

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

**ALTERACIONES NEUROCOGNITIVAS EN PACIENTES CON TRASTORNO
BIPOLAR EN EUTIMIA**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA

PRESENTA:
MARGARITA HORTA CARRILLO

TUTOR TEÓRICO:
DR. CARLOS BERLANGA C.



TUTOR METODOLÓGICO:
DRA. DANIELA MENDIETA C.



MÉXICO, D.F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	1
I. MARCO TEÓRICO	2
CAPÍTULO 1. GENERALIDADES DEL TRASTORNO BIPOLAR	2
<i>1.1 Definición del Trastorno bipolar</i>	
<i>1.2 Criterios diagnósticos de Trastorno bipolar</i>	2
<i>1.3 Clasificación del Trastorno bipolar</i>	4
<i>1.4 Historia Natural</i>	5
<i>1.5 Epidemiología</i>	5
CAPITULO 2. NEUROPSICOLOGIA Y TRASTORNO BIPOLAR	5
<i>2.1 Usos de la Neuropsicología en Psiquiatría</i>	5
<i>2.2 Estudios en pacientes bipolares en eutimia</i>	6
<i>2.3 Estudios en pacientes bipolares en depresión</i>	7
<i>2.4 Estudios en diferentes fases del trastorno bipolar</i>	7
CAPITULO 3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y COGNICIÓN	8
CAPÍTULO 4. ANORMALIDADES ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES EN LOS TRASTORNOS DEL ANIMO	8
II. METODOLOGÍA	
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
JUSTIFICACIÓN	9
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	9
DISEÑO DEL ESTUDIO	9
POBLACION ESTUDIADA	9
<i>Criterios de inclusión</i>	10
<i>Criterios de exclusión</i>	10
VARIABLES EVALUADAS	10
<i>Cognitivas</i>	10
<i>Variables clínicas y demográficas</i>	10
INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN	11
<i>SCID I</i>	11
<i>Escala para valoración de manía de Young</i>	11
<i>Escala de Hamiltón para depresión</i>	11
<i>Torre de Londres</i>	12
<i>Test de aprendizaje verbal España-Complutense TAVEC</i>	13
PROCEDIMIENTO	15
ANALISIS ESTADÍSTICO	16

CONSIDERACIONES ÉTICAS	16
III. RESULTADOS	17
<i>Datos clínicos y demográficos</i>	17
<i>Funcionamiento cognitivo</i>	18
<i>Memoria verbal</i>	18
<i>Planeación ejecutiva</i>	20
<i>Asociaciones entre funciones cognitivas y variables clínicas y demográficas</i>	21
IV. DISCUSION	23
V. CONCLUSIONES	26
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	27

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios DSM IV para episodio maniaco	2
Tabla 2. Criterios DSM IV para episodio depresivo	3
Tabla 3. Criterios DSM IV para episodio mixto	3
Tabla 4. Criterios DSM IV para episodio hipomaniaco	4
Tabla 5. Variables clínicas y demográficas	10
Tabla 6. Grupos por edad del estudio normativo de TAVEC	14
Tabla 7. Promedio de episodios afectivos totales	17
Tabla 8. Tratamiento farmacológico de la muestra	18
Tabla 9. Promedio y desviación estándar de las variables del TAVEC	19
Tabla 10. Puntuaciones en Torre de Londres	20
Tabla 11. Correlaciones variables clínico-demográficas/Torre de Londres	21
Tabla 11. Correlaciones variables clínico-demográficas/TAVEC	22

INTRODUCCIÓN

El estudio del trastorno bipolar desde el punto de vista de la neuropsicología ha tomado cada vez mayor importancia en las más recientes investigaciones, ya que nos proporciona una serie de herramientas fundamentales para intentar comprender el proceso de enfermedad, desde su fisiopatología, sus diversas formas de manifestarse y desde luego sus consecuencias y pronóstico.

El funcionamiento cognitivo y los trastornos del estado de ánimo ya han sido estudiados, sin embargo los resultados no son consistentes; se han reportado alteraciones en diferentes áreas cognitivas en pacientes con trastorno bipolar, tanto en episodios de manía, depresión e incluso en periodos de estabilidad afectiva o eutimia, siendo esta fase del trastorno a la cual nos enfocaremos en esta investigación.

Los hallazgos de alteraciones cognitivas en pacientes con trastorno bipolar que al momento de ser evaluados se encontraban en eutimia, ha implicado serios cuestionamientos incluso desde el concepto del mismo trastorno, en sus primeras descripciones se ha considerado un padecimiento afectivo con mejor pronóstico comparado con otras patologías psiquiátricas, sin embargo en la práctica clínica se encuentran cada vez con más frecuencia pacientes que a pesar de no reunir criterios diagnósticos para un episodio afectivo agudo, presentan dificultad para retornar a su funcionamiento global premórbido. Son las alteraciones cognitivas una de las posibles propuestas para explicar tal disfunción; por otro lado al existir fallas en el área cognitiva de forma independiente con el estadio del trastorno bipolar y al hallarlas incluso en familiares de individuos afectados ha conllevado a considerar las fallas cognitivas como posibles marcadores biológicos de la patología afectiva.

En este estudio el enfoque estará dirigido a estudiar pacientes provenientes de la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría en eutimia con la finalidad de determinar la presencia de alteraciones cognitivas en cuanto a la memoria verbal y funcionamiento ejecutivo, debido a que son las áreas que se han reportado afectadas de forma más consistente en la literatura.

I. O si
II. MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO 1. GENERALIDADES DEL TRASTORNO BIPOLAR

1.1 DEFINICIÓN DE TRASTORNO BIPOLAR

Históricamente su concepto ha evolucionado, en 1921 Kraepelin señaló la importancia de estudiar el curso de la enfermedad psiquiátrica para diferenciar entre los tres tipos de psicosis: demencia precoz, enfermedad maniaco depresiva y paranoia.¹ Describió a la enfermedad maniaco depresiva como episódica con recuperación total entre los episodios y con un buen pronóstico. Sin embargo existen datos que demuestran que esto es aplicable sólo para una minoría de los pacientes con este padecimiento, ya que un gran porcentaje de estos tiene un mal pronóstico, recaídas frecuentes, síntomas residuales, alteraciones cognitivas y desadaptación social.

El trastorno bipolar se encuentra clasificado dentro de los trastornos del estado del ánimo, se trata de una enfermedad común, recurrente y severa, catalogado como un trastorno psiquiátrico mayor y reconocido como un problema de salud pública.² El trastorno bipolar incluye distintas formas de alteraciones del afecto. En este grupo se engloban todos aquellos cuadros sindrómicos en los que la alteración fundamental es la condición afectiva del paciente.

Se ha definido la depresión y la manía como los polos opuestos que limitan una línea continua a lo largo de la cual se dan los diferentes grados de episodios afectivos que el paciente puede presentar.

1.2 CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA TRASTORNO BIPOLAR

Está caracterizado por la presencia de episodios recurrentes de elevación del ánimo (manía) y depresión, los criterios diagnósticos para manía (tabla 1), depresión (tabla 2), mixto (tabla 3) y de hipomanía (tabla 4) se especifican en el Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales (DSM-IV-TR)³ de la Asociación Psiquiátrica Americana. Estos episodios consisten en síntomas que reflejan alteraciones en el estado de ánimo, pensamiento, conducta y percepción.⁴

Tabla 1.
Criterios DSM-IV para episodio maniaco

-
- A. Un periodo diferenciado de un estado de ánimo anormal persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura a menos una semana (o cualquier duración si es necesaria la hospitalización).
 - B. Durante el periodo de alteración del estado de ánimo han persistido tres o mas de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) y han estado presentes en un grado significativo:
 - 1) Autoestima exagerada o grandiosidad
 - 2) Disminución de la necesidad de dormir
 - 3) Más hablador de lo habitual o verborreico
 - 4) Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado
 - 5) Distraibilidad
 - 6) Aumento de la actividad intencionada o agitación psicomotora
 - 7) Implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves.
 - C. Los síntomas no cumplen los criterios para el episodio mixto
 - D. La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave para provocar deterioro laboral o de las actividades sociales habituales o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos.
 - E. Los síntomas o son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia ni a una enfermedad médica.
-

Tabla 2.
Criterios DSM-IV para episodio depresivo

-
- A. Presencia de cinco o más de los siguientes síntomas durante un periodo de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser estado de ánimo deprimido o pérdida del interés o de la capacidad para el placer.
 - 1) Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto o la observación realizada por otros
 - 2) Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día
 - 3) Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso, o pérdida o aumento del apetito casi cada día
 - 4) Insomnio o hipersomnia casi cada día
 - 5) Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día
 - 6) Fatiga o pérdida de energía casi cada día
 - 7) Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados casi cada día
 - 8) Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día
 - 9) Pensamientos recurrentes de muerte, ideación suicida recurrente sin un plan específico, una tentación de suicidio o un plan específico para suicidarse
 - B. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.
 - C. Los síntomas provocan malestar significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
 - D. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o una enfermedad médica.
 - E. Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo, los síntomas persisten durante más de 2 meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.
-

Tabla 3
Criterios DSM-IV para episodio mixto

-
- A. Se cumplen los criterios tanto para un episodio maniaco como para un episodio depresivo mayor (excepto en la duración) casi cada día durante al menos un periodo de 1 semana.
 - B. La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave para provocar un importante deterioro laboral, social o de las relaciones con los demás o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos.
 - C. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o una enfermedad médica.
-

Tabla 4.
Criterios DSM-IV para episodio hipomaniaco

-
- A. Un periodo diferenciado durante el que el estado de ánimo es persistentemente elevado, expansivo o irritable durante al menos 4 días y que es claramente diferente del estado de ánimo habitual.
 - B. Durante el periodo de alteración del estado de ánimo, han persistido tres o más de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) y han estado presentes en un grado significativo:
 - 1) Autoestima exagerada o grandiosidad
 - 2) Disminución de la necesidad de dormir
 - 3) Más hablador de lo habitual o verborreico
 - 4) Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado
 - 5) Distrabilidad
 - 6) Aumento de la actividad intencionada o agitación psicomotora
 - 7) Implicación excesiva en actividades que tienen un potencial para producir consecuencias graves
 - C. El episodio está asociado a un cambio inequívoco de la actividad que no es característico del sujeto cuando está asintomático.
 - D. La alteración del estado de ánimo y el cambio de actividad son observables por los demás.
 - E. El episodio no es suficientemente grave como para provocar un deterioro laboral o social importante o para necesitar hospitalización, ni hay síntomas psicóticos.
 - F. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia ni a una enfermedad médica.
-

1.3 CLASIFICACIÓN DEL TRASTORNO BIPOLAR

Debido a que los episodios afectivos pueden ser muy variables desde la forma en que se presentan, su duración, secuencia e intensidad, en la actualidad existe una tendencia a considerar este grupo de trastornos dentro de un espectro de continuidad, dentro del cual están incluidos una gran diversidad de subtipos. En las nuevas clasificaciones del trastorno bipolar los podemos encontrar incluidos en el concepto de “Trastornos del espectro bipolar”.

