



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”



**Deterioro cognitivo en relación a episodios maniacos y
depresivos en pacientes con trastorno bipolar en HFBA**

**Presenta la Tesis para obtener el Diploma de Especialista
en Psiquiatría**
Gabriela Posada Cruz

Asesor Teórico
Dr. Miguel Herrera Estrella

Asesor Metodológico
Mtra. Janet Jiménez Genchi

Ciudad de México, Junio del 2017



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.

AGRADECIMIENTOS

En primera instancia agradezco a mis Asesores de Tesis, el Dr. Miguel Herrera Estrella y a la Mtra. Janet Jiménez Genchi, los cuales me apoyaron y orientaron durante este proceso, con interés y entrega.

Así como, una especial mención a la Mtra. Janet Jiménez Genchi, que no sólo me asesoró durante el proceso, sino me apoyó con la realización de las pruebas neuropsicológicas y dio un seguimiento estrecho en el intervalo de tiempo, demostrando su entrega, constancia, interés y profesionalismo, siempre compartiendo su conocimiento y experiencia.

Agradezco a los pacientes participantes en este proyecto de tesis, ya que sin ellos no hubiese sido posible su realización.

Para finalizar, agradezco a todas las personas que me acompañaron durante este complejo proceso, tanto pareja, amigos y familiares, los cuales se mantuvieron constantes y comprensivos, alentándome y demostrando en todo momento su cariño.

ÍNDICE

LISTADO DE CONTENIDOS

LISTA DE CUADRO	3
ABREVIATURAS	3
RESUMEN	4
1. INTRODUCCIÓN	5
2. MARCO TEÓRICO	6
3. MÉTODO	15
a. JUSTIFICACIÓN	15
b. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
c. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
d. OBJETIVOS	17
Objetivo General.....	17
Objetivos particulares.....	17
e. HIPÓTESIS	17
f. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	18
g. MUESTREO	19
h. MUESTRA	19
i. CRITERIOS DE SELECCIÓN	19
• Criterios de Inclusión.....	19
• Criterios de Exclusión.....	19
• Criterios de eliminación.....	19
• Criterios de sustitución.....	19
j. TIPO DE ESTUDIO	20
k. INSTRUMENTOS	20
l. PROCEDIMIENTO	21
m. CONSIDERACIONES ÉTICAS	23
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
5. RESULTADOS	24
6. DISCUSIÓN	31
7. CONCLUSIONES	33
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO	39

LISTA DE CUADROS

Pág.

Cuadro 1. Resumen de principales estudios realizados para describir alteraciones cognitivas en pacientes bipolares en fase de eutimia	9
Cuadro 2. Características Demográficas de los pacientes con diagnóstico de Trastorno bipolar (n=9)	22
Cuadro 3. Características clínicas y evolutivas de los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar (n=9)	23
Cuadro 4. Características de tratamiento farmacológico (n=9)	23
Cuadro 5. Relación entre el número de episodios afectivos maniacos con el puntaje cognitivo en los 7 dominios de la batería MATRICS.	24
Cuadro 6. Relación entre número de episodios afectivos depresivos con el puntaje cognitivo en los 7 dominios de la batería MATRICS	25
Cuadro 7. Episodios afectivos (depresivos y maniacos) que presentaron los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar (n=9).....	26
Cuadro 8. Relación entre el número de episodios afectivos (maniacos y depresivos) con el puntaje cognitivo en los 7 dominios de la batería MATRICS	27
Cuadro 9. Porcentaje de Cambio (PC) Clínico en funciones cognitivas	28
Figura 1. Gráfica comparativa de nivel cognitivo en áreas específicas entre primera medición y 8 meses posterior, presentando 1 episodio maniaco en el intervalo de tiempo (Paciente 1).....	28

ABREVIATURAS.

DSM V: Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales quinta edición

CIE 10: Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento

DCL: Deterioro cognitivo leve

WCST: Wisconsin Card Sorting Test

TBI: Trastorno Bipolar I

TBII: Trastorno Bipolar II

IRM: Resonancia Magnética Nuclear

TEC: Terapia electroconvulsiva

Hi: Hipótesis de investigación

Ho: Hipótesis nula

HAM-D: Hamilton depression rating scale

YMRS: Young mania rating scale

MATRICES: Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia

PC: Porcentaje de cambio

RESUMEN.

