colocado, ½ al incompleto y pobremente colocado y 0 cuando el elemento está ausente; esto se suma en la copia de la figura, que refleja la precisión

de la versión original y que se considera una medida de habilidades visoconstructivas; de la misma forma, se califica la evocación para determinar la cantidad de información recuperada en un lapso de tiempo.

▪ Cuestionario para el Informante de Deterioro Cognitivo en la Vejez

IQCODE *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*<sup>47,48</sup>

Se trata de un cuestionario desarrollado por Jorm y colaboradores (Jorm et al, 1989), el cual permite, mediante la calificación proporcionada por un cuidador del paciente evaluar si éste ha tenido cambios cognoscitivos y funcionales con respecto a sí mismo a lo largo del tiempo. Se trata de un estudio bien validado (Jorm *et al*, 1992, 1994, 1996; Mulligan *et al*, 1996). La consistencia interna del IQCODE fue de 0.93 y la correlación con el mini examen del estado mental de Folstein fue de 0.78. Otro estudio mostró que los sujetos con peores calificaciones requirieron institucionalización y cuidados prolongados. El IQCODE nos proporcionará en el presente estudio una medida del cambio (deterioro) cognoscitivo en el sujeto. Además, se trata de un instrumento cuyos resultados no se ven influenciados por el nivel educativo o cultural ya que compara al sujeto evaluado contra sí mismo.

### **Análisis Estadístico**

Se realizó estadística descriptiva; posteriormente se aplicaron pruebas de normalidad para variables cuantitativas (Kolmogorov-Smirnov).

Posteriormente, procedimos al análisis comparativo entre el grupo de pacientes y el grupo de sujetos control, para determinar diferencias en el estado cognoscitivo (mediante pruebas de  $X^2$  y de Mann-Whitney).

En el grupo de pacientes se hizo un sub-análisis para determinar si existe una correlación entre las variables clínicas (número de episodios, etcétera) y las variables del estado cognoscitivo (mediante coeficientes de correlación de Pearson o Spearman).

## V. RESULTADOS

### a) Características de la muestra

El grupo de pacientes estuvo compuesto por 31 individuos, 14 varones y 17 mujeres, de 20 a 62 años de edad; previo a iniciar la valoración neuropsicológica se corroboró el diagnóstico de TB I mediante la aplicación de la escala MINI; la eutimia en estos pacientes al momento de la evaluación se confirmó mediante la entrevista clínica y la aplicación de las escalas HAM-D y YMRS; en la primera se obtuvo una media de 4.15 puntos y en la segunda de 1.8 puntos, con rangos de 2 a 7 y 1 a 3 respectivamente.

Al aplicar la prueba de Kolmogorov-Smirnov para distribución normal en variables cuantitativas encontramos que se trata de una distribución anormal o no gaussiana, por lo que procedimos a utilizar fórmulas estadísticas no paramétricas.

No hubo diferencias significativas entre los pacientes y controles con respecto a edad, escolaridad y género, como puede comprobarse en la tabla 1.

TABLA 1. ANÁLISIS COMPARATIVO DE CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS			
	<b>PACIENTES</b> (n=31)	<b>CONTROLES</b> (n=14)	<b>p</b>
<b>Edad años</b> mediana (rango)	32 (20 a 62 años)	31 (21 a 54)	0.796*
<b>Femenino</b> n (%)	17 (54.8%)	7 (50%)	0.763**
<b>Masculino</b> n (%)	14 (45.2%)	7 (50%)	0.763**
<b>Escolaridad años</b> mediana (rango)	12 (6 a 18)	12 (9 a 24 años)	0.187*

\*Prueba de Mann-Whitney para muestras independientes; \*\*Prueba de Chi-cuadrada

Posteriormente, procedimos a describir las características clínicas y evolutivas de la enfermedad bipolar en nuestro grupo de pacientes (Tabla 2)

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUTIVAS DE LOS PACIENTES (n=31)	
<b>Cicladores Rápidos</b> , frecuencia (porcentaje)	3 (9.7%)
<b>Número total de episodios afectivos</b> , mediana (rango)	4 (1 a 50)
<b>Número de episodios depresivos</b> , mediana (rango)	2 (0 a 24)
- <b>Con síntomas psicóticos</b> , frecuencia (porcentaje)	13 (41.9%)
- <b>Sin síntomas psicóticos</b> , frecuencia (porcentaje)	18 (58.1%)
<b>Número de episodios de manía</b> , mediana (rango)	2 (1 a 24)
- <b>Con síntomas psicóticos</b> , frecuencia (porcentaje)	28 (90.3%)
- <b>Sin síntomas psicóticos</b> , frecuencia (porcentaje)	3 (9.7%)

- <b>Eufórica</b> , mediana (rango)	1 (0 a 19)
- <b>Irritable</b> , mediana (rango)	1 (0 a 6)
- <b>Catatónica</b> , mediana (rango)	0 (0 a 1)
<b>Número de episodios de hipomanía</b> , mediana (rango)	0 (0 a 3)
<b>Número de episodios mixtos</b> , mediana (rango)	0 (0 a 2)
- <b>Con síntomas psicóticos</b> , frecuencia (porcentaje)	4 (100%)
- <b>Sin síntomas psicóticos</b> , frecuencia (porcentaje)	0 (0%)
<b>Duración total de la enfermedad en años</b> , mediana (rango)	8 (2 a 40)

Describimos el tratamiento farmacológico actual y corroboramos la adherencia al mismo mediante la revisión de niveles séricos recientes de estabilizadores del afecto y niveles de prolactina en el caso de utilización de antipsicóticos. En el caso de las benzodiazepinas y antidepresivos no contamos con exámenes de laboratorio específicos, por lo que en estos casos, el apego farmacológico no pudo respaldarse con datos precisos; únicamente se tomó en cuenta el autoreporte del paciente (Tabla 3). Con el fin de describir las dosis de medicamentos en formatos uniformes para cada categoría, se expresan los valores en equivalencias de diazepam para benzodiazepinas, clorpromazina para antipsicóticos típicos (ver apéndice III), y en cuanto a los antipsicóticos atípicos, todos los pacientes incluidos en nuestra muestra tomaban olanzapina, por lo cual se expresan las dosis de este fármaco.

Familia	Frecuencia y Porcentaje (%)	Dosis mg Mediana (rango)
<b>Estabilizadores del Afecto</b>	28 (90.3)	-
Litio	16 (51.6)	900 (300 a 1800)
Carbamazepina	6 (19.4)	600 (200 a 600)
Ácido Valproico	4 (12.9)	1000 (500-1200)
Más de 1	2 (6.5)	-
No toma	3 (9.7)	-
<b>Antipsicóticos</b>	18 (54)	-
Típicos	9 (27)	1200 (400 a 2400)*
Atípicos (olanzapina)	9 (27)	10 (5 a 30)
Benzodiazepinas	7 (22.6)	5 (1 a 20)**
Antidepresivos	10 (32.3)	-

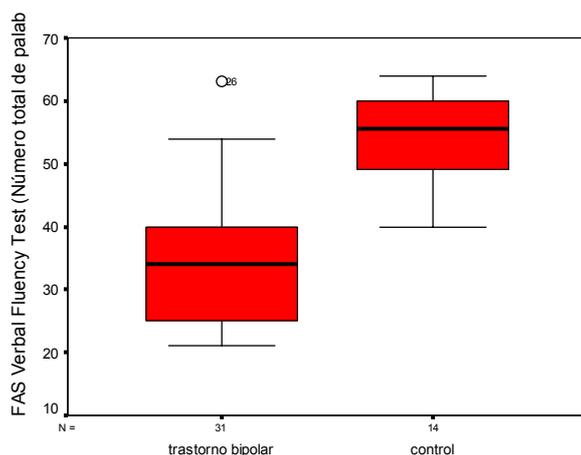
\* Equivalencias en mg de clorpromazina; \*\* Equivalencias en mg de diazepam

## b) Análisis comparativo de las funciones cognitivas entre pacientes y controles

Los dos grupos se compararon entre sí con pruebas no paramétricas para muestras independientes. En la tabla 4 se expresan las medianas y los rangos de los resultados obtenidos en cada una de las pruebas de la batería neuropsicológica comparando ambos grupos mediante la prueba de Mann-Whitney. Los valores significativos de  $p$  se muestran en negritas.