Al tomar en cuenta la evolución del trastorno bipolar como un padecimiento con periodos alternos e intermitentes de episodios afectivos, se define su clasificación en subtipos de acuerdo con estas características. Las clasificaciones y la nomenclatura validada a través de estudios epidemiológicos y clínicos de campo definen la existencia de al menos dos categorías del trastorno bipolar: el tipo I y tipo II.

1.3.1 Trastorno bipolar tipo I

Corresponde a las descripciones del trastorno bipolar clásico, su principal característica es que el paciente presenta por lo menos un episodio de manía, algunos pacientes han presentado episodios previos de depresión, y la mayoría de los pacientes presentan episodios subsecuentes de manía o depresión. También pueden presentar episodios de hipomanía o mixtos. Estos episodios pueden alternar con periodos de estabilidad o eutimia, sin embargo, la recurrencia de los episodios es lo más frecuente, aunque no existe ningún patrón definido con respecto a la frecuencia, duración o severidad de los episodios afectivos.

1.3.2 Trastorno bipolar tipo II

Este tipo de trastorno bipolar está caracterizado por la presencia de episodios depresivos mayores y al menos un episodio de hipomanía, sin que los episodios de síntomas de maníacos cumplan los criterios diagnósticos para un síndrome maniaco completo. Se trata de un trastorno bipolar en la mayoría de los casos de difícil diagnóstico, ya que lo pacientes tienden a buscar atención en los episodios depresivos.

1.4 HISTORIA NATURAL

El trastorno bipolar dura toda la vida, tiene un curso variable y diferente en cada individuo. En promedio, el primer episodio del trastorno bipolar se presenta en la primera y segunda década de la vida y puede ser de manía, hipomanía, mixto o depresivo; sin embargo es más común que los hombres debuten con un episodio maniaco, aunque tanto hombres como mujeres pueden iniciar con un episodio depresivo. Los pacientes que no reciben tratamiento pueden llegar a tener más de diez episodios totales, con estabilización de la duración de los episodios afectivos y el periodo interepisódico o de eutimia después de cuatro o cinco episodios.⁵ Es frecuente que los pacientes experimenten varios episodios depresivos antes de tener el primer episodio de manía.

1.5 EPIDEMIOLOGÍA

Afecta aproximadamente 1-3% de la población general,² con prevalencia similar entre hombres y mujeres.⁶ El suicidio se estima como causa de muerte en más del 15% de los individuos afectados. Ha sido reconocido como la sexta causa de discapacidad en el mundo por la Organización Mundial de la Salud, con la proyección de un impacto importante en un futuro.⁷

CAPÍTULO 2. NEUROPSICOLOGÍA Y TRASTORNO BIPOLAR

2.1 USOS DE LA NEUROPSICOLOGÍA EN PSIQUIATRÍA

La neuropsicología es entendida generalmente como el estudio de la relación entre la función cerebral y la conducta. Ha estudiado la relación entre lesiones cerebrales y patrones específicos de déficit funcionales que han sido contribuciones sustanciales para el entendimiento del papel que tienen regiones neuroanatómicas específicas en procesos mentales normales. Algunas de sus aplicaciones son la identificación de lesiones cerebrales en pacientes psiquiátricos, la evaluación del deterioro cognitivo a través del tiempo, el avance en teorías de la localización neuroanatómica de los síntomas de varios trastornos psiquiátricos. La neuropsicología también provee herramientas para mejorar el entendimiento de la relación entre las alteraciones cognoscitivas centrales y los síntomas y así servir para identificar predictores cognoscitivos del curso de la enfermedad, así mismo proporciona un método para discriminar entre formas heterogéneas de algunos trastornos psiquiátricos. Clínicamente las pruebas neuropsiquiátricas pueden ser usadas para desarrollar estrategias de tratamiento fundamentadas en fallas cognitivas específicas.⁸

Las alteraciones cognoscitivas y los trastornos del ánimo han sido estudiados de manera extensa, sin embargo los resultados no siempre han sido consistentes. En términos generales, tanto en pacientes unipolares como bipolares se han descrito alteraciones en las pruebas de atención, funcionamiento ejecutivo y memoria.⁹

Las persistentes dificultades psicosociales y alteraciones en el funcionamiento neurocognoscitivo son muy comunes en los pacientes con trastorno bipolar aun en fases asintomáticas de la enfermedad.¹⁰ A continuación presento los estudios más representativos que analizan las alteraciones neurocognoscitivas en pacientes con trastorno bipolar.

2.2 ESTUDIOS REALIZADOS EN PACIENTES BIPOLARES EN EUTIMIA

La naturaleza y extensión de la disfunción neurocognoscitiva en pacientes con trastorno bipolar aun es incierta, la mayoría de los estudios se ha realizado en pacientes en manía o depresión aguda.

En 1998 Kessing y colaboradores¹¹ realizaron un estudio de cohorte controlado. Se incluyeron pacientes hospitalizados entre 19-25 años de edad con diagnóstico de trastornos afectivos. Las entrevistas y evaluaciones de la función cognoscitiva se realizaron en fase de eutimia. Los pacientes estudiados fueron 118 con depresión unipolar, 28 con trastorno bipolar y 58 sujetos sanos. Los pacientes con episodios recurrentes presentaron fallas más significativas que los pacientes con un solo episodio y más fallas que los controles. No hubo diferencia en la gravedad de la disfunción entre pacientes unipolares y bipolares. Los resultados sugieren que las fallas cognoscitivas en pacientes unipolares y bipolares parecen estar asociadas al número de episodios afectivos.

Según Ferrier y colaboradores¹² el área cognoscitiva principalmente afectada en pacientes bipolares en eutimia es el funcionamiento ejecutivo, para lo cual se aplicó una serie de pruebas neuropsicológicas que evalúan la atención, memoria de trabajo, aprendizaje y funciones ejecutivas; se incluyeron dos grupos de pacientes con trastorno bipolar, divididos según los autores en pacientes de buen pronóstico (21) y de mal pronóstico (20), también se incluyeron 20 sujetos sanos. Todos los pacientes estaban en eutimia o con bajos niveles de síntomas depresivos. Los resultados indicaron fallas en los pacientes con trastorno bipolar en el funcionamiento ejecutivo.

En un intento de determinar si la comorbilidad de dependencia al alcohol contribuye a las fallas neurocognoscitivas encontradas en pacientes bipolares en eutimia, Altshuler y colaboradores

realizaron el siguiente estudio: incluyeron 35 pacientes bipolares en eutimia (12 con historia de dependencia a alcohol y 13 sin tal antecedente), se compararon con 22 sujetos normales y se aplicó una batería neuropsicológica que evaluó diferentes dominios. Los resultados indicaron diferencias entre los grupos: los pacientes bipolares con y sin dependencia a alcohol mostraron fallas en la memoria verbal. Los sujetos con historia de problemas de alcohol presentaron fallas en las funciones ejecutivas comparados con los controles.¹³

La visión tradicional ha sido que el trastorno afectivo tipo bipolar en la mayoría de los pacientes tiene una remisión total entre los episodios, los resultados de investigaciones recientes sugieren que aun en estos periodos se presentan déficit cognoscitivos residuales. En 2000 se realizó un estudio de casos y controles, evaluaron a pacientes bipolares que se encontraban en remisión durante los últimos 4 meses (N=18); sin historia de abuso o dependencia a sustancias. Se evaluó la memoria y el funcionamiento ejecutivo. Los resultados mostraron que los pacientes en remisión presentaron alteraciones específicas en la memoria, sin embargo tuvieron mejoría en las funciones ejecutivas. El incremento en la latencia de las respuestas en las funciones ejecutivas sugiere una pequeña alteración residual. Estos hallazgos sugieren en términos neuroanatómicos que la función cortical posterior (lóbulo temporal) no muestra mejoría mientras que la función frontal tiende a la recuperación durante la remisión.¹⁴

Se ha sugerido que la alta frecuencia de episodios y hospitalizaciones se asocia con fallas cognoscitivas más severas, esto ha sido examinado en pacientes que se encontraban tanto en eutimia como en periodos sintomáticos. La presencia de sintomatología subclínica también ha mostrado relevancia al influir de manera significativa en estos resultados, principalmente los síntomas de depresión y ansiosos. En 2001 Zubieta y colaboradores¹⁵ realizaron una investigación en pacientes con trastorno bipolar sintomáticos en comparación con sujetos sanos, evaluaron diferentes áreas cognoscitivas. Incluyeron 15 pacientes con trastorno bipolar tipo I con historia previa de psicosis durante manía, que después de un prolongado periodo de remisión completaron una serie de pruebas neuropsicológicas. Relacionaron las evaluaciones neuropsicológicas con las variables clínicas relacionadas con la severidad de la enfermedad. Se detectaron alteraciones en las evaluaciones de aprendizaje verbal, funcionamiento ejecutivo y coordinación motora en pacientes con trastorno bipolar comparados con sujetos sanos. La prueba de función ejecutiva correlaciona negativamente con el número de episodios de manía y depresión. Los pacientes en eutimia mostraron reducciones en dominios cognoscitivos específicos aun después de fases prolongadas de eutimia. Algunos de estas alteraciones parecen estar asociados con un curso más grave de la enfermedad y pobre funcionamiento ocupacional y social.

Muchos profesionistas se han visto influidos por la visión de Kraepelin quien propuso la existencia de sustanciales fallas cognoscitivas asociadas a la esquizofrenia pero no a la enfermedad maniaco depresiva. Se ha estimado que 30-50% de los pacientes en remisión alcanzan su nivel premórbido de funcionamiento psicosocial y la desadaptación se ha asociado a alteraciones cognoscitivas. La comparación del funcionamiento cognoscitivo del trastorno bipolar con otros trastornos psiquiátricos ayuda a definir las alteraciones que son específicas del trastorno bipolar.¹⁶

El estudio de casos y controles realizado por Cavanagh¹⁷ y colaboradores soporta el consenso de la existencia de un síndrome cognoscitivo persistente en pacientes con trastorno bipolar, se encontraron alteraciones en las pruebas de aprendizaje verbal y memoria que correlacionaron negativamente con el número de episodios de manía.