Introducción: Los trastornos del estado de ánimo son un grupo de afecciones que se caracterizan por la pérdida del sentido de control y por el sufrimiento subjetivo de un gran malestar, caracterizados por dos o más episodios en los cuales el humor y los niveles de actividad del paciente están significativamente alterados. Se afirma que al menos un subgrupo de pacientes con Trastorno Bipolar presenta deterioro cognitivo persistente, que parece ser independiente de las fases activas de la enfermedad y que se encuentra correlacionado con el número de episodios afectivos presentados a lo largo de la vida. Además de estar asociado con características de cronicidad y gravedad, tales como bajas tasas de remisión, de suicidios, y alta prevalencia de comorbilidades clínicas.

Objetivo: Identificar la relación entre el número de episodios depresivos o maníacos presentados en pacientes con trastorno bipolar en eutimia y el grado de severidad del deterioro cognitivo.

Material y métodos: 9 pacientes de consulta externa del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez", mujeres u hombres mayores de 18 años menores de 50 años, con diagnóstico de Trastorno Bipolar que se encuentren en remisión clínica, realizándose dos mediciones, una al principio del estudio y otra al cabo de 8 meses, registrando el número de episodios maníacos o depresivos presentados durante este lapso de tiempo, aplicando la escala neuropsicológica MATRICS, con la finalidad de determinar el deterioro cognitivo que pudiese presentarse y correlacionar con el número de episodios presentados durante dicho periodo de tiempo, además de hacer correlación con el número total de episodios presentados desde el inicio de la enfermedad.

Resultados: Se obtuvo correlación negativa estadísticamente significativa entre el número de episodios afectivos maníacos en las áreas cognitivas de memoria de trabajo ($r = -0.647$, $p < 0.05$), cognición social ($r = -0.787$, $p < 0.012$) y cognición global ($r = -0.717$, $p < 0.03$); así como, una tendencia significativa en cuanto al número total de episodios afectivos (maníacos y depresivos), en las mismas áreas ($r = -0.636$, $p < 0.066$, $r = -0.721$, $p < 0.068$, $r = -0.606$, $p < 0.084$, respectivamente). Además de obtenerse un porcentaje de cambio negativo en la velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, cognición social y cognición global.

Conclusiones: Se confirmó la hipótesis postulada de que habría mayor déficit cognitivo en áreas específicas correlacionadas con el número de episodios afectivos, principalmente maníacos en los pacientes con trastorno bipolar tipo I en fase de eutimia, además de que existe un porcentaje de cambio entre más episodios se presente, lo que es consistente con la bibliografía en general, pudiéndose considerar como una aproximación al estudio de la afección de los dominios cognitivos de dichos pacientes.

Palabras clave: Trastorno bipolar, deterioro cognitivo, manía, depresión, eutimia.

1. INTRODUCCIÓN

En el contexto de la región de las Américas y del Mundo, los trastornos mentales constituyen un serio problema de salud pública con un alto costo social, que afecta a las personas sin distinción de edad, sexo, nivel socio-económico y cultural. En términos epidemiológicos, la salud mental participa a la carga global de las enfermedades en un porcentaje del 12%, afectando hasta 28% de años vividos con discapacidad, constituyendo una de las tres principales causas de mortalidad entre las personas de 15 a 35 años por el suicidio. Las evidencias mundiales dan cuenta que no hay salud sin salud mental¹.

Se estima que a nivel mundial el trastorno bipolar presenta una prevalencia de 2.4% para el espectro bipolar, 0.6% para el trastorno bipolar I y 0.4% para el trastorno bipolar II².

En la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México se encontró que la prevalencia del trastorno bipolar a lo largo de la vida es de 1.3 ± 0.2 %. En cuanto al género, la prevalencia es un poco mayor entre los hombres (1.6 ± 0.3) que entre las mujeres (1.1 ± 0.2) a lo largo de la vida. La edad en que aparece el trastorno bipolar en México, oscila entre los 3 y los 47 años, y 21.36 años³.