TABLA 4. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA			
PRUEBA Mediana (rango)	PACIENTES (n=31)	CONTROLES (n=14)	<i>p</i>
F-A-S Verbal Fluency Test	34 (21-63)	55.5 (40-64)	<b>&lt; 0.001</b>
COGNISTAT			
- Orientación	12 (8-12)	12 (valor constante)	<b>0.012</b>
- Atención	6 (3-8)	7 (6-8)	<b>0.011</b>
- Comprensión	6 (3-9)	6 (5-6)	0.103
- Repetición	11 (8-12)	11 (11-12)	0.253
- Denominación	7 (4-8)	7 (valor constante)	0.281
- Habilidades construccionales	5 (0-6)	5 (1-6)	0.323
- Memoria	7 (0-12)	11 (8-12)	<b>&lt; 0.001</b>
- Cálculo	4 (0-4)	4 (2-4)	0.149
- Analogías	6 (0-8)	6 (6-7)	0.055
- Juicio	5 (2-6)	5 (5-6)	0.342
WAIS			
- CI verbal	100 (67 a 123)	105.5 (91-132)	<b>0.048</b>
- CI ejecución	85 (55-105)	102.5 (86-118)	<b>&lt; 0.001</b>
- CI total	93 (59-110)	103 (88-127)	<b>0.003</b>
Figura de Rey			
- Copia	23 (9-36)	24.5 (12-31)	0.931
- Memoria	16 (5.5-30)	16.5 (10-21)	0.830
-Palabras	78 (30-95)	83 (63-97)	<b>0.042</b>
IQCODE	3.19 (3-3.8)	3 (2.7-3.03)	<b>&lt; 0.001</b>

En número total de palabras producidas en la prueba F-A-S de fluencia verbal, fue significativamente menor en los pacientes, como se demuestra en la gráfica 1.



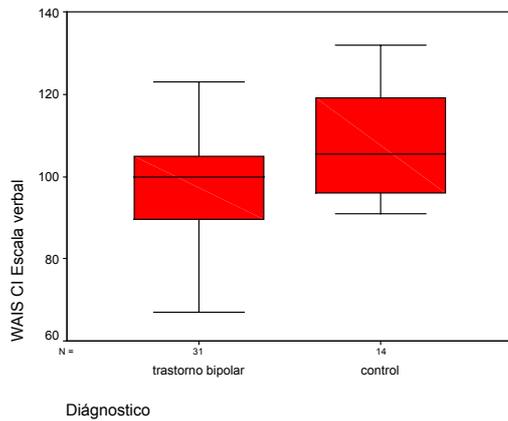
**Gráfica 1.** Comparación del desempeño en la prueba de fluencia verbal FAS entre controles y pacientes,  $p < 0.001$

Diagnóstico

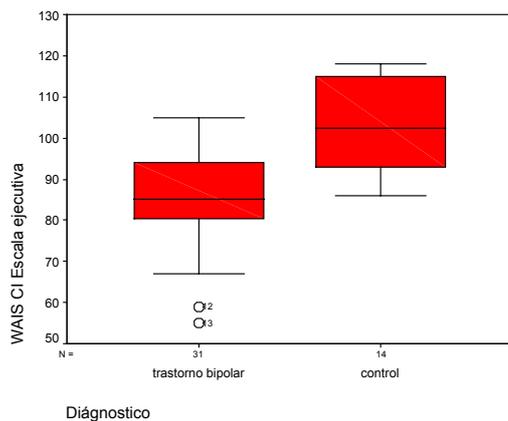
Mediante el segundo apartado del COGNISTAT se valoró el nivel de orientación temporoespacial, observamos que algunos pacientes tuvieron deficiencias significativas, al contrario de los controles, en quienes no hubo fallas a este nivel (tabla 4). Así mismo, el grado de atención, que también se valora con una de las subescalas del COGNISTAT resultó significativamente peor en algunos de nuestros pacientes (tabla 4). Por otra parte, encontramos las diferencias más significativas entre el grupo de pacientes y el grupo control en los resultados

del subtest de memoria en este mismo instrumento; incluso, las puntuaciones de algunos de ellos entran en el nivel de daño severo (tabla 4).

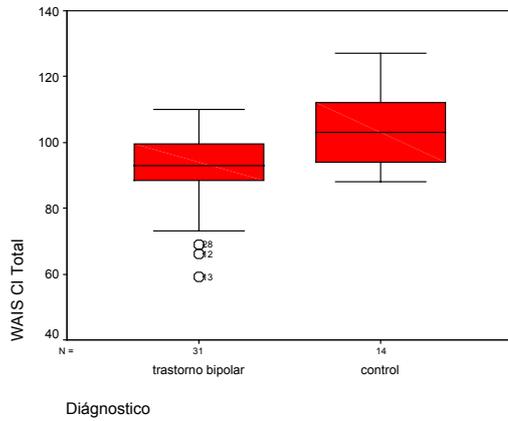
En cuanto al desempeño en la prueba de inteligencia (WAIS) encontramos que los coeficientes intelectuales (CI) totales, verbales y de ejecución fueron menores en el grupo de pacientes, con resultados estadísticamente significativos en la comparación entre grupos para las tres puntuaciones (tabla 4); resultando mayor la diferencia en la escala de ejecución (gráficas 2,3 y 4).



**Gráfica 2.** Comparación de los puntajes de CI verbal entre pacientes y controles,  $p=0.048$



**Gráfica 3.** Comparación de los puntajes de CI en la escala de ejecución entre pacientes y controles,  $p < 0.001$



**Gráfica 4.** Comparación de los resultados de CI total entre pacientes y controles,  $p=0.003$

El desempeño en la prueba de aprendizaje de palabras de Rey también resultó menos exitoso para el grupo de pacientes al compararlo con el grupo control (tabla 4). En cuanto a los resultados del IQCODE también encontramos que las respuestas de los familiares de los

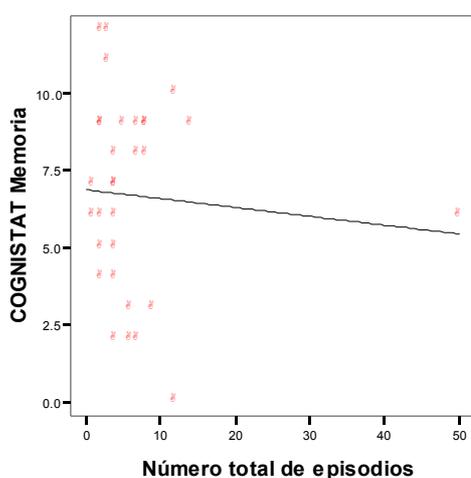
pacientes, comparadas con las de los familiares de los controles indicaban mayor deterioro en el grupo de pacientes (tabla 4).