Como un intento de caracterizar el funcionamiento neurocognoscitivo en pacientes bipolares en eutimia haciendo énfasis en las funciones ejecutivas, se estudiaron 30 pacientes con trastorno bipolar y fueron comparados con 30 sujetos sanos, se usaron pruebas neuropsicológicas sensibles principalmente al daño en la corteza prefrontal. Los pacientes con trastorno bipolar mostraron alteraciones en la atención, memoria verbal y mantenimiento de la atención. Este último representó un marcador de vulnerabilidad neuropsicológica para el trastorno bipolar.¹⁸

Dentro de los estudios más recientes destaca el realizado por Altshuler y colaboradores; en tal investigación se utilizó una serie de pruebas neuropsicológicas que evaluó el funcionamiento ejecutivo, memoria verbal y visual, aprendizaje, habilidad visoconstructiva y lenguaje; se aplicó

a tres grupos de sujetos que fueron 40 pacientes con trastorno bipolar en eutimia, 20 pacientes estables con esquizofrenia y 22 sujetos sanos. Los pacientes con esquizofrenia mostraron fallas cognoscitivas generales comparados con los sujetos sanos, los pacientes con trastorno bipolar mostraron alteraciones en el funcionamiento ejecutivo y la memoria verbal.¹⁹

2.3 ESTUDIOS EN EPISODIOS DE DEPRESIÓN

La depresión ha sido asociada a alteraciones en la memoria episódica, en un intento de aclarar la asociación de las características de la depresión y las fallas en la memoria, se realizó un estudio que evaluó este aspecto en 23 pacientes con un primer episodio depresivo, 28 con depresión unipolar recurrente, 18 pacientes con trastorno bipolar y episodios depresivos recurrentes, así como 88 sujetos sanos. Los pacientes con un primer episodio depresivo no mostraron alteraciones en la memoria verbal, comparados con los sujetos sanos; los pacientes con depresión recurrente tanto unipolares como bipolares sí mostraron alteraciones en la memoria verbal. Estos resultados indican que el número de episodios depresivos tiene un efecto negativo en el funcionamiento de la memoria verbal en pacientes con depresión.²⁰

2.4 ESTUDIOS EN DIFERENTES FASES DEL TRASTORNO BIPOLAR

En un intento para entender las diferencias cognoscitivas en cuanto al estado de la enfermedad, Vieta y colaboradores²¹ realizaron un estudio en el que se evaluaron diferentes territorios cognoscitivos en pacientes que presentaban depresión bipolar (n=30), manía (n=34) así como pacientes en eutimia (n=44). La comparación de los resultados se hizo con un grupo de 30 controles sanos sin historia de enfermedades psiquiátricas o neurológicas. La batería neuropsicológica evaluó la atención, funcionamiento ejecutivo y memoria visual y verbal. Los tres grupos con trastorno bipolar presentaron alteraciones en la memoria verbal y las funciones ejecutivas en comparación con el grupo control. Las alteraciones en la memoria verbal se relacionaron con la duración de la enfermedad y el número de episodios de manía, hospitalizaciones e intentos suicidas.

La relación entre las funciones cognoscitivas y la sintomatología en el trastorno bipolar aun no es clara. En este estudio se incluyeron 15 pacientes en manía, 15 en depresión y 15 en eutimia, fueron comparados con 30 controles sanos. Las fallas en las funciones ejecutivas fueron asociadas principalmente con el episodio de manía. En general los pacientes en manía tuvieron mejor precisión que el grupo en eutimia y depresión, los grupos en remisión y depresión mostraron menores fallas, las alteraciones en la iniciativa de respuesta pensamiento estratégico y falta de control fue evidente en todos los grupos con trastorno bipolar. Existe un consenso en relación a que el funcionamiento cognoscitivo está menos afectado en los periodos de eutimia, pero este estudio muestra diferencias en comparación con sujetos sanos. En realidad poco se conoce acerca del efecto de la recurrencia de episodios y la cognición. Algunos estudios que comparan la manía y la depresión bipolar han detectado diferencias cognoscitivas. En un estudio se observaron trastornos cognoscitivos durante manía y episodios mixtos, los cuales fueron más limitados y menos graves en depresión. Existe evidencia de que la disfunción cognoscitiva durante las exacerbaciones sintomáticas y en remisión se relaciona con anomalías estructurales y funcionales de la corteza prefrontal y ganglios basales.²²

CAPÍTULO 3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y COGNICIÓN

La gran mayoría de los estudios revisados han incluido pacientes con medicación psicotrópica la cual puede influir en el funcionamiento cognoscitivo. En cuanto al tratamiento con Lito, algunos estudios han informado de alteraciones en la memoria y la atención,²³ sin embargo existen estudios en los que no se han reportado cambios.²⁴ La misma falta de consistencia se ha presentado en cuanto a los efectos de los anticonvulsivantes en pacientes psiquiátricos sin embargo sus efectos han sido considerados modestos.²⁵ El impacto de los antidepresivos en la cognición se ha considerado realmente mínimo.²⁶ Los efectos de los antipsicóticos no se han evaluado en pacientes con trastorno bipolar, la mayor parte de la literatura se ha centrado en la relación del tratamiento antipsicótico y el funcionamiento cognoscitivo en pacientes con esquizofrenia.²⁷ Debemos tomar en cuenta que la mayoría de los pacientes con trastorno bipolar han sido tratados con más de una clase de fármacos psicotrópicos, lo que dificulta la evaluación de los efectos de cada uno de estos.

En un estudio en 2004 se evaluó a pacientes que tenían por lo menos un mes sin tomar ninguna medicación, con la finalidad de comparar los resultados encontrados en estudios con pacientes medicados. Se aplicó una batería neuropsicológica a cuatro grupos participantes: 30 pacientes con esquizofrenia con síntomas positivos, 22 pacientes con síntomas negativos de esquizofrenia, 27 pacientes con trastorno bipolar y 28 sujetos sanos. El resultado de este estudio es similar a los de estudios en pacientes medicados, lo que sugiere que los efectos de los medicamentos no representaron un cambio significativo.²⁸

CAPITULO 4. ANORMALIDADES ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES CEREBRALES EN LOS TRASTORNOS DEL ÁNIMO

Los estudios neuroanatómicos han ayuda de no solo al entendimiento de la regulación neural del animo, sino también al entendimiento del funcionamiento cognoscitivo en los trastornos del animo. La localización de anormalidades estructurales y funcionales en los trastornos del ánimo es consistente con las fallas cognoscitivas y han dado bases para determinar las regiones neuroanatómicas afectadas. Las alteraciones en la corteza prefrontal dorso lateral, el estriado y el hipocampo se relacionan potencialmente con las alteraciones neurocognoscitivas en los trastornos del animo, es decir con fallas en la atención, memoria de trabajo y en el funcionamiento ejecutivo. El patrón de alteraciones cognoscitivas tanto en padecimientos unipolares como bipolares es similar, lo que indica un sustrato común en cuanto a la neurocognición, sin embargo en los dos trastornos de han encontrado deferencias en cuanto a las alteraciones estructurales del hipocampo, en los pacientes unipolares por o general se reporta una reducción en el volumen hipocampal mientras en los pacientes con trastorno bipolar se han encontrado reducciones, incremento o bien sin cambios con respecto a los controles.

En una reciente revisión de la literatura²⁹ para determinar las funciones neuropsicológicas que más frecuentemente se han determinado como alteradas y que incluso poseen características como posibles marcadores genéticos se encuentran la memoria y las funciones ejecutivas, por lo que en esta investigación serán objetivo de estudio.

I. METODOLOGÍA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- ¿Existen alteraciones cognoscitivas en pacientes con trastorno bipolar en eutimia?
- ¿Cuáles son las alteraciones cognoscitivas en pacientes bipolares en eutimia?
- ¿Existe relación entre las alteraciones cognoscitivas y las características clínicas y demográficas en los pacientes con trastorno bipolar?

JUSTIFICACIÓN

Se han identificado alteraciones cognoscitivas en pacientes con trastorno bipolar, en un inicio en episodios de manía y depresión, posteriormente se ha reconocido incluso en periodos de eutimia, sin embargo aun existe controversia en cuanto a cuales son las alteraciones específicas. El realizar este estudio permitirá ampliar el conocimiento acerca de esta área. No existen estudios previos realizados en población mexicana, lo cual nos permitirá abrir esta línea de investigación en nuestro país y contar con datos para conocer y poder brindar una atención integral a nuestra población.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Describir si existen alteraciones cognoscitivas en pacientes con trastorno bipolar tipo I en eutimia del Instituto Nacional de Psiquiatría.

Determinar cuales son las alteraciones cognoscitivas en pacientes con trastorno bipolar tipo I en eutimia

Determinar si existe relación entre las alteraciones cognoscitivas y las características clínicas y demográficas de la población estudiada

DISEÑO DEL ESTUDIO

Descriptivo, prospectivo de corte transversal.

POBLACIÓN ESTUDIADA

Se incluyeron 32 pacientes con diagnóstico de Trastorno Bipolar tipo I en eutimia del Instituto Nacional de Psiquiatría, mismos que concluyeron las evaluaciones neuropsicológicas, ya que durante el estudio se perdieron 6 pacientes debido que no acudieron a la valoración neuropsicológica.

- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con diagnóstico de Trastorno Bipolar tipo I en eutimia del Instituto Nacional de Psiquiatría, de uno u otro sexo, con edad entre 18 y 60 años

Pacientes sin impedimento para la comunicación verbal y escrita

Pacientes con trastorno bipolar tipo I de acuerdo al DSM-IV-TR con por lo menos 4 meses en eutimia

Pacientes con adecuado apego al tratamiento establecido

Pacientes sin antecedentes de dependencia a alcohol y otras sustancias

Pacientes que acepten participar en el estudio por medio de un consentimiento informado por escrito

- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con enfermedades medicas descompensadas
 Pacientes con comorbilidad psiquiátrica descompensada

VARIABLES EVALUADAS

- COGNITIVAS
 Planeación ejecutiva
 Memoria verbal
- VARIABLES CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS

Tabla 5
 Variables clínicas y demográficas

Variable	Tipo de variable	Se mide en	Obtención
Edad	dimensional	Años	Hoja datos clínico-demográficos
Sexo	nominal	femenino/masculino	Hoja datos clínico-demográficos
Edad de inicio	dimensional	Años	Life chart
Tiempo de evolución	dimensional	Años	Life chart
Numero de episodios afectivos totales	dimensional	número de episodios	Life chart
Numero de episodios de manía	dimensional	número de episodios	Life chart
Numero de episodios de hipomanía	dimensional	número de episodios	Life chart
Numero de episodios depresivos	dimensional	número de episodios	Life chart
Numero de episodios mixtos	dimensional	número de episodios	Life chart
Presencias de síntomas psicóticos	categórica	Si/No	Life chart
Numero de hospitalizaciones	dimensional	número	Life chart
Apego a Tratamiento	categórica	Si/No	Life chart
Comorbilidad medica	categórica	número de comorbilidades	Hoja datos clínico-demográficos
Comorbilidad psiquiátrica	categórica	número de comorbilidades	SCID I
Antecedentes familiares psiquiátricos	categórica	Si/No	Hoja datos clínico-demográficos

INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

A. SCID I

La entrevista clínica estructurada para el DSM IV TR es una entrevista semiestructurada diseñada para realizar diagnósticos confiables. La confiabilidad para las construcciones categóricas es medida en términos de kappa. Los valores de Kappa sobre 70 se consideran que reflejan un buen acuerdo, valores del 50 a 70 acuerdo justo, y debajo del acuerdo son los valores menores a 50.

B. Escala para la evaluación de manía de Young

Es un instrumento con once variables diseñado para medir la gravedad de los síntomas de manía y para determinar el efecto del tratamiento sobre estos síntomas. Las once variables incluidas son: afecto, energía, interés sexual, sueño, irritabilidad, discurso, trastorno del lenguaje, pensamiento, contenido, conducta disruptiva, apariencia, insight. Siete variables se

califican con una escala de 0 a 4 y cuatro de a 8. La consistencia interna, determinada por la correlación entre la calificación total y cada una de las variables fue buena, de 0.45 para apariencia a 0.85 para trastornos del lenguaje y pensamiento. La confiabilidad interevaluador fue muy buena, 0.93 para la calificación total, con un rango de 0.66 para conducta disruptiva a 0.95 para el sueño. Para determinar la validez concurrente se correlacionó con la Escala de Petterson, con una evaluación global de severidad y con la escala de Biegel aplicada por enfermeras. La correlación con la evaluación global fue de 0.88, con la escala de Petterson de 0.89 y con la escala de Biegel de 0.71. Este instrumento es sensible al cambio.