Si bien el trastorno bipolar tiene un mejor pronóstico en cuanto a integridad cognitiva que la esquizofrenia, al menos un subgrupo de pacientes bipolares sufre disfunciones cognitivas que perjudican en forma relevante su nivel funcional.

Actualmente se afirma que un subgrupo de pacientes con Trastorno Bipolar presenta deterioro cognitivo persistente, que parece ser independiente de las fases activas de la enfermedad. Además de estar asociado con características de cronicidad y gravedad, tales como bajas tasas de remisión, de suicidios, y alta prevalencia de comorbilidades clínicas y psiquiátricas.

El deterioro cognitivo es una preocupación importante en el campo de los trastornos bipolares debido a la estrecha asociación con el deterioro funcional. La comprensión de la función cognitiva en el trastorno bipolar podría contribuir al desarrollo de mejores estrategias para mejorar el funcionamiento general.

2. MARCO TEÓRICO.

Los trastornos del estado de ánimo son un grupo de afecciones que se caracterizan por la pérdida del sentido de control y por el sufrimiento subjetivo de un gran malestar.

Aproximadamente en el año 400 a.c., Hipócrates ya usaba los términos manía y melancolía para describir los trastornos mentales. En el año 30 d.c., el médico romano Celso describía a la melancolía, en su obra *De Re medicina*, como una depresión causada por la bilis negra.

En 1854 Falret describió una afección que denominó *folie circulaire*, en la cual los pacientes experimentaban estados de ánimo de depresión y manía alternantes. En 1882, el psiquiatra alemán Kart Kahlbaun utilizó el término ciclotimia para describir la manía y la depresión como estadios de la misma enfermedad. En 1899, Emil Kraepelin describió, partiendo de las teorías de otros psiquiatras franceses y alemanes, la psicosis maniaco-depresiva⁴.

Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales en su quinta edición (DSM V), el trastorno bipolar I se define como una evolución clínica de una o más episodios de manía con episodios depresivos mayores. El trastorno bipolar II es una variante que se caracteriza por la presencia de episodios de depresión mayor e hipomanía⁵. Mientras que en la Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento (CIE-10), se define como el trastorno que se caracteriza por dos o más episodios en los cuales el humor y los niveles de actividad del paciente están significativamente alterados, esta alteración consiste, en algunas ocasiones, en un humor elevado y un aumento de la energía y la actividad (hipomanía y manía), y en otras, en un humor bajo y una disminución de la energía y la actividad (depresión)⁶.

Actualmente se afirma que al menos un subgrupo de pacientes con Trastorno Bipolar presenta un deterioro cognitivo persistente, que parece ser independiente de las fases activas de la enfermedad. Además de estar asociado con características de cronicidad y gravedad, tales como bajas tasas de remisión, de suicidios, y alta prevalencia de comorbilidades clínicas y psiquiátricas.

Ante ello es importante tener en consideración la definición de deterioro cognitivo, que aún persiste como un concepto mal delimitado y poco consensuado, que refleja una disminución del rendimiento de, al menos, una de las capacidades mentales o intelectivas siguientes: memoria, orientación, pensamiento abstracto, lenguaje, capacidad de juicio y razonamiento, capacidad para el cálculo y la habilidad constructiva, capacidad de aprendizaje y habilidad visoespacial.

Presupone un nivel cognitivo superior al actual, un declive o merma respecto al nivel de funcionamiento previo, una pérdida parcial o global de las capacidades previamente adquiridas, lo que no siempre resulta demostrable⁷.

Levy propuso el término “declinar cognitivo asociado a la edad” para denominar un deterioro en cualquier capacidad cognitiva relacionado con la edad. La puntuación en los test que evalúan cualquier función cognitiva es inferior en una desviación estándar a la media obtenida por controles de la misma edad⁸.

En la CIE-10⁶ se recogió el concepto de “declinar cognitivo leve” que incluye el deterioro en los test cognitivos que valoran el lenguaje, la memoria o la concentración, secundario a una enfermedad definida.