### c) Subanálisis en el grupo de pacientes

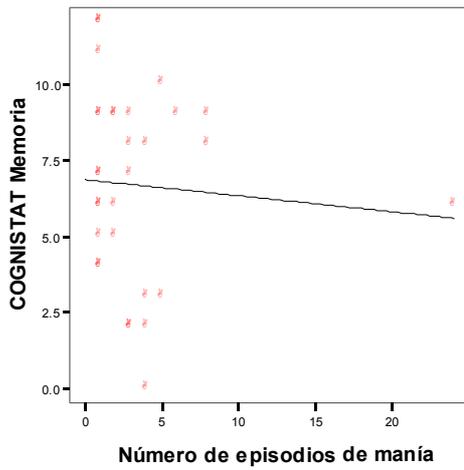
A continuación se realizó un subanálisis de los sujetos con diagnóstico de TBI mediante coeficientes de correlación de Spearman para evaluar la posible relación entre las variables clínicas y evolutivas del TBI con respecto al desempeño en las pruebas. Mediante una matriz de correlaciones pudimos observar y describir aquellas de importancia clínica.

La memoria y atención valoradas con el apartado de COGNISTAT fue una de las dos funciones más afectadas, la otra fue la fluencia verbal, a continuación se enumeran las correlaciones significativas que consideramos de importancia clínica:

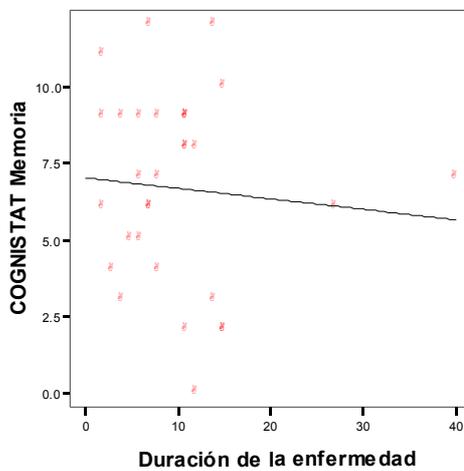
1. El número total de episodios con el rendimiento en el subtest de memoria del COGNISTAT tuvo una correlación negativa ( $R=-0.567$ ,  $p<0.001$ ) (gráfica 5)
2. El número de episodios de manía tuvo una correlación negativa con el resultado de memoria en el COGNISTAT ( $R=-0.603$  y  $p<0.001$ ) (gráfica 6)
3. La duración en años de la enfermedad con el rendimiento en la prueba de memoria del COGNISTAT se correlacionó de manera negativa ( $R=-0.563$  y  $p<0.001$ ) (gráfica 7)
4. La subescala de atención en el COGNISTAT tuvo una correlación negativa con la duración de la enfermedad ( $R=-0.524$ ,  $p<0.001$ )
5. El resultado de CI total del WAIS también tuvo una correlación negativa con el total de episodios de manía ( $R=-0.360$ ,  $p=0.046$ ) (gráfica 8)



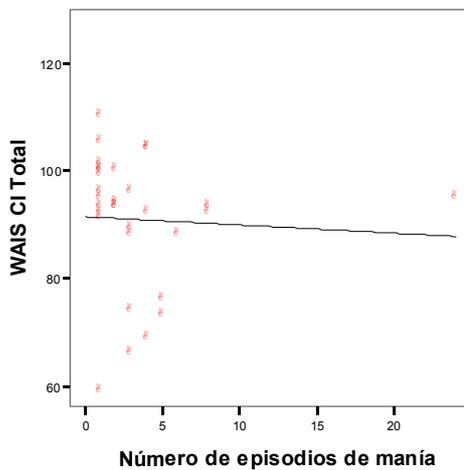
**Gráfica 5:** Correlación negativa entre resultado de memoria en COGNISTAT y número total de episodios afectivos ( $R=-0.567$ ,  $p<0.001$ )



**Gráfica 6:** Correlación negativa entre resultado de memoria en COGNISTAT y número de episodios maníacos ( $R=-0.603$  y  $p<0.001$ )



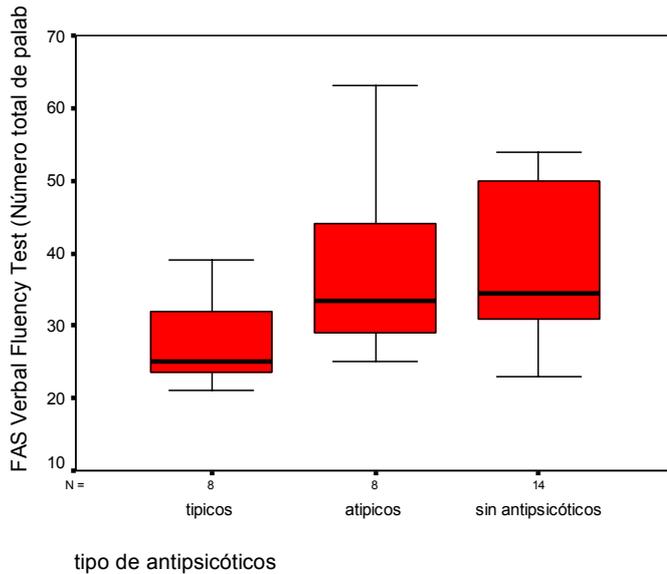
**Gráfica 7:** Correlación negativa entre resultado de memoria en COGNISTAT y duración de la enfermedad ( $R=-0.563$  y  $p<0.001$ )



**Gráfica 8:** correlación negativa entre número de episodios maníacos y CI total ( $R=-0.360$ ,  $p=0.046$ )

Evaluamos el posible efecto deletéreo de los fármacos en el rendimiento durante las pruebas aplicadas encontrando que en nuestra muestra, las benzodiacepinas, antidepresivos y estabilizadores del afecto no se correlacionaron significativamente; excepto en el caso de los antipsicóticos típicos que a continuación se describe.

Con la finalidad de evaluar el efecto de las diferentes modalidades de tratamiento antipsicótico con respecto a la fluencia verbal (evaluada mediante la prueba de FAS), los pacientes con trastorno bipolar fueron clasificados en tres grupos: Grupo 1: Antipsicóticos típicos; grupo 2: antipsicóticos atípicos; grupo 3: Sin antipsicóticos (Nota: se excluyó de este análisis a un sujeto que tomaba ambos tipos de antipsicóticos). Para la comparación inicial, se empleó la prueba de Kruskal-Wallis, la cual reveló que uno de los tres grupos era significativamente diferente con respecto a los otros. El análisis post-hoc, demostró que el grupo 1 presenta un desempeño inferior con respecto a los grupos 2 ( $p= 0.050$ ), y 3 ( $p= 0.024$ ). No se encontró una diferencia significativa entre los grupos 2 y 3 ( $p= 0.815$ ) (gráfica 9).