Proporciona una puntuación total que es la suma de las puntuaciones en los 11 ítems. Esta puntuación total oscila entre 0 y 60 puntos.

En general se acepta que una puntuación:³⁰

Igual o menor a 6 es compatible con eutimia

7-20 es compatible con episodio mixto

Mayor a 20 es compatible con episodio maniaco

A mayor puntuación corresponde mayor gravedad del episodio maniaco

C. Escala de Hamilton para Depresión

Es utilizada para medir la severidad de la depresión, no es un instrumento diagnóstico. Sirve para medir los cambios a través del tiempo y la respuesta al tratamiento. Desde su publicación inicial en 1960, ha sido aceptada como el estándar de la evaluación para depresión clínica. La escala original consta de 17 variables. De estos, diez se califican de 0 a 4 y once de 0 a 2, dando un total que va desde 0 hasta 62 puntos.³¹ Su amplia aceptación y utilización prueban su validez de apariencia y su validez de contenido se manifiesta por el hecho de que la mayoría de los investigadores emplean la versión original. Además de la sensatez esta escala reúne los criterios de confiabilidad y validez. La consistencia interna medida con el alfa de Cronbach, se ha reportado de 0.48 a 0.85 antes del tratamiento, y de 0.76 a 0.92 después del tratamiento. La correlación entre evaluadores ha sido reportada hasta de 0.94. En cuanto a la validez, en estudios de pacientes deprimidos se han demostrado correlaciones altas 0.84, 0.89 y 0.90, entre las puntuaciones de Ham-D y evaluaciones clínicas globales de severidad. Esta escala se ha empleado para cuantificar el grado de síntomas depresivos en pacientes que no tienen enfermedades depresivas primarias por ejemplo en personas con cefalea tipo migraña, dolor facial atípico, trastorno obsesivo compulsivo, alcoholismo, esquizofrenia, etcétera.³²

La puntuación global se obtiene sumando las puntuaciones de cada ítem. Existen distintos puntos de corte o normas de interpretación. Los de Beach³³ son los siguientes:

0-7: sin depresión

8-12: depresión menor

13-17: menos que depresión mayor

18-29: depresión mayor

30-52: más que depresión mayor

El criterio de inclusión más utilizado en los ensayos clínicos es una puntuación igual o mayor a 18. Se considera remisión la puntuación igual o menor a 7.

D. Torre de Londres

Prueba neuropsicológica desarrollada por Shallice³⁴ para identificar el deterioro de los procesos de planificación asociados con disfunciones del lóbulo frontal. Esta prueba requiere una planificación en el sentido de hacer un análisis de medios y fines para resolver unos problemas cuya dificultad va aumentando. Los procesos de planificación están considerados como conductas ejecutivas controladas por los lóbulos frontales.³⁵ La Torre de Londres es una adaptación y simplificación del tipo de problema que se presenta en la torre de Hanoi, y permite que la dificultad de los problemas sea gradual. Existen diferentes sistemas de administración y

corrección, desde la versión clásica de madera hasta la versión computarizada. En los últimos años ha habido un creciente uso de la Torre de Londres como test de planificación, tanto en sujetos con lesiones en los lóbulos frontales como en los que presentan trastornos mentales.

La Torre de Londres es un instrumento neuropsicológico diseñado para evaluar la resolución de problemas de alto orden, específicamente las habilidades de planeación ejecutiva, tanto en niños como en población adulta. La Torre de Londres presenta varias modificaciones en su administración y puntuación. Estas modificaciones han favorecido su utilidad clínica, aplicabilidad y estandarización a poblaciones de niños y adulta.

El funcionamiento ejecutivo involucra la planeación, organización e integración de conductas necesarias para intentar o llevar a cabo conductas con un objetivo determinado. El proceso de planeación requiere la habilidad de conceptualizar el cambio, responder objetivamente, generar y seleccionar alternativas así como mantener la atención.¹⁶ Los lóbulos frontales en interacción con otras regiones corticales y subcorticales están involucrados en la planeación ejecutiva; el daño a dichas estructuras puede tener consecuencias profundas en la conducta.

La evaluación consiste en diez problemas de dificultad ascendente. El examinado debe mover las esferas de color montadas sobre tres perchas verticales de acuerdo a dos rutas de resolución de problemas estrictamente impuestas. El tiempo de evaluación es de aproximadamente 10 a 15 minutos.

Confiabilidad temporal. La confiabilidad temporal de las variables de la Torre de Londres en un estudio realizado con niños de 7-10 años de edad, los cuales fueron evaluados en 2 ocasiones, con un intervalo de 19.7 días en promedio obtuvo un valor con nivel moderado a alto ($r=.80$ $p<001$), lo cual indica que las puntuaciones son relativamente estables a través del tiempo.

Validez de criterio. La intercorrelación de Torre de Londres con otras evaluaciones neuropsicológicas resultó altamente significativa con otras evaluaciones de funcionamiento ejecutivo en adultos jóvenes y muestras de pacientes con TDAH.

Las variables evaluadas por medio de Torre de Londres son las siguientes:

1. Movimientos totales. La puntuación primaria se basa en el número de movimientos que el examinado ejecuta en resolver el problema.
2. Violaciones a la regla. El total de violaciones no tiene un límite, sin embargo es raro encontrar más de tres violaciones.
3. Violación al tiempo
4. Tiempo total de iniciación
5. Tiempo de ejecución
6. Tiempo total

E. Test de aprendizaje verbal España-Complutense (TAVEC)

Versión española del test de aprendizaje verbal California (CVLT). Permite evaluar la memoria episódica para material verbal. Permite la evaluación de las múltiples estrategias y procesos implicados en el aprendizaje y el recuerdo de material verbal, que pueden resultar perturbados en cada una de las diferentes condiciones patológicas neurológicas y psiquiátricas que conllevan trastornos de memoria.³⁶

Antecedentes. Se centran en las listas de aprendizaje de elementos verbales utilizadas en el laboratorio; Ebbinghaus en 1885 fue el primero que utilizó listas de aprendizaje constituidas por sílabas sin sentido, posteriormente siguieron listas de letras, de números y de palabras. Se puede pedir al individuo que repita las palabras de la lista en cualquier orden, lo que constituye el recuerdo libre; que las repita en el mismo orden en que se le han presentado, lo que valora el recuerdo serial. Además se le pueden proporcionar ayudas fonéticas o semánticas, llamado recuerdo con claves o se le puede pedir que reconozca las palabras de la lista de aprendizaje cuando se le presenta una lista más amplia para valorar el reconocimiento.

Los antecedentes próximos del TAVEC son el Test de las quince palabras de Rey en 1958 y los test derivados de él. En 1959 Taylor hace una versión americana del Test de Rey, el Rey Auditory Verbal Learning Test³⁷, consistente en la traducción de dos de las listas de Rey (listas A y B). Una versión paralela de RAVLT, que utiliza las listas C y D de Rey, ha sido publicada más recientemente por Crawford, Steward y Moore en 1989.

En 1987 se publicó el California Verbal Learning Test (CVLT), que añade al RAVLT una estructura semántica interna en las listas de aprendizaje, de interferencia y de reconocimiento, así como dos pruebas de recuerdo con claves semánticas, que se presentan inmediatamente después de las pruebas de recuerdo libre a corto y largo plazo respectivamente.

Estructura del TAVEC. Consta de tres listas de palabras, todas ellas referentes a objetos que se pueden comprar: una lista de aprendizaje (lista A), una lista de interferencia (lista B) y una lista de reconocimiento. Cada una de ellas tiene una estructura interna. La estructura de las listas A y B es idéntica, ambas están constituidas por palabras procedentes de determinadas categorías semánticas. Cada una de las listas A y B constan de dieciséis palabras pertenecientes a cuatro categorías semánticas, es decir cuatro palabras de cada categoría. Dos de las categorías de cada lista son comunes entre sí y dos son privativas de cada lista. La lista de reconocimiento consta de 42 palabras que proceden de: a) las dieciséis palabras de la lista A, b) dos palabras de cada una de las dos categorías semánticas que la lista B comparte con la lista A, c) dos palabras de cada una de las categorías semánticas específicas de la lista B, d) una palabra "prototípica" (las de más elevada frecuencia de uso) de cada una de las cuatro categorías semánticas que integran la lista A, e) ocho palabras relacionadas fonológicamente con otras tantas palabras de lista A y f) ocho palabras no relacionadas con ninguna lista. Se estableció así una versión experimental de las listas A y B y de la lista de reconocimiento. Se aplicó esta versión a 102 adultos sanos de ambos sexos, de diferentes grupos de edad y de tres niveles educativos, según los resultados se realizaron algunos cambios, estableciéndose así la versión definitiva de las listas del TAVEC.

La lista A incluye las categorías de: especias, frutas, herramientas y prendas de vestir.

La lista B comparte con la lista A las categorías especias y frutas e incluye también las categorías pescados y utensilios de cocina.

Se tomaron en cuenta las mismas categorías semánticas que integran el CVLT: 1) especias, 2) prendas de vestir, 3) utensilios de cocina, 4) herramientas, 5) pescados y 6) frutas. Se seleccionaron 32 palabras de seis categorías: cuatro palabras de cada una de las categorías 2, 3, 4 y 5 y ocho palabras de cada categoría 1 y 6. Se eliminaron en cada categoría las tres palabras de más alta frecuencia de aparición. Se seleccionaron en cada categoría las siguientes cuatro u ocho palabras de más alta frecuencia de uso.³⁶

Consiste en el aprendizaje de la lista A, que consta de dieciséis palabras, a lo largo de cinco ensayos, tras los cuales se propone al sujeto el aprendizaje en un solo ensayo, de una lista de interferencias constituida por otras dieciséis palabras. Hay una serie de pruebas de recuerdo a corto y largo plazo, sin y con interferencias, sin y con ayuda, y una prueba de reconocimiento. No se informa al sujeto de la existencia de los cinco ensayos ni de las pruebas de recuerdo o de reconocimiento. Aunque aparentemente las listas son meramente seriales, poseen en realidad una determinada estructura semántica, es decir, las palabras de cada lista pertenecen, con igualdad numérica, a una de cuatro categorías semánticas, y han sido seleccionadas por su frecuencia de uso. Se trata de un test clínico y psicométrico que contempla la complejidad de los procesos de memoria mediante las pruebas indicadas y mediante un sistema de puntuación capaz de cuantificar por separado los componentes preservados y perturbados en cada función.

Estudio normativo del TAVEC. Con la finalidad de poder comparar los resultados de un individuo con los obtenidos con los individuos de la misma edad, se llevó a cabo un estudio normativo con un grupo de individuos normales.

El grupo normativo incluyó a 1010 sujetos, todos ellos españoles, residentes de la región de Madrid, aunque de procedencia geográfica diferente. Se consideraron variables como edad, sexo y nivel educativo. Dentro de la edad se diferenciaron siete grupos:

Tabla 6
Grupos por edad del estudio
normativo de TAVEC

Grupo de edad	Años
1	16-24
2	25-34
3	35-44
4	45-54
5	55-64
6	65-74
7	>75

A fin de determinar la influencia de variables como edad, sexo y nivel educativo sobre las variables dependientes, se efectuó un análisis de varianza.

Las variables dependientes consideradas son las siguientes:

1. Recuerdo inmediato del primer ensayo de aprendizaje (RI-A1)
2. Recuerdo inmediato del quinto ensayo (RI-A5)
3. Total de palabras recordadas en el conjunto de los cinco ensayos (RI-AT)
4. Recuerdo inmediato de la lista de interferencia (RI-B)
5. Porcentaje de palabras procedentes de la región primacia, sobre el numero total de palabras recordadas en el conjunto de los cinco ensayos (Rg-Pr)
6. Porcentaje de palabras procedentes de la región media, sobre el número total de palabras recordadas en el conjunto de los cinco ensayos (Rg-Md)
7. Porcentaje de palabras procedentes de la región de recencia, sobre el número de palabras recordadas en el conjunto de los cinco ensayos (Rg-Rc)
8. Recuerdo libre a corto plazo (RL-CP)
9. REcuerdo libre a largo plazo (RL-LP)
10. Recuerdo con claves a corto plazo (RC_L -CP)
11. Recuerdo con claves s largo plazo (RC_L -LP)
12. Uso de la estrategia serial en el recuerdo inmediato de la lista A (ESer-RI-A)
13. Uso de la estrategia serial en el recuerdo inmediato de lista B (ESer-RI-B)
14. Uso de la estrategia serial en el recuerdo libre a corto plazo (ESer-RL-CP)
15. Uso de la estrategia serial en el recuerdo libre a largo plazo (ESer-RL-LP)
16. Uso de la estrategia semántica en el recuerdo inmediato de la lista A (ESem-RI-A)
17. Uso de la estrategia semántica en el recuerdo inmediato de la lista B (ESem-RI-B)
18. Uso de la estrategia semántica en el recuerdo libre a corto plazo (ESem-RL-CP)
19. Uso de la estrategia semántica en el recuerdo libre a largo plazo (ESem-RL-LP)
20. Número total de perseveraciones (P)
21. Número de intrusiones en el conjunto de las pruebas de recuerdo libre(I-RL)
22. Número de intrusiones en el conjunto de las pruebas de recuerdo con claves (I- RC_L)
23. Número de aciertos en la prueba de Reconocimiento (Recon-Ac)
24. Número de falsos positivos en la prueba de reconocimiento (FP)
25. Índice de discriminabilidad (Discrim)
26. Índice de sesgo de respuesta (Sesgo)

Consistencia

La consistencia de un test es la exactitud con la que mide las variables conductuales que pretende medir, se estudia mediante diferentes métodos: consistencia interna, test-retest o mediante formas paralelas. La consistencia interna consideró cada uno de los cinco ensayos de aprendizaje, por lo que el estudio de su consistencia no puede dar información acerca de su potencialidad para predecir adecuadamente la capacidad de recuerdo libre de un individuo. La consistencia interna estimada fue de 0,94 con la puntuación total de los cinco ensayos (error estándar 2,61).

PROCEDIMIENTO

1. Los pacientes participantes fueron invitados por parte de su medico tratante o del investigador principal a participar en el estudio a los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar tipo I en eutimia de la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría.
2. Los pacientes que aceptaron firmaron un consentimiento informado por escrito.
3. Por parte del investigador principal se aplicaron los siguientes instrumentos: Hoja de datos clínico y demográficos; SCID I, con la finalidad de corroborar el diagnóstico de trastorno bipolar tipo I; Escala de Hamilton para depresión y Escala para evaluación de manía de Young, para corroborar el nivel de sintomatología afectiva y que los pacientes incluidos se encontraran en eutimia.
4. El paciente fue valorado por parte del equipo de neuropsicología y se aplicaron los instrumentos neuropsicológicos Torre de Londres y TAVEC para evaluar la planeación ejecutiva y memoria verbal.

ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis se utilizaron herramientas de estadística descriptiva, como frecuencias y medidas de tendencia central: promedios, moda y desviaciones estándar. Para determinar las asociaciones entre las variables clínicas y demográficas con los resultados obtenidos de las evaluaciones neuropsicológicas se realizó el análisis por medio del factor de correlación de Spearman. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 10.

CONSIDERACIONES ETICAS

A continuación incluyo el consentimiento informado por escrito que se les presentó a los pacientes y que fue firmado por cada uno de los participantes, mismo que fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz".

Título: "ALTERACIONES NEUROCOGNITIVAS EN PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR EN EUTIMIA"

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del paciente: _____ Folio: _____

La presente es una investigación de carácter clínico que tiene como fin obtener más información sobre el trastorno bipolar que usted padece, es decir las características y evolución del mismo así como la valoración de la memoria y la realización de algunas tareas sencillas.

La investigación consistirá en dos evaluaciones de aproximadamente una hora de duración cada una, sin costo alguno, donde se realizarán una serie de preguntas sobre los síntomas del trastorno bipolar, esta evaluación no es diferente de aquella que a usted se le realizaría en una consulta de rutina. Además se le aplicaran pruebas neuropsicológicas que evaluaran su habilidad para contestar preguntas y realizar algunas tareas sencillas y de memoria, la información obtenida será utilizada exclusivamente con fines de investigación, tanto la información que usted nos proporcione así como su identidad serán manejadas de forma confidencial.

Siempre que usted lo requiera, se le proporcionará información actualizada acerca del trastorno bipolar; también tendrá derecho a que se le respondan todas sus preguntas referentes al estudio.

Entiendo que con mi participación no obtendré ningún beneficio terapéutico directo y únicamente servirá para incrementar el conocimiento sobre el trastorno bipolar que padezco. Entiendo que mi participación es voluntaria, que si así lo deseo, puedo no participar, o bien retirarme en el momento que lo desee, sin que eso tenga consecuencias en mi tratamiento en esta institución.

He leído y entendido el consentimiento informado. He recibido respuestas a todas mis preguntas. Entiendo que en caso de presentar ansiedad o cualquier síntoma psiquiátrico durante la realización del estudio me puedo poner en contacto con la investigadora principal, quien me orientara y/o canalizará al servicio indicado. Acepto voluntariamente participar en el estudio de investigación.

Si usted tiene preguntas adicionales durante el presente estudio, puede dirigirse a la Dra. Margarita Horta Carrillo en el Instituto Nacional de Psiquiatría al teléfono 56-55-28-11 en la extensión No. 309.

Nombre del paciente

Firma

Nombre del testigo

Firma

Dra. Margarita Horta Carrillo
(Investigador principal)

Firma

Fecha: _____

I. RESULTADOS

Datos clínicos y demográficos

Se incluyeron en el análisis 32 pacientes en total, los cuales concluyeron la evaluación con las dos pruebas neuropsicológicas, 25 (78.1%) pacientes fueron de sexo femenino y 7 (21.9%) de sexo masculino. El promedio de edad fue de 41 años (de 12.15) con un rango mínimo de 21 y máximo de 60. El promedio de la escolaridad en años fue de 13 (de 3.51).

La edad de inicio del trastorno bipolar fue de 27.8 años (de 8.19), con un rango de 14 a 47 años de edad. El tiempo de evolución a partir del inicio del primer episodio afectivo fue de 13.25 años (de 8.92) en promedio. El promedio de episodios afectivos totales, que incluyen a los de manía, depresión, hipomanía y mixtos, fue de 5.69 (de 3.30), con un rango de 1 a 12 episodios, de los cuales según los criterios del DSM-IV TR se desglosan en la tabla 7:

Tabla No. 7
Promedios de Episodios afectivos totales presentados
por la muestra de pacientes con trastorno bipolar en eutimia

	Promedio \pm de	Rango
Manía	2.06 \pm 1.56	1-7
Depresión	2.69 \pm 2.32	0-9
Mixtos	0.19 \pm 0.47	0-2
Hipomanía	0.72 \pm 1.42	0-5

de= desviación estándar

La presentación de sintomatología psicótica en algún momento de la evolución del trastorno bipolar se dio en el 87.5% (n 28) de los pacientes. El promedio de episodios de manía con síntomas psicóticos fue 1.56 (de 1.27) con un rango de 0 a 5, mientras el promedio de episodios de depresión con síntomas psicóticos fue de 0.16 (de 0.45) con un rango de 0 a 2. El promedio de hospitalizaciones fue de 1.69 (de 1.91) con un rango de 0 a 9.

Al momento de las evaluaciones todos los pacientes se encontraban en eutimia, obtuvieron un promedio en la escala para manía de Young de 1.03 (de 1.15) y en la Escala para depresión de Hamilton un promedio de 1.69 (de 1.64), el periodo de tiempo en eutimia fue por lo menos de 6 meses, esto constatado por los registros en el expediente clínico así como por referencia del propio paciente. El promedio de meses que los pacientes tenían en eutimia fue de 28.97 (de 22.39) con un rango mínimo de 6 y máximo de 120 meses.

Para analizar el tratamiento farmacológico que los pacientes se encontraban recibiendo al momento de ser evaluados, se formaron grupos con los medicamentos más frecuentemente utilizados en este tipo de pacientes, como estabilizadores del ánimo (litio, valproato, carbamazepina y lamotrigina), antidepresivos (inhibidores selectivo de la recaptura de serotonina y otros tipos), otros anticomociales, antipsicóticos (típicos y atípicos), y benzodiacepinas. (ver tabla 8)

Tabla No. 8
Tratamiento farmacológico recibido por los pacientes

	n	%
Litio	14	43.8
Valproato	19	59.4
Carbamazepina	3	9.4
Lamotrigina	2	6.3
ISRS	5	15.6
Antipsicóticos típicos	3	9.4
Antipsicóticos atípicos	6	18.8
Benzodiacepinas	5	15.6

ISRS=Inhibidores selectivos de recaptura de serotonina

El promedio de tiempo de exposición al esquema de tratamiento que los pacientes se encontraban recibiendo al momento de la evaluación, calculado en años fue de 3.13.

Comorbilidad

La presencia de comorbilidad médica se encontró en 9 (28.1%) pacientes, mientras la comorbilidad psiquiátrica en 7 (21.9%) pacientes.

Antecedentes Heredofamiliares

Se encontraron antecedentes heredofamiliares psiquiátricos en 21 (65.6%) pacientes; de los cuales 7 (21.9%) de ellos corresponden a antecedentes familiares de trastorno bipolar, en 16 (50%) pacientes de trastornos depresivos unipolares, en 3 (9.4%) pacientes de esquizofrenia, en 1 (3.1%) paciente de trastorno obsesivo compulsivo y en 3 (9.4%) pacientes de otros padecimientos del espectro ansioso.

El promedio de las puntuaciones en las escalas de Depresión de Hamilton y de Manía de Young fue de 1.69 y 1.03 respectivamente.