**Gráfica 9.** Desempeño en prueba de fluencia verbal según tratamiento antipsicótico

## VI. DISCUSIÓN

Se confirmó la hipótesis que postulaba que habría déficit específicos en estos pacientes mismos que no fueron dependientes de la escolaridad o de la edad. Los hallazgos más significativos en nuestra muestra fueron: la disfunción frontal y las alteraciones en pruebas de memoria. En las primeras, encontramos principalmente datos de afección en sistemas prefrontales y muy posiblemente el dorsolateral, evaluados a través de la prueba de fluencia verbal; en la que el grupo control obtuvo puntajes muy superiores, y significativos al compararlos con el grupo de pacientes. Además, al subdividir al grupo de pacientes, encontramos que quienes tomaban antipsicóticos típicos (neurolépticos) tenían una afección representativamente mayor a nivel de esta prueba. Además el grupo de pacientes tratados con antipsicóticos atípicos se comportó igual que el grupo de pacientes que no recibían ningún antipsicótico.

Aunque la diferencia en los niveles educativos no fue significativamente estadística; creemos que esta pudiera haber tenido cierta influencia en los resultados de las pruebas de inteligencia, ya que al comparar ambos grupos, se observó una diferencia en los puntajes de CI de ejecución, verbal y total que alcanzó a ser estadísticamente significativa, consideramos que este hecho puede ser importante a nivel clínico; ya que esto podría influir negativamente en su funcionalidad y productividad; además de que debe tomarse en cuenta si se pretende tratar a estos pacientes con psicoterapia.

En cuanto a las alteraciones mnésicas, el desempeño en las pruebas de memoria, tanto en áreas verbal y de trabajo, fue peor en el grupo de pacientes, lo que coincide con lo reportado por Clark<sup>23</sup> y Deckersbach<sup>26</sup> quienes encontraron resultados similares a los de nuestra muestra; excepto en el caso de la memoria visual, donde nuestro grupo control se desempeñó de manera similar al grupo de pacientes (tabla 4).

El hecho de que los pacientes obtuvieran calificaciones más altas en el IQCODE quiere decir que el familiar o cuidador está detectando sensiblemente alteraciones mnésicas y funcionales. Lo anterior, nos lleva a plantear que el IQCODE puede resultar un instrumento útil si se sospecha de alteraciones cognoscitivas en este grupo dado que su aplicación es rápida y sencilla.

En el grupo de pacientes, la ingesta de antipsicóticos atípicos, estabilizadores del afecto y antidepresivos no tuvo ningún efecto sobre la cognición; por lo que podemos inferir, que en este grupo, la prescripción de estos fármacos no incrementó el riesgo de deterioro cognoscitivo.

En cuanto a las características evolutivas de la enfermedad reportadas en este estudio, consideramos que los pacientes reportaron menos episodios de hipomanía por la dificultad que representa identificarlos, no sólo para ellos mismos si no incluso para los médicos no psiquiatras.

Tomando en cuenta que las correlaciones más significativas fueron debidas al consumo de ciertos psicofármacos y a características clínicas y evolutivas del TB; hallazgos similares a lo reportado en la literatura<sup>5,9,21,22,34,35,75,84</sup>, llegamos a la conclusión de que el deterioro cognitivo de los pacientes bipolares es multifactorial, otros estudios en pacientes bipolares eutímicos han reportado, al igual que nosotros, correlaciones entre los déficit neuropsicológicos y un número

mayor de episodios afectivos así como un curso más severo de la enfermedad<sup>21,24,85</sup>. Al respecto se ha propuesto que la hipercortisolemia inducida por el estrés durante un episodio afectivo pudiese generar toxicidad celular a nivel hipocampal, así como la reducción en receptores de glucocorticoides y una eventual muerte celular<sup>9</sup>. Por otra parte, la corteza prefrontal puede ser susceptible a la neurotoxicidad indicada por el estrés ya que también posee receptores para glucocorticoides e importantes conexiones recíprocas con el hipocampo<sup>73</sup>. Aunque este es un mecanismo biológico plausible, la causalidad directa no ha podido determinarse en los estudios publicados hasta la fecha. En la dirección contraria, se propone que la asociación entre características clínicas y evolutivas de la enfermedad con las deficiencias neuropsicológicas podrían ser indicativas de que aquellos sujetos bipolares con alteraciones a este nivel serán más vulnerables a desarrollar cursos más severos de la enfermedad; sin embargo, a la fecha no existen estudios longitudinales en los que se determine si los déficit neuropsicológicos empeoran con el tiempo.

Alternativamente, las alteraciones neuropsicológicas podrían estar ya presentes en fases tempranas de la enfermedad o incluso en etapas premórbidas; dato apoyado por estudios donde se ha demostrado un déficit en la atención sostenida en un subgrupo de pacientes con TB I que tenían inicios recientes de la enfermedad y menor número de episodios afectivos comparados con un subgrupo de pacientes con evolución más larga y tórpida; lo anterior, sugiere que las deficiencias a nivel de atención pudieran ser un rasgo temprano del TB<sup>24</sup>.

Una cantidad importante de estudios en los que se utiliza la resonancia magnética nuclear han identificado anomalías neuroanatómicas en pacientes con trastorno bipolar<sup>9</sup>. De forma consistente, se ha reportado la presencia de hiperintensidades en la sustancia blanca, particularmente en lóbulos frontales, intersección frontoparietal y ganglios basales<sup>65</sup>. Estas lesiones profundas de la sustancia blanca han sido asociadas con una peor evolución de la enfermedad<sup>65</sup>. Los estudios que utilizan a la RMN también han reportado incremento en la talla ventricular y reducciones volumétricas del estriado y el lóbulo temporal<sup>9</sup>. La investigación a nivel neuropatológico ha confirmado que las alteraciones estructurales cerebrales son una característica de todos los trastornos afectivos<sup>43</sup>. En estudios de autopsias se ha identificado una disminución de células de la glia en la corteza prefrontal subgenual y pérdida neuronal laminar específica<sup>73</sup>. La evidencia convergente de los estudios neuropsicológicos, de neuroimagen y neuropatología implica como factor constante la presencia de anomalías funcionales y anatómicas en los lóbulos frontales de los individuos que padecen TB; pero a pesar de que resulta tentador proponer que un déficit neuropsicológico se debe a la alteración específica de un área cerebral, sabemos que las funciones cognitivas superiores son dependientes de circuitos neuronales e interconexiones corticales muy complejos que requieren técnicas de análisis igualmente complejas como la tomografía por emisión de positrones y la RMN funcional con paradigmas de activación cognitiva.

## VII. CONCLUSIONES

Se demostró la presencia de alteraciones cognoscitivas en sujetos con trastorno bipolar en fases de eutimia. Los pacientes se desempeñaron peor que los controles en áreas de funciones ejecutivas, atención, memoria de trabajo y verbal. En el grupo de pacientes estas áreas se vieron aún más afectadas si existía consumo de antipsicóticos típicos al momento de la evaluación.

Por otra parte, los cocientes intelectuales fueron significativamente menores en los pacientes que en el grupo control, lo que debe ser tomado en cuenta durante la atención psiquiátrica de esta población.