Funcionamiento cognitivo

Memoria verbal

El promedio de las veintiséis variables obtenidas del TAVEC se muestra en la tabla 9, cabe mencionar que dichos promedios se encontraron muy cercanos al valor considerado como normal promedio en individuos sanos, considerando la edad como una variable controlada, al transformar las puntuaciones directas en puntuaciones típicas en cada variable del TAVEC. A partir de las puntuaciones típicas se realizó una transformación de estas variables a una escala ordinal a fin de eliminar los números negativos, de tal manera que la puntuación va de 1 a 11, siendo 1 el valor correspondiente al desempeño más pobre, 6 al desempeño promedio y 11 a un desempeño superior.

Tabla No. 9
Promedio y desviación estándar de las variables del TAVEC

	Promedio	Desviación estándar
RLA1	5.94	0.95
RLA5	5.91	1.23
RLAT	5.62	0.94
RLB	5.88	1.10
Rg-PR	6.06	0.62
Rg-Md	6.19	0.90
Rg-Rc	5.94	0.72
RL-CP	5.59	1.01
RC _L - CP	5.53	1.19
RL-LP	6.03	0.97
RC _L - LP	5.78	1.39
Esem-RI-A	5.69	0.82
Esem-RI-B	5.78	0.71
Esem-RL-CP	5.69	0.86
Esem-RL-LP	6.13	0.94
Eser-RI-A	5.59	1.43
Eser-RI-B	5.63	0.79
Eser-RL-CP	5.69	0.64
Eser-RL-LP	5.75	0.80
P	6.66	1.23
I-RL	5.84	0.95
C _L	6.16	1.99
RECONAC	5.97	1.45
FP	5.94	0.84
DISCRIM	5.84	1.08
SESGO	6.56	1.13

RI-A1	Recuerdo inmediato del primer ensayo de aprendizaje
RI-A5	Recuerdo inmediato del quinto ensayo de aprendizaje
RI-B	Recuerdo inmediato de la lista de interferencia
Rg-PR	Porcentaje de palabras procedente de región de primacía sobre total de palabras recordadas del conjunto del quinto ensayo
Rg-Md	Porcentaje de palabras procedente de región media sobre total de palabras recordadas del conjunto del quinto ensayo
RL-CP	Recuerdo libre a corto plazo
RL-LP	Recuerdo libre a largo plazo
RC _L - C	Recuerdo con claves a corto plazo
RC _L - LP	Recuerdo con claves a largo plazo
Esem-RI-A	Estrategia semántica en recuerdo inmediato de lista A
Esem-RI-B	Estrategia semántica en recuerdo inmediato de lista B
Esem-RL-CP	Estrategia Semántica en recuerdo libre a corto plazo
Esem-RL-LP	Estrategia semántica en recuerdo libre a largo plazo
Eser-RL-CP	Estrategia serial en el recuerdo libre a corto plazo
P	Número total de perseveraciones
I-RL	Intrusiones en el recuerdo libre
FP	falsos positivos en prueba de reconocimiento
Recon	Numero de aciertos en la prueba de reconocimiento

Planeación ejecutiva

Fue evaluada por medio del instrumento Torre de Londres, los promedios en cada una de las variables se expone en la tabla 10.

Tabla No. 10
Puntuaciones en TORRE DE LONDRES

	Moda	Promedio	Desviación Estándar	Rango (n)
Movimientos totales	84	90.94	14.95	60(3) -124(1)
Violaciones a la regla	60	83.69	22.62	60(15)-108(1)
Violaciones en tiempo	108	107	3.93	92(2)-108(30)
Tiempo de inicio	90	99.06	11.11	86(3)-126(1)
Tiempo de ejecución	78	85.63	15.52	60(1)-120(1)
Tiempo total	80	88.19	15.14	60(2)-120(1)

Nota. En paréntesis se muestra la n de pacientes que obtuvieron el puntaje señalado

En la variable del total de movimientos la muestra de pacientes obtuvo un promedio de 90.94 (de 14.95), lo cual corresponde a una puntuación promedio, con un rango mínimo de 60 y máximo de 124, sin embargo hay que tomar en cuenta que la moda en esta variable fue de 84, puntuación que corresponde a un desempeño promedio bajo.

En cuanto a las violaciones cometidas a la regla se obtuvo un promedio de 83.69 (de 22.62), con un rango de 60 a 108, pero en este caso la moda fue de 60 que corresponde a un desempeño pobre.

Con respecto a las violaciones en tiempo se obtuvo un promedio de 107 (de 3.93) con un rango de 92 a 108.

Los diferentes registros de tiempo obtuvieron las siguientes puntuaciones: promedio del tiempo de inicio 99.06 (de 11.11) con un rango de 86 a 126; tiempo de ejecución 85.63 como promedio (de 15.52) con un rango de 60 a 120 y moda de 78, la cual indica una puntuación correspondiente al límite; el promedio del tiempo total se ubica en 88.19 (de 15.14), con un rango de 60 a 120 y una moda de 80, tanto la moda como el promedio de esta variable corresponde a un desempeño promedio bajo.

Asociaciones entre funciones cognitivas y variables clínicas y demográficas

La tabla No. 11 ilustra las correlaciones estadísticamente significativas entre las variables clínicas y demográficas y las puntuaciones obtenidas en la evaluación con el TAVEC, las cuales se obtuvieron por medio del factor de correlación de Spearman. A continuación menciono las correlaciones correspondientes a un nivel moderado de relación: el recuerdo libre a largo plazo correlacionó positivamente con la edad ($r=.527$ $p<0.01$), con el número de episodios afectivos totales ($r=.666$ $p<0.01$) y con el número de episodios depresivos ($r=.590$ $p<0.01$); el uso de la estrategia semántica en el recuerdo libre a corto plazo correlacionó positivamente con el número de episodios afectivos totales ($r=.501$ $p<0.01$) y con el número de episodios depresivos ($r=.501$ $p<0.01$); el uso de la estrategia semántica en el recuerdo libre a largo plazo correlacionó positivamente con el número de episodios afectivos totales ($r=.543$ $p<0.01$).

Por medio del factor de correlación de Spearman se obtuvieron las siguientes correlaciones significativas de las variables clínico-demográficas y las variables neuropsicológicas de Torre de Londres (tabla 12): no se encontró ninguna correlación significativa entre el número total de movimientos y las variables clínicas y demográficas; se encontró correlación positiva entre los años de escolaridad de los pacientes y las violaciones a la regla ($r=.404$ $p<0.05$), sin embargo el tiempo de eutimia correlacionó negativamente con las violaciones a la regla ($r=-.358$ $p<0.05$); las puntuaciones de violaciones a la regla correlacionaron negativamente con la edad de inicio del trastorno bipolar ($r=-.365$ $p<0.05$), así como con el número de episodios depresivos ($r=-.389$ $p<0.05$); el tiempo de evolución correlacionó negativamente con el número de episodios mixtos ($r=-.522$ $p<0.01$), el tiempo de evolución correlacionó positivamente con el tiempo de inicio ($r=.371$ $p<0.01$); el número de episodios mixtos correlacionó negativamente con el tiempo total ($r=-.495$ $p<0.01$), al igual que la existencia de depresiones psicóticas ($r=-.351$ $p<0.05$).

Tabla No. 11
Correlaciones variables clínico-demográficas/variables de Torre de Londres

	Violaciones a la regla	Violaciones en tiempo	Tiempo de ejecución	Tiempo de inicio	Tiempo total
Escolaridad	.404 ^a				
Edad de inicio		-.365 ^a			
Tiempo de evolución				.371 ^a	
Episodios depresivos		-.389 ^a			
Episodios mixtos			-.522 ^b		-.495 ^b
Depresiones psicóticas					-.351 ^a
Tiempo de eutimia	-.358 ^a				

^a $p<0.05$ ^b $p<0.01$

Tabla No. 11 Correlaciones significativas Variables demográfico-clínicas/variables neuropsicológicas TAVEC

	RI-A1	RI-A5	RI-B	Rg-PR	Rg-Md	RL-CP	RL-LP	RL-CP	RL-LP	Esem-RI-A	Esem-RI-B	Esem-RL-CP	Esem-RL-LP	Eser RL CP	P	I-RL	FP	Rec	
E		.359 ^a					.527 ^b												
EI		.403 ^a					.384 ^a												
TE							.446 ^a												
EAT		.393 ^a				.437 ^a	.666 ^b	.493 ^b	.357 ^a	.385 ^a		.501 ^b	.543 ^b						
EM								.351 ^a			.450 ^b								
ED		.382 ^a			.361 ^a	.445 ^a	.590 ^b	.385 ^a				.501 ^b	.483 ^b						
EH							.363 ^a			.480 ^b			.363 ^a						
EMix		-.445 ^a	-.394 ^a																.425 ^a
SP		-.370 ^a																	
DP					-.386 ^a														
MP			-.443 ^a																
NH	-.442 ^a																		
NF									.380 ^a		.415 ^a								
EF					.476 ^b														
TEut														-.385 ^a	.384 ^a				

^ap<0.05

^bp<0.01

E = Edad

EI = Edad de inicio

TE = Tiempo de evolución

EAT = Episodios afectivos totales

ED = Número de episodios depresivos

EM = Número de episodios de manía

EH = Número de episodios de hipomanía

EMix = Número de episodios mixtos

SP = Presencia de síntomas psicóticos

DP = Número de depresiones psicóticas

MP = Número de manías psicóticas

NH = Número de hospitalizaciones

NF = Número de fármacos

EF = Tiempo de exposición a fármacos

TEut = Tiempo de eutimia

RI-A1

RI-A5

RI-B

Rg-PR

Rg-Md

RL-CP

RL-LP

RL-CP

RL-LP

RL-CP

RL-LP

Esem-RI-A

Esem-RI-B

Esem-RL-CP

Esem-RL-LP

Eser-RL-CP

P

I-RL

FP

Recon

Recuerdo inmediato del primer ensayo de aprendizaje

Recuerdo inmediato del quinto ensayo de aprendizaje

Recuerdo inmediato de la lista de interferencia

Porcentaje de palabras procedente de región de primacía sobre total de palabras recordadas del conjunto del quinto ensayo

Porcentaje de palabras procedente de región media sobre total de palabras recordadas del conjunto del quinto ensayo

Recuerdo libre a corto plazo

Recuerdo libre a largo plazo

Recuerdo con claves a corto plazo

Recuerdo con claves a largo plazo

Estrategia semántica en recuerdo inmediato de lista A

Estrategia semántica en recuerdo inmediato de lista B

Est. Semántica en recuerdo libre a corto plazo

Estrategia semántica en recuerdo libre a largo plazo

Estrategia serial en el recuerdo libre a corto plazo

Número total de perseveraciones

Intrusiones en el recuerdo libre

falsos positivos en prueba de reconocimiento

Numero de aciertos en la prueba de reconocimiento

IV. DISCUSIÓN

La muestra de pacientes con trastorno bipolar que fue estudiada en el presente trabajo en su mayoría estuvo constituida por individuos de sexo femenino, sin embargo la literatura reporta que el trastorno bipolar afecta a hombres y mujeres con la misma frecuencia.⁶ La edad promedio fue de 41 años, con un margen amplio, ya que se encuentran incluidos pacientes desde los 21 hasta los 60 años de edad, sin que esto represente un factor determinante en los resultados obtenidos debido a que los dos instrumentos neuropsicológicos empleados cuentan con estudios normativos en personas con diferentes grupos de edad, lo que permite comparar y analizar sus puntuaciones considerando la variable de edad controlada.

El promedio de la edad de inicio del trastorno bipolar fue de 27.8 años, con un rango desde los 14 hasta los 47 años de edad; en el Epidemiologic Catchment Area Study³⁸ se reportó como promedio de edad de inicio del trastorno bipolar los 21 años, sin embargo en la literatura se ha reportado que el inicio puede ocurrir desde la infancia hasta los 50 años o más, con un promedio alrededor de los 30 años; Bellivier y colaboradores³⁹ reportaron que la edad de inicio es un marcador biológico para diferentes subtipos de trastorno bipolar, cada uno con distribuciones normales, con diferentes promedios así como diferentes características clínicas.

El promedio de episodios afectivos totales fue de 5.69, este dato incluye los episodios de manía, depresión, hipomanía y mixtos, se ha reportado que los pacientes con trastorno bipolar pueden llegar a presentar más de diez episodios de manía y depresión durante su vida.⁴⁰ El episodio afectivo que tuvo el promedio más alto de presentación fue el de depresión (2.69, de 2.32) seguido del episodio de manía (2.06, de 1.56) y el menos frecuente fue el episodio mixto (0.19, de 0.47).

La muestra de pacientes con trastorno bipolar que fue estudiada en el presente trabajo presentó en las puntuaciones de Escala para manía de Young y para Depresión de Hamilton puntuaciones por debajo de los puntos de corte para considerarlos en eutimia^{27 30}, por lo cual corroboramos que los pacientes se encontraban en ausencia de episodios afectivos al momento de la evaluación además de contar con un periodo mínimo de seis meses de estabilidad afectiva; el promedio de meses que la muestra de pacientes estudiada fue de 28.97.

La comorbilidad psiquiátrica en el eje I se presentó en el 28.1% (n=9) de los pacientes, correspondiendo a trastornos del espectro ansioso, los estudios clínicos y epidemiológicos han documentado una frecuencia elevada de trastornos de ansiedad en individuos con trastorno bipolar.⁴¹ En el Nacional Comorbidity Survey, 92% de los individuos con criterios para trastorno bipolar tipo I también habían cumplido criterios a lo largo de la vida para trastornos de ansiedad.⁴² En nuestro estudio 3 de los 9 pacientes que cumplieron criterios para trastornos del espectro ansioso correspondieron a trastorno de pánico, cabe mencionar que se estima una prevalencia de trastorno de pánico del 20.8% en individuos con trastorno bipolar, por lo que se considera que los sujetos con trastorno bipolar tienen un riesgo particularmente alto para trastorno de pánico.⁴³

El 65.6% (n=21) de los pacientes tuvieron antecedentes heredofamiliares de trastornos psiquiátricos, siendo los más frecuentes los trastornos afectivos unipolares y bipolares, seguidos de esquizofrenia y trastorno obsesivo compulsivo.

Todos los pacientes se encontraban bajo tratamiento farmacológico para el control del trastorno bipolar, con buen apego, en cuanto al uso de los estabilizadores del ánimo de primer línea, el utilizado con mayor frecuencia fue el valproato (59.4%), seguido del litio (43.8%) y por último carbamazepina (9.4%); en particular el litio se ha asociado a alteraciones en la memoria y atención²³, sin embargo Nilsson and Axelsson evaluaron una muestra de pacientes con trastornos afectivos tratados continuamente con litio durante un periodo de siete años y no encontraron progresión del déficit en la memoria.⁴⁴ En cuanto a los efectos cognitivos de los anticomociales existe evidencia preliminar de su perfil cognitivo modesto.²⁵ Los antipsicóticos es otro grupo de fármacos utilizado en nuestra muestra de pacientes, el 9.4% se encontraba recibiendo antipsicóticos típicos y el 18.8% de los pacientes recibían antipsicóticos atípicos, en cuanto a sus efectos cognitivos existen algunos estudios que sugieren que su uso puede afectar algunas funciones cognitivas,⁴⁵ sin embargo estos efectos a largo plazo aún no se

conocen con certeza. Los antidepresivos del tipo de inhibidores selectivos de recaptura de serotonina era utilizado por el 15.6% de los pacientes, aunque poco se sabe de su perfil en cuanto a la cognición existe evidencia preliminar de su perfil benigno. El promedio de tiempo que los pacientes tenían utilizando el esquema de tratamiento farmacológico que estaban recibiendo al momento de la evaluación fue de 3.13 años, y cabe señalar que no se encontró ninguna asociación entre los diferentes grupos de psicofármacos ni el tiempo de exposición a ellos y alteraciones cognitivas.

Uno de los propósitos de nuestro estudio es determinar si existen alteraciones neurocognitivas en las áreas de memoria verbal y funcionamiento ejecutivo; se eligieron dichas funciones cognitivas basados en la literatura existente, en que se documentan como alteradas de forma más consistente en pacientes con trastorno bipolar aparentemente asintomáticos, aunque son hallazgos que no han sido universales. Para valorar el funcionamiento ejecutivo se utilizó el instrumento neuropsicológico de Torre de Londres, mismo que ya ha sido utilizado en pacientes con trastorno bipolar en estudios previos, como el de Rubinstein y colaboradores¹⁴, Ferrier y colaboradores¹², así como Clark y colaboradores¹³ entre otros. Con la finalidad de valorar la memoria verbal se aplicó el Test de aprendizaje verbal España-Complutense (TAVEC), instrumento que no ha sido utilizado en pacientes con trastorno bipolar, sin embargo uno de sus antecedentes más cercano es el California Verbal Learning Test (CVLT), que sí ha sido empleado en la valoración de pacientes con trastorno bipolar en diversos estudios, como los de van Gorp y Altshuler.^{13 19}

Por medio del TAVEC se evaluó el aprendizaje y memoria verbal, para lo cual debemos considerar la curva del recuerdo en nuestros pacientes, que está determinada por el desempeño en el recuerdo de cada uno de los ensayos de aprendizaje de la lista A, en los resultados obtenidos por los pacientes en el recuerdo inmediato de la lista A tanto del primer ensayo (RI-A1) , del quinto ensayo (RI-A5) y en el total de palabras recordadas en el conjunto de los cinco ensayos (RI-AT); en estas subescalas se obtuvieron los promedios en el puntaje de 5.94, 5.91, 5.62 respectivamente, mismos que de acuerdo a la transformación de los puntajes T a valores ordinales corresponden a un desempeño normal promedio.

En cuanto al uso de estrategias de aprendizaje podemos observar que tanto las correspondientes a la estrategia semántica que consiste en descubrir la estructura semántica de la lista, agrupar las palabras por categorías semánticas y tratar de recordar dichas categorías y las palabras pertenecientes a cada una de ellas se mantiene desde el recuerdo inmediato de la lista A (Esem-RI-A), de la lista B (Esem-RI-B), en el recuerdo libre a corto (Esem-RL-CP) y largo plazo (Esem-RL-LP); esto mismo sucede con la estrategia serial que consiste en intentar recordar las palabras en el orden en el que aparecen las listas, misma que también se mantiene con un desempeño muy cercano al normal promedio desde el inicio de la prueba en el recuerdo inmediato de la lista A (Eser-RI-A), de la lista B (Eser-RI-B), en el recuerdo libre a corto (Eser-RL-CP) y en el recuerdo libre a largo plazo (Eser-RL-LP), lo cual denota que los pacientes no presentan un déficit en el uso de estrategias de aprendizaje.

En lo que respecta al promedio de la puntuación correspondiente al reconocimiento los pacientes se ubican dentro de un rendimiento normal promedio.

Estos resultados en cuanto a la valoración del aprendizaje y memoria verbal de la muestra de pacientes con trastorno bipolar en eutimia contrastan con lo reportado por estudios previos como el del grupo de Coffman⁴⁶ en el cual utilizan el California verbal learning test; sin embargo apoyan lo propuesto por Clark y colaboradores,¹⁸ quienes realizaron un estudio comparativo entre pacientes con trastorno bipolar en eutimia y un grupo control, sus hallazgos sugirieron fallas en el sostenimiento de la atención, en cuanto al recuerdo inmediato valorado con el CVLT, determinaron que las fallas presentadas por los pacientes perdieron su valor estadístico al controlar los niveles de sintomatología depresiva, consideraron tales fallas relacionadas con la sintomatología depresiva residual y no como un marcador independiente del estado del trastorno bipolar.

El segundo instrumento neuropsicológico aplicado a los pacientes es la Torre de Londres el cual se implementó para valorar la planeación ejecutiva, en cuanto al promedio de las puntuaciones obtenidas por los pacientes evaluados se obtuvieron valores correspondientes a un desempeño promedio en el total de movimientos realizados, el tiempo de inicio y violaciones en tiempo, lo cual representa que los pacientes mostraron una capacidad adecuada para responder ante los problemas presentados en un tiempo adecuado, relacionado con una adecuada capacidad de planear y operar con una velocidad adecuada; este hallazgo apoya lo encontrado por Ferrier y colaboradores¹² quienes evaluaron pacientes con trastorno bipolar con síntomas residuales de depresión comparados con controles y no encontró diferencias entre los grupos en cuanto a la capacidad de planeación evaluada con Torre de Londres, después de controlar los síntomas depresivos, sin embargo con otros instrumentos neuropsicológicos encontró alteraciones en otros componentes correspondientes al funcionamiento ejecutivo; el otro estudio que reporta una capacidad de planeación adecuada es el llevado a cabo por Rubinsztein y colaboradores¹³, utilizó el CANTAB que incluye una variante de la Torre de Londres, comparó pacientes bipolares eutímicos con controles y no encontró diferencia entre los grupos. Sin embargo Zubieta y colaboradores¹⁵ también realizaron un estudio comparativo entre bipolares eutímicos y controles, por medio del Wisconsin Card Sort Test encontró un pobre desempeño en cuanto a las funciones ejecutivas.

Las variables neuropsicológicas que obtuvieron un promedio correspondiente a un desempeño promedio bajo y que pueden representar cierto déficit son las violaciones a la regla, tiempo de ejecución y tiempo total, sin embargo 15 de los pacientes presentaron un desempeño pobre en violaciones a la regla, lo cual se traduce en que casi la mitad de los pacientes presentaron un déficit en su habilidad de controlar su planeación ejecutiva y resolver problemas de acuerdo a rutas establecidas.

En lo correspondiente a las asociaciones entre variables clínico-demográficas y variables del TAVEC se encontró una asociación negativa entre el número de hospitalizaciones y el recuerdo inmediato del primer ensayo; el antecedente de haber presentado sintomatología psicótica asociada a los episodios afectivos también se asoció inversamente con el recuerdo inmediato del primer ensayo; el número de episodios mixtos se asoció negativamente con el recuerdo inmediato del quinto ensayo y el recuerdo de la lista de interferencia, esta última presentó asociación negativa con el número de episodios de manía psicótica. Estas asociaciones corresponden con lo reportado por Coffman y colaboradores⁴⁶ quienes mostraron que el antecedente de síntomas psicóticos durante la manía se puede asociar con fallas en la memoria verbal y no verbal.