Al igual que otros autores<sup>26</sup>, en este estudio se logró comprobar que la evolución y características clínicas de la enfermedad tienen efectos sobre el estado cognoscitivo.

Todas las pruebas aplicadas en nuestro estudio fueron útiles para detectar y describir alteraciones cognoscitivas en este grupo de pacientes, el IQCODE, aunque inicialmente diseñado para su aplicación en cuidadores de ancianos, resultó ser un instrumento útil para esta muestra puesto que detectó sensiblemente alteraciones mnésicas y funcionales. Por otra parte, el COGNISTAT resulta una prueba de rápida y fácil aplicación, para la cual se requiere de un entrenamiento corto; que además resultó sensible en este grupo de pacientes. Consideramos que con estudios que específicamente demuestren su utilidad, puede llegar a conformarse una batería neuropsicológica especial para este grupo.

Aún queda un largo camino antes de dilucidar el origen de estas alteraciones neuropsicológicas, y si estas constituyen un rasgo o un estado del trastorno bipolar.

## VIII. REFERENCIAS

1. **Agam G, Everall IP, Belmaker RH.** *The postmortem brain in psychiatric research.* Norwell, Mass.: Kluwer Academic, 2002.
2. **American Psychiatric Association** *Handbook of Psychiatric Measures.* Washington: American Psychiatric Association, 2000. p 434-438.
3. **Army Individual Test Battery (1944)** "Trail Making Test" (TMT) USA
4. **Asociación Psiquiátrica Americana** *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*, 4ª edición. Editorial Masson, 1994.
5. **Atre-Vaidya, N., Taylor, M. A., Seidenberg, M., Reed, R., Perrine, A., & Glick-Oberwise, F.** *Cognitive deficits, psychopathology, and psychosocial functioning in bipolar mood disorder.* *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 1998, 11, 120–126.
6. **Badner JA, Gershon ES.** *Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia.* *Molecular Psychiatry* 2002; 7:405-11.
7. **Baldessarini RJ.** *A plea for integrity of the bipolar disorder concept.* *Bipolar Disorders* 2000; 2:3-7.
8. **Basso, Michael R.; Lowery, Natasha; Neel, Jackie; Purdie, Rod; Bornstein, Robert** *Neuropsychological Impairment Among Manic, Depressed, and Mixed-Episode Inpatients With Bipolar Disorder* *Neuropsychology.* Volume 16(1) January 2002 p 84–91
9. **Bearden CE; Hoffman KM; Cannon TD.** *The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review* *Bipolar Disorders.* 3(3):106-50; discussion 151-3, 2001 Jun.
10. **Belmaker RH.** *Medical Progress: Bipolar Disorder* [Review Article] *New England Journal of Medicine* Volume 351(5); 29 July 2004; pp 476-486
11. **Benabarre A; Vieta E; Martínez-Aran A; Reinares M; Colom F; Lomena F; Martín F; Valdes M.** *The somatics of psyche: Structural neuromorphometry of bipolar disorder.* *Psychotherapy & Psychosomatics.* 71(4). July-August, 2002. 180-1
12. **Benton, A. L. & Hamsher, K.** *Multilingual Aphasia Examination.* Iowa City, IA: University of Iowa.1976
13. **Benton, A. L., Hamsher, K. D., Varney, N. R., & Spreen, O.** *Contributions to neuropsychological assessment.* New York: Oxford University Press; 1983
14. **Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR.** *Lithium amplifies agonist-dependent phosphatidylinositol responses in brain and salivary glands.* *Biochemistry Journal.* 1982; 206:587-95.
15. **Blanco C, Laje G, Olfson M, Marcus SC, Pincus HA.** *Trends in the treatment of bipolar disorder by outpatient psychiatrists.* *American Journal of Psychiatry* 2002; 159:1005-10.
16. **Borkowska A, Rybakowski JK.** *Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar.* *Bipolar Disorders.* 2001; 3:88-94.
17. **Bowden CL.** *Novel treatments for bipolar disorder.* *Expert Opinion Investigation Drugs* 2001; 10:661-71. [Erratum, *Expert Opinion Investigation Drugs* 2001; 10:1205a.]

18. **Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al.** *Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania.* Journal of the American Medical Association 1994; 271:918-24. [Erratum, JAMA 1994; 271:1830.]
19. **Calabrese JR, Shelton M, Rapport E, et al.** *A 20-month, double-blind, maintenance study of lithium versus divalproex monotherapy in bipolar I and II disorder accompanied by rapid cycling.* European Neuropsychopharmacology 2003;13:Suppl 4:S227
20. **Catterall WA.** *From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels.* Neuron 2000;26:13-25
21. **Cavanagh, J.T.O., van Beck, M., Muir, W.** *Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania.* British Journal of Psychiatry, 2002; 180: 320-326
22. **Chowdhury, R. I. Nicol Ferrier, Jill Maria Thompson** *Cognitive Dysfunction in Bipolar Disorder* Current Opinion in Psychiatry 16(1):7-12, 2003. Lippincott Williams & Wilkins
23. **Clark LD, Iversen SD, Goodwin G.** *A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania.* American Journal of Psychiatry 2001; 158:1605-1611.
24. **Clark L, Iversen SD, Goodwin GM.** *Sustained attention deficit in bipolar disorder.* British Journal of Psychiatry 2002; 180:313-319.
25. **Coryell W, Solomon D, Turvey C, et al.** *The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder.* Archives of General Psychiatry 2003;60:914-20
26. **Deckersbach, T; McMurrich, S.; Ogutha, J.; Savage, C. R.; Sachs, G.; Rauch, S. L.** *Characteristics of non-verbal memory impairment in bipolar disorder: the role of encoding strategies.* Psychological Medicine. 34(5):823-832, July 2004.
27. **Delis, Dean C; Freeland, John; Kramer, Joel H; Kaplan, Edith** *Integrating Clinical Assessment With Cognitive Neuroscience: Construct Validation of the California Verbal Learning Test.* Journal of Consulting & Clinical Psychology. 56(1):123-130, February 1988
28. **Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A.** (1987). *The California Verbal Learning Test.* New York: Psychological Corporation.
29. **Díaz, A. A. et al.** *Guía Práctica para el Diagnóstico y Tratamiento del Trastorno Bipolar* Asociación Psiquiátrica Mexicana, México 2003.
30. **Dixon JF, Hokin LE.** *Lithium acutely inhibits and chronically up-regulates and stabilizes glutamate uptake by presynaptic nerve endings in mouse cerebral cortex.* Proceedings of the National Academy of Science U S A 1998;95:8363-8
31. **Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, et al.** *Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders.* Nature 1997;386:824-7
32. **Ebstein R, Belmaker R, Grunhaus L, Rimon R.** *Lithium inhibition of adrenaline-stimulated adenylate cyclase in humans.* Nature 1976; 259:411-3.
33. **Emrich HM, von Zerssen D, Kissling W, Moller HJ, Windorfer A.** *Effect of sodium valproate on mania: the GABA-hypothesis of affective disorders.* Archives of Psychiatry Nervenkr 1980;229:1-16.
34. **Ferrier, I. N., Stanton, B. R., Kelly, T. P., & Scott, J.** *Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder.* British Journal of Psychiatry, 175, 246–251 1999

35. **Ferrier, I. Nicol; Thompson, Jill M.** *Cognitive impairment in bipolar affective disorder: implications for the bipolar diathesis* The British Journal of Psychiatry. Vol 180; April 2002; pp 293-295
36. **Freeman MP, Stoll AL.** *Mood stabilizer combinations: a review of safety and efficacy.* American Journal of Psychiatry 1998; 155:12-21.
37. **Gitlin MJ.** *Lithium-induced renal insufficiency.* Journal of Clinical Psychopharmacology 1993;13:276-9.
38. **Gomez, Francisco C. Jr.; Piedmont, Ralph L; Fleming, Michael Z.** *Factor Analysis of the Spanish Version of the WAIS: The Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos (EIWA).* Psychological Assessment. 4(3):317-321, September 1992
39. **Goodwin FK.** *Rationale for long-term treatment of bipolar disorder and evidence for long-term lithium treatment.* Journal of Clinical Psychiatry 2002;63:Suppl 10:5-12.
40. **Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D.** *Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex.* Journal of the American Medical Association, 2003; 290:1467-73.
41. **Goodwin FK, Jamison KR.** *Clinical description. Manic-depressive illness.* New York: Oxford University Press, 1990:15-55
42. **Hamilton M.** *A rating scale for depression.* Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1960. 23:56–62
43. **Harrison PJ.** *The neuropathology of primary mood disorder.* Brain 2002; 125:1428-1449
44. **Hart K, López E, Mitrushina M, Palmer-Hallam L.** *Validez y datos normativos de la prueba Cognistat-versión español.* Cartelera: V Congreso de Neuropsicología, Sociedad Latinoamericana de Neuropsicología en Guadalajara, Jalisco, México.
45. **Hlastala SA, Frank E, Kowalski J, et al.** *Stressful life events, bipolar disorder, and the "kindling model."* Journal of Abnormal Psychology 2000;109:777-86.
46. **Joffe RT, MacQueen GM, Marriott M, Robb J, Begin H, Young LT.** *Induction of mania and cycle acceleration in bipolar disorder: effect of different classes of antidepressant.* Acta Psychiatrica Scandinavica 2002; 105:427-30.
47. **Jones, Barbara Pendleton; Duncan, Connie C.; Mirsky, Allan F; Post, Robert M.; Theodore, William H.** *Neuropsychological Profiles in Bipolar Affective Disorder and Complex Partial Seizure Disorder.* Neuropsychology; Volume 8(1) January 1994 p 55–64
48. **Jones I, Scourfield J, McCandless F, Craddock N.** *Attitudes towards future testing for bipolar disorder susceptibility genes: a preliminary investigation.* Journal of Affective Disorders; 2002;71:189-93
49. **Jorm AF, Jacomb PA** *An informant Questionnaire on Cognitive decline in the elderly (IQCODE): sociodemographic correlates, reliability, validity and some norms.* Psychological Medicine 1989; 19: 1015-22.
50. **Jorm AF** *A short form of the IQCODE: development and cross validation.* Psychological Medicine 1994; 24: 145-53.
51. **Ketter TA, Post RM, Denicoff K, et al.** Carbamazepine. In: Goodnick PJ, ed. Mania: clinical and research perspectives. Washington, D.C.: American Psychiatric Press, 1998:263-300.

52. **Kiernan, R. Mueller, J; Langston, W.** (1987) "*Neurobehavioral Cognitive Satatus Examination. (cognistat)*"
53. **Knapp S, Mandell AJ.** *Short- and long-term lithium administration: effects on the brain's serotonergic biosynthetic systems.* Science 1973; 180:645-7.
54. **Kraepelin E.** *Manic-depressive insanity and paranoia.* Chicago: University of Chicago Press, 2002
55. **Kusumakar V.** *Antidepressants and antipsychotics in the long-term treatment of bipolar disorder.* Journal of Clinical Psychiatry 2002; 63: Suppl 10:23-8.
56. **Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E.** The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CID-I. *European Psychiatry.* 1997;12:224-231
57. **Lenox RH, Gould TD, Manji HK.** *Endophenotypes in bipolar disorder.* American Journal of Medical Genetics 2002; 114:391-406. [Erratum, Am J Med Genet 2002; 114:592.]
58. **Lenox RH, Newhouse PA, Creelman WL, Whitaker TM.** *Adjunctive treatment of manic agitation with lorazepam versus haloperidol: a double-blind study.* Journal of Clinical Psychiatry 1992;53:47-52.
59. **Leslie RA, Moorman JM.** Potentiation of immediate-early gene c-fos expression in cerebral cortex by chronic lithium treatment after 5-HT (2A) receptor activation. In: Manji HK, Bowden CL, Belmaker R, eds. *Bipolar medications: mechanisms of action.* Washington, D.C.: American Psychiatric Press, 2000:249-70
60. **Licht RW.** *Drug treatment of mania: a critical review.* Acta Psychiatrica Scandinavica. 1998;97:387-97
61. **Lindenmayer J-P, Czobor P, Volavka J, et al.** *Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics.* American Journal of Psychiatry 2003; 160:290-6.
62. **Littlejohn R, Leslie F, Cookson J.** *Depot antipsychotics in the prophylaxis of bipolar affective disorder.* British Journal of Psychiatry 1994; 165:827-9.
63. **Merikangas K, Yu K.** *Genetic epidemiology of bipolar disorder.* Clinical Neurosciences Research. 2002;2:127-41
64. **Mitchell PB, Malhi GS.** *The expanding pharmacopoeia for bipolar disorder.* Annual Review of Medicine. 2002;53:173-88
65. **Moore, P. Brian; Shepherd, Debra J.; Eccleston, Donald; Macmillan, Iain C.; Goswami, Uptal; Mcallister, Victor L.; Ferrier, I. Nicol** *Cerebral white matter lesions in bipolar affective disorder: relationship to outcome [Papers]* The British Journal of Psychiatry. Volume 178; February 2001; pp 172-176
66. **Neu Peter; Kiessler Ursula; Schlattmann Peter; Reischies Friedel M.** *Time-related cognitive deficiency in four different types of depression.* Psychiatry Research. [print] 103(2-3). September 20th, 2001. 237-247.
67. **Osher Y, Cloninger CR, Belmaker RH.** *TPQ in euthymic manic-depressive patients.* J ournal of Psychiatric Reserarch 1996; 30:353-7
68. **Osterrieth PA.** *Le test de copie d'une Figure complexe.* Archives de Psychologie. 1944; 30:206-356