Las asociaciones de las variables de Torre de Londres con las variables clínico-demográficas se encontró que el tiempo de evolución correlaciona con mayor tiempo de inicio de las tareas, por lo que podemos asumir que la cronicidad del trastorno bipolar afecta la capacidad de planeación y por lo tanto las funciones del lóbulo frontal, esto mismo proponen Zubieta y colaboradores¹⁵, sin embargo, a diferencia de dicho estudio, en nuestra investigación, la capacidad de planeación correlacionó negativamente únicamente con el tiempo de evolución pero no con el número de los diferentes tipos de episodios afectivos, ni con la exposición a ningún grupo de psicofármacos, tal y como se propone en la literatura. La variable de tiempo de eutimia correlacionó inversamente con las violaciones a la regla, es decir a mayor tiempo de estabilidad afectiva corresponden menor número de violaciones, lo que corresponde a mayores fallas en el control de la planeación ejecutiva.

V. CONCLUSIONES

Por medio de la valoración neuropsicológica aplicada a nuestra muestra de pacientes con trastorno bipolar en eutimia no se encontraron alteraciones en el funcionamiento de la memoria verbal, ya que no presentaron alteraciones en el recuerdo inmediato ni en el recuerdo libre a corto y largo plazo, así mismo tampoco mostraron evidencia de fallas en el reconocimiento de las listas iniciales. Estos hallazgos concuerdan con algunos estudios previos, sin embargo también se reportan en la literatura estudios comparativos con grupos controles con respecto a los cuales sí se han encontrado diferencias, sin embargo en varios de estos la muestra de pacientes presentaba sintomatología depresiva subsindrómica, misma que pudo haber influido en los hallazgos reportados.

En lo que respecta al funcionamiento ejecutivo, nuestra evaluación por medio de Torre de Londres se enfoca principalmente a la habilidad de planeación, y aunque los promedios de los puntajes obtenidos denotan un desempeño promedio a promedio bajo, es en la capacidad de controlar dicha planeación donde casi la mitad de los pacientes presentaron un desempeño pobre, lo cual sugiere la existencia de alteraciones en la planeación ejecutiva.

Es importante resaltar que en las correlaciones con variables clínicas y demográficas, el tiempo de evolución y el antecedente de sintomatología psicótica sugieren tener una asociación con las alteraciones en memoria verbal y planeación ejecutiva respectivamente. Sin embargo el tiempo en eutimia se asocia a una menor tendencia de cometer errores cuando los pacientes se enfrentan a una tarea con rutas específicas, lo cual representa un importante hallazgo que apoya la necesidad de crear conciencia en cuanto al apego terapéutico para los pacientes con trastorno bipolar.

Consideramos importante tomar en cuenta que la muestra de pacientes evaluados tienen determinadas características que pueden influir en que su funcionamiento cognitivo no esté tan alterado, son pacientes que se encuentran bajo tratamiento psiquiátrico de larga evolución, la mayoría de ellos han acudido a cursos de psicoeducación lo cual se ha relacionado con una mayor conciencia de enfermedad y por lo tanto mayor apego a los tratamientos establecidos con sus consecuencias en cuanto a la evolución del trastorno bipolar.

Sería importante considerar el comparar estos resultados con otros tipos de trastorno bipolar, o bien realizarlo con un grupo control que permita determinar si existe diferencia significativa en su funcionamiento cognitivo.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kraepelin E. In Barclay RM (ed). Manic depressive Insanity (1921). Reprint, Arno Press: 1976.
2. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illnes. Oxford University Press: New Cork, 1990: 938.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statiscal Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. American Psychiatric Press: Washington, DC, 2000.
4. McElroy SL, Keck PE Jr, Strakowski SM. Mania, psychosis and antipsychotics. J Clin Psychiatry, 1996; 57: 14-26.
5. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania. Am J Psychiatry, 1999; 156: 1264-1266.
6. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. Am J Psychiatry, 1995; 152: 1635-1640.
7. Murray CJL, Lopez AD. The Global Burden of Disease Summary. Harvard School of Public Healt: Cambridge, MA, 1996.
8. Keefe Richard SE. The contribution of neuropsychology to psychiatry. Am J Psychiatry 1995; 152:6-15.
9. Marvel Ch L, Paradiso S, MD. Cognitive and neurological impairment in mood disorders. Psychiatr Clin N Am, 2001; 27; 19-36.
10. Engelsmann, F, Katz, J, Ghadirian AM, Schachter D. lithium and memory: a long-term follow-up study. J. Clin. Psychopharmacol, 1988; 8:207-212.
11. Kessing LV. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder bipolar. Phychological Medicine, 1998, 28, 1027-1038.
12. Ferrier IN, Stanton BR, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. British Journal of Psychiatry, 1999; 175: 246-251
13. Gorp, WG, Altshuler MD, Theberge MA, Wilkins MD, Dixon PhD. Cognitive Impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry, 1998; 55: 41-46.
14. Rubinsztein JS, Michael A, Paykel ES, Sahakian BJ. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. Psychocologycal Medicine, 2000, 30, 1025-1036.
15. Zubieta JK, Huguélet P, Lajiness R, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. Psychiatry Research, 102 (2001) 9-20.
16. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. Journal of affective disorders, 2002; 72: 209-226.
17. Cavanagh JTO, van Beck M, Muir W. Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. Br. J. psychiatry, 180: 320-326.
18. Clark L, Iveren S, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. Br J Psychiatry, 2002; 180: 313-319.

19. Altshuler LL, Ventura J, van Gorp WG, Green MF, Theberge D, Mintz J. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry*, 2004; 56: 260-569.
20. Fossati P, Harvey PO, Le Bastard G, Ergis Am, Jouvent R, Allilaire JF. Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *Journal of Psychiatry*, 2004; 38: 137-144.
21. Martinez AA, Vieta E, MD, Reinares M, Colom F, et al. Cognitive function across manic or hipomanic, depressed, and euthymic status in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 2004; 161:262-270.
22. Dixon T, Kravariti E, Frith C, Murray RM, McGuire PK. Effect of symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychological Medicine*, 2004; 3: 811-821.
23. Shaw, ED, Stokes, PE, Mann JJ, Manevitz AZ. Effects of lithium carbonate on the memory and motor speed of bipolar outpatients. *J. Abnorm. Psychol*, 1987;96: 64-69.
24. Ferrier IN, Thompson JM. Cognitive impairment in bipolar affective disorder: implications or the bipolar diathesis. *Br. J. Psychiatry*, 2002; 180: 293-295.
25. Goldberg TE, Burdick KE. Cognitive side effects of anticonvulsivants. *J. Clin. Psychiatry*; 62 (Suppl. 14): 27-33.
26. Amado-Boccaro I, Gougoulis N, Poirier Littre MF, Galinowski A, Loo H. Effects of antidepressants on cognitive functions: a review. *Neurosci. Biobehav. Rev*;19:479-493.
27. Sharma T. Cognitive effects of conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Br. J. psychiatry*, 1999; Suppl 38: 44-51.
28. Wai-Cheong , PhD, Zhening L, MD. Comparison of neurocognition between drug-free patients with schizophrenia and bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis*, 2004; 192: 464-470.
29. Glahn DC, Bearden CE, Niendam TA, Escamilla MA. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar disord*, 2004; 6(3): 171-82.
30. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE Meyer DA. A rating scale for mania: Reliability, validity and sensibility. *Br J Psychiatr*, 1978; 133: 429-435.
31. Hamilton M. A rating scale for depresión. *J Neurol Neurosurgery and Psychiatry*, 1960; 23: 56-62.
32. Lara Muñoz MC, Evaluación clínica en Psiquiatría. Asociación Mexicana de Psiquiatría. 2003.
33. Bech P, Allerup P, Gram LF, Resiby N, Rosenberg R, Jacobsen O y cols. The Hamilton depression Scale. *Acta Psychiatric Scand*, 1981; 63: 290-299
34. Shallice T. Specific impairments of planning. *Phil Trans R Soc Lond*, 1982; 298: 199-209.
35. Lezak MD. Neurophychological assesment. New York: Oxford University, 3er. Edición.
36. Benedet MJ, Alexandre MA y Garriga AJ. Discusión sobre la frecuencia de uso de las palabras seleccionadas para la elaboración de una versión española del California Verbal Learning Test (TAVEC). *Neuropsicología Latina*, 1998;4: 28-37.
37. Rey A. L Examen clinique en Psychologie. Paris: P. U. F. 3 ed, 1970.

38. Hirschfeld RMA, Williams JBW, Soitzer RL, Calabree JR, Flynn L, Keck PE Jr, Lewis L: Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry*, 2000; 157: 1873-1875.
39. Bellivier F, Golmard JL, Henry C, Leboyer M, Schurhoff F: Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2001; 58:510–512.
40. Taylor EM. *The appraisal of children with cerebral deficits*. Cambridge, Harvard University Press, 1959.
41. Otto MW, Simon NM, Wisniewski SR, Miklowitz DJ, Kogan JN, Reilly-Harrington NA, Frank E, Nierenberg AA, Marangell LB, Sagduyu K, Weiss RD, Miyahara S, Thas ME, Sachs GS, Pollack MH. STEP-BD Investigators. Prospective 12-month course of **bipolar disorder** in outpatients with and without comorbid **anxiety disorders**. *British Journal of Psychiatry*, 2006; 189: 20-5.
42. Freeman MP, Freeman SA, McElroy SL. The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology, and treatment issues. *J Affect Disord*, 2002; 68:1–23.
43. Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity of panic disorder in bipolar illness: evidence from the Epidemiologic Catchment Area Survey. *Am J Psychiatry*, 1995;152:280–2.
44. Nilsson A, Axelsson R. Psychopathology during longterm lithium treatment of patients with major affective disorders: a prospective study. *Acta Psychiatrica Scand*, 1989; 80: 375-388.
45. Macqueen G, Young T. Cognitive effects of atypical antipsychotics: focus on bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord*, 2003; 5: 53-61.
46. Coffman JA, Bornstein RA, Olson SC, Schwarzkopf SB, Nasrallah HA. Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biol psychiatry*, 1990; 27: 1188-1196.
47. Asociación Psiquiátrica Mexicana. *Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento del trastorno bipolar*. Salinas Publicistas Asociados, 2003.
48. Benedet MJ, Alejandro MA. *Test de Aprendizaje Verbal España Complutense*, manual. Publicaciones de Psicología aplicada. Madrid, 1998.
49. Benedet MJ. Evaluación de la memoria en la clínica neuropsicológica. *Rev Neurol*, 1996; 24: 24 (132): 914-920.
50. Colbertson WS, Zillmer EA. *Tower of London*, manual. Multi-Health Systems, New York, 2001.
51. Estévez González A, García Sánchez C, Barraquer Bordas L. Los lóbulos frontales: el cerebro ejecutivo. *Rev Neurol* 2000; 31: 566-577.
52. Stuss DT. Biological and psychological development of executive functions. *Brain Cogn*, 1992; 20: 823.