69. **Pearlson GD.** *Structural and functional brain changes in bipolar disorder: a selective review.* Schizophrenia Research 1999;39:133-40, 16
70. **Pert A, Rosenblatt JE, Sivit C, Pert CB, Bunney WE Jr.** *Long-term treatment with lithium prevents the development of dopamine receptor supersensitivity.* Science 1978; 201:171-3.
71. **Plomin R, DeFries JC, McClearn GE, Rutter M.** *Behavioral genetics.* 3rd ed. New York: W.H. Freeman, 1997.
72. **Postel J, Quételet C.** *Historia de la Psiquiatría.* Fondo de Cultura Económica, México 1987
73. **Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD.** *Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder.* Biological Psychiatry 2001; 49:741-52.
74. **Rey A.** *L'Examen Clinique en Psychologie.* Paris, France: Presses Universitaires de France; 1964
75. **Rubinsztein** *Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder* Psychological Medicine, Volume 30(5).September 2000.1025-1036
76. **Sachs GS, Lafer B, Stoll AL, et al.** *A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression.* Journal of Clinical Psychiatry 1994;55:391-3
77. **Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan K, et al.** *The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10.* Journal of Clinical Psychiatry. 1998;59:22-33
78. **Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan K, et al.** *The validity of the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) according to the SCID-P and its reliability.* European Psychiatry. 1997; 12:232-241.
79. **Spren O, Strauss E.** *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms and Commentary (2<sup>nd</sup> Edition)* 1998, Oxford University Press.
80. **Verdoux H, Gonzales B, Takei N, Bourgeois M.** *A survey of prescribing practice of antipsychotic maintenance treatment for manic-depressive outpatients.* Journal of Affective Disorders. 1996;38:81-7
81. **van Grop WG; Altshuler L, Theberge D C, Wilkins J, Dixon W.** *Cognitive Impairment in Euthymic Bipolar Patients With and Without Prior Alcohol Dependence: A Preliminary Study.* Archives of General Psychiatry. 1998; 55(1): 41-46
82. **Wechsler, David** (1955) Wechsler Adult Intelligence Scale. The Psychological Corporation. N.Y. US
83. **Yatham LN, Kusumakar V, Calabrese JR, Rao R, Scarrow G, Kroeker G.** *Third generation anticonvulsants in bipolar disorder: a review of efficacy and summary of clinical recommendations.* Journal of Clinical Psychiatry 2002; 63:275-83.
84. **Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA** *A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity.* British Journal of Psychiatry 1978, 133:429–435
85. **Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL, Giodarni BJ.** *Cognitive function in euthymic bipolar I disorder.* Psychiatry Research. 2001; 102:9-20

APÉNDICE I

Cuestionario para inclusión de pacientes:

Datos Generales				
Iniciales:	Edad:	Sexo:		
Expediente:	Escolaridad:			
<b>Diagnóstico DSM-IV</b>	TB I	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
	Ciclador rápido	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
	¿Actualmente eutímico?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
<b>Escalas de severidad</b>	YMRS _____ HAM-D _____			
Episodios Afectivos	Número	Duración	Internamiento	TEC/Medicamentos
Depresión				
Con síntomas psicóticos				
Sin síntomas psicóticos				
Manía				
Eufórica				
Irritable				
Catatónica				
Con o sin Síntomas Psicóticos				
Hipomanía				
Mixto				
Con o sin Síntomas Psicóticos				
Duración total del Trastorno Bipolar a partir del diagnóstico				
Medicamentos Actuales				
Nombre	Dosis	Inicio	Apego	
Estabilizadores del Afecto				
Litio				
CBZ				
AVP				
Otros				
Antipsicóticos				
Típicos _____				
Atípicos _____				
Benzodiacepinas _____				
Antidepresivos _____				
Otros				
Valoración Neuropsicológica				
Pruebas	fecha	Resultados		
F-A-S Verbal Fluency Test				
Cognistat				
WAIS				
Figura de Rey				
IQCODE				

## APÉNDICE II

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA TRASTORNO BIPOLAR DEL DSM-IV

#### **Criterios para el diagnóstico de F30.x Trastorno bipolar I, episodio maníaco único [296.0x]**

A. Presencia de un único episodio maníaco (v. pág. 338), sin episodios depresivos mayores anteriores.

**Nota:** La recidiva se define como un cambio en la polaridad desde la depresión, o como un intervalo de al menos 2 meses sin síntomas maníacos.

B. El episodio maníaco no se explica mejor por la presencia de un trastorno esqui-zoaectivo y no está superpuesto a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreni-forme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

*Codificar* el estado del episodio actual o más reciente

**.1 Leve/moderado/grave sin síntomas psicóticos**

**.2 Grave con síntomas psicóticos**

**.8 En remisión parcial/en remisión total**

*Especificar* si:

**Mixto:** si los síntomas cumplen los criterios para un episodio mixto

*Especificar* (para el episodio actual o el más reciente):

[Para CIE-10 **Especificaciones de gravedad/psicosis/remisión**]

**Con síntomas catatónicos**

**De inicio en el posparto**

#### **Criterios para el diagnóstico de F31.0 Trastorno bipolar I, episodio más reciente hipomaníaco [296.40]**

A. Actualmente (o el más reciente) en un episodio hipomaníaco

B. Previamente se ha presentado al menos un episodio maníaco o un episodio mixto

C. Los síntomas afectivos provocan un malestar clínicamente significativo o un deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

D. Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoaectivo y no están superpuestos a una esquizofre-nia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

*Especificar:*

**Especificaciones de curso longitudinal (con y sin recuperación interepisódica)**

**Con patrón estacional** (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores)

**Con ciclos rápidos**

#### **Criterios para el diagnóstico de F31.x Trastorno bipolar I, episodio más reciente maníaco [296.4x]**

A. Actualmente (o el más reciente) en un episodio maníaco

B. Previamente se ha presentado al menos un episodio depresivo mayor un episodio maníaco o un episodio mixto.

C. Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoaectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

*Codificar* el estado del episodio actual o más reciente

**.1 Leve/moderado/grave sin síntomas psicóticos**

**.2 Grave con síntomas psicóticos**

**.7 En remisión parcial/en remisión total**

*Especificar* (para el episodio actual o el más reciente):  
[Para CIE-10 **Especificaciones de gravedad/psicosis/remisión**]  
**Con síntomas catatónicos**  
**De inicio en el posparto**

*Especificar:*  
**Especificaciones de curso longitudinal (con o sin recuperación interepisódica)**  
**Con patrón estacional** (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores)  
**Con ciclos rápidos**

**Criterios para el diagnóstico de F31.6 Trastorno bipolar I, episodio más reciente mixto [296.6x]**

- A. Actualmente (o el más reciente) en un episodio mixto
- B. Previamente se ha presentado al menos un episodio depresivo mayor), un episodio maníaco o un episodio mixto.
- C. Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

*Especificar* (para el episodio actual o el más reciente):  
**Especificaciones de gravedad/psicosis/remisión**  
**Con síntomas catatónicos**  
**De inicio en el posparto**

*Especificar:*  
**Especificaciones de curso longitudinal (con o sin recuperación interepisódica)**  
**Con patrón estacional** (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores)  
**Con ciclos rápidos**

**Criterios para el diagnóstico de F31.x Trastorno bipolar I, episodio más reciente depresivo [296.5x]**

- A. Actualmente (o el más reciente) en un episodio depresivo mayor.
- B. Previamente se ha presentado al menos un episodio maníaco o un episodio mixto.
- C. Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

*Codificar* el estado del episodio actual o más reciente  
**.3 Leve/moderado**  
**.4 Grave sin síntomas psicóticos**  
**.5 Grave con síntomas psicóticos**  
**.7 En remisión parcial/en remisión total**

*Especificar* (para el episodio actual o el más reciente):  
[Para CIE-10 **Especificaciones de gravedad/psicosis/remisión**]  
**Crónico**  
**Con síntomas catatónicos**  
**Con síntomas melancólicos**

**Con síntomas atípicos**  
**De inicio en el posparto**

**Especificaciones de curso longitudinal (con y sin recuperación interepisódica)**  
**Con patrón estacional** (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores)  
**Con ciclos rápidos**

**Criterios para el diagnóstico de F31.9 Trastorno bipolar I, episodio más reciente no especificado [296.7]**

A. Actualmente (o en el episodio más reciente) se cumplen los criterios, excepto en la duración, para un episodio maníaco, un episodio hipomaníaco, un episodio mixto o un episodio depresivo mayor.

B. Previamente se han presentado al menos un episodio maníaco o un episodio mixto.

C. Los síntomas afectivos provocan un malestar clínicamente significativo o un deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

D. Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

E. Los síntomas afectivos en los Criterios A y B no son debidos a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo).

*Especificar:*

**Especificaciones de curso longitudinal (con y sin recuperación interepisódica)**  
**Con patrón estacional** (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores)  
**Con ciclos rápidos**

APÉNDICE I

Cuestionario para inclusión de pacientes:

Datos Generales				
Iniciales:	Edad:	Sexo:		
Expediente:	Escolaridad:			
Diagnóstico DSM-IV	TB I	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
	Ciclador rápido	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
	¿Actualmente eutímico?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
Escalas de severidad	YMRS _____ HAM-D _____			
Episodios Afectivos	Número	Duración	Internamiento	TEC/Medicamentos
Depresión				
Con síntomas psicóticos				
Sin síntomas psicóticos				
Manía				
Eufórica				
Irritable				
Catatónica				
Con o sin Síntomas Psicóticos				
Hipomanía				
Mixto				
Con o sin Síntomas Psicóticos				
Duración total del Trastorno Bipolar a partir del diagnóstico				
Medicamentos Actuales				
Nombre	Dosis	Inicio	Apego	
Estabilizadores del Afecto				
Litio				
CBZ				
AVP				
Otros				
Antipsicóticos				
Típicos _____				
Atípicos _____				
Benzodiacepinas _____				
Antidepresivos _____				
Otros				
Valoración Neuropsicológica				
Pruebas	fecha	Resultados		
F-A-S Verbal Fluency Test				
Cognistat				
WAIS				
Figura de Rey				
IQCODE				

## APÉNDICE II

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA TRASTORNO BIPOLAR DEL DSM-IV

#### Criterios para el diagnóstico de F30.x Trastorno bipolar I, episodio maníaco único [296.0x]

A. Presencia de un único episodio maníaco (v. pág. 338), sin episodios depresivos mayores anteriores.

Nota: La recidiva se define como un cambio en la polaridad desde la depresión, o como un intervalo de al menos 2 meses sin síntomas maníacos.

B. El episodio maníaco no se explica mejor por la presencia de un trastorno esqui-zoaectivo y no está superpuesto a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreni-forme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

*Codificar* el estado del episodio actual o más reciente

.1 Leve/moderado/grave sin síntomas psicóticos

.2 Grave con síntomas psicóticos

.8 En remisión parcial/en remisión total

*Especificar* si:

Mixto: si los síntomas cumplen los criterios para un episodio mixto

*Especificar* (para el episodio actual o el más reciente):

[Para CIE-10 Especificaciones de gravedad/psicosis/remisión]

Con síntomas catatónicos

De inicio en el posparto

#### Criterios para el diagnóstico de F31.0 Trastorno bipolar I, episodio más reciente hipomaníaco [296.40]

A. Actualmente (o el más reciente) en un episodio hipomaníaco

B. Previamente se ha presentado al menos un episodio maníaco o un episodio mixto

C. Los síntomas afectivos provocan un malestar clínicamente significativo o un deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

D. Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoaectivo y no están superpuestos a una esquizofre-nia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

*Especificar*:

Especificaciones de curso longitudinal (con y sin recuperación interepisódica)

Con patrón estacional (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores)

Con ciclos rápidos

#### Criterios para el diagnóstico de F31.x Trastorno bipolar I, episodio más reciente maníaco [296.4x]

A. Actualmente (o el más reciente) en un episodio maníaco

B. Previamente se ha presentado al menos un episodio depresivo mayor un episodio maníaco o un episodio mixto.

C. Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoaectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

*Codificar* el estado del episodio actual o más reciente

.1 Leve/moderado/grave sin síntomas psicóticos

.2 Grave con síntomas psicóticos

.7 En remisión parcial/en remisión total

*Especificar* (para el episodio actual o el más reciente):  
[Para CIE-10 Especificaciones de gravedad/psicosis/remisión]  
Con síntomas catatónicos  
De inicio en el posparto

*Especificar:*  
Especificaciones de curso longitudinal (con o sin recuperación interepisódica)  
Con patrón estacional (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores)  
Con ciclos rápidos

### **Criterios para el diagnóstico de F31.6 Trastorno bipolar I, episodio más reciente mixto [296.6x]**

- A. Actualmente (o el más reciente) en un episodio mixto
- B. Previamente se ha presentado al menos un episodio depresivo mayor), un episodio maníaco o un episodio mixto.
- C. Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

*Especificar* (para el episodio actual o el más reciente):  
Especificaciones de gravedad/psicosis/remisión  
Con síntomas catatónicos  
De inicio en el posparto

*Especificar:*  
Especificaciones de curso longitudinal (con o sin recuperación interepisódica)  
Con patrón estacional (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores)  
Con ciclos rápidos

### **Criterios para el diagnóstico de F31.x Trastorno bipolar I, episodio más reciente depresivo [296.5x]**

- A. Actualmente (o el más reciente) en un episodio depresivo mayor.
- B. Previamente se ha presentado al menos un episodio maníaco o un episodio mixto.
- C. Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

*Codificar* el estado del episodio actual o más reciente  
.3 Leve/moderado  
.4 Grave sin síntomas psicóticos  
.5 Grave con síntomas psicóticos  
.7 En remisión parcial/en remisión total

*Especificar* (para el episodio actual o el más reciente):  
[Para CIE-10 Especificaciones de gravedad/psicosis/remisión]  
Crónico  
Con síntomas catatónicos  
Con síntomas melancólicos

Con síntomas atípicos  
De inicio en el posparto

Especificaciones de curso longitudinal (con y sin recuperación interepisódica)  
Con patrón estacional (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores)  
Con ciclos rápidos

**Criterios para el diagnóstico de F31.9 Trastorno bipolar I, episodio más reciente no especificado [296.7]**

A. Actualmente (o en el episodio más reciente) se cumplen los criterios, excepto en la duración, para un episodio maníaco, un episodio hipomaníaco, un episodio mixto o un episodio depresivo mayor.

B. Previamente se han presentado al menos un episodio maníaco o un episodio mixto.

C. Los síntomas afectivos provocan un malestar clínicamente significativo o un deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

D. Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

E. Los síntomas afectivos en los Criterios A y B no son debidos a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo).

*Especificar:*

Especificaciones de curso longitudinal (con y sin recuperación interepisódica)  
Con patrón estacional (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores)  
Con ciclos rápidos

### APENDICE III

Equivalencias en las dosis de antipsicóticos típicos más frecuentemente utilizados en nuestro medio comparados con clorpromazina.

Fármaco	Equivalencia en miligramos
Clorpromazina	100
Tioridazina	95
Perfenazina	9
Trifluoperazina	3
Haloperidol	1.5
Flufenazina HCl	1.2
Flufenazina	0.6

Modificado de: Garnica P, R. "Esquizofrenia, nuevas perspectivas" Editorial Piensa, México 2002