Graham, propuso el término “deterioro cognitivo-no demencia” que sería una definición más amplia ya que incluye cualquier deterioro de la memoria, del aprendizaje, del lenguaje y de las funciones percepción-motora y ejecutiva, en ausencia de demencia. Además definió dos subtipos de deterioro: el deterioro aislado de la memoria y el deterioro cognitivo cerebro vascular-no memoria, debido a la alta prevalencia de la enfermedad vascular en los adultos mayores y la alteración que produce ésta en su memoria y su función cognitiva⁹.

Se considera que la pérdida de memoria asociada a la edad y el declinar cognitivo asociado a la edad pertenecen al proceso de envejecimiento normal, mientras que el deterioro cognitivo leve, el deterioro cognitivo-no demencia, el declinar cognitivo leve y el declinar neurocognitivo leve son estados patológicos.

En la práctica clínica, se han estado utilizando los términos “deterioro cognitivo leve” para los pacientes que tienen únicamente alterada la memoria y “deterioro cognitivo-no demencia” que incluye aquellos sujetos que tienen afectadas otras funciones cognitivas distintas de la memoria.

Por otra parte, las diferentes definiciones parecen implicar una causa o una evolución distinta en los enfermos.

Recientemente, se ha llegado a un consenso en la clasificación de los distintos tipos clínicos del deterioro cognitivo leve (DCL). Hay tres tipos de DCL: el DCL amnésico, el DCL con afectación de varias funciones cognitivas y el DCL con afectación de una función cognitiva distinta de la memoria. El DCL amnésico incluye a los pacientes con una alteración de la memoria exclusivamente. El DCL con afectación de varias funciones cognitivas incluye pacientes con múltiples déficits cognitivos, que pueden afectar al lenguaje, función ejecutiva y función visoespacial.

Este se divide en dos subtipos: uno en el que está alterada la memoria y otro sin alteración de la memoria. Esta diferencia es importante cuando se tiene en cuenta la evolución de estos pacientes. El tercer tipo es el DCL con afectación de una función cognitiva distinta de la memoria; los sujetos sólo tienen alterada una función cognitiva como el lenguaje, la función ejecutiva o la función viso-espacial y tienen una evolución diferente a la de los pacientes con afectación de la memoria. Petersen afirma que lo fundamental para que los sujetos pertenezcan a cualquier tipo de DCL es que tengan una alteración mínima de las actividades de la vida diaria y no cumplan criterios de demencia.

Por tanto, se puede concluir que el paciente con DCL tiene una pérdida ligera de memoria clínicamente significativa acompañada a menudo de una alteración mínima de la atención, el lenguaje, la función psicomotora y de las actividades avanzadas de la vida diaria. Este deterioro es apreciado habitualmente por los familiares y amigos, pero no tiene suficiente intensidad para cumplir criterios de demencia; puede comportarse como predictor fiable del desarrollo de esta en un período de tiempo variable¹⁰.

En relación al deterioro cognitivo con respecto al Trastorno bipolar, se refiere específicamente al deterioro cognitivo leve con afectación de múltiples áreas cognitivas (memoria, orientación, pensamiento abstracto, lenguaje, capacidad de juicio y razonamiento, capacidad para el cálculo y la habilidad constructiva, capacidad de aprendizaje y habilidad visoespacial), lo cual es una preocupación

importante en el campo de los trastornos bipolares debido a la estrecha asociación con el deterioro funcional. La comprensión de la función cognitiva en el trastorno bipolar podría contribuir al desarrollo de estrategias para mejorar el funcionamiento general.

Las funciones neurocognitivas de los pacientes con trastorno afectivo bipolar han sido motivo de estudio en las últimas décadas y se ha evidenciado que durante los episodios depresivos, maníacos e hipomaniacos, e incluso en eutimia, los pacientes presentan alteraciones en estas funciones. En un principio se realizaron estudios en las fases activas de la enfermedad, evidenciándose que las funciones más afectadas son la memoria verbal, la función ejecutiva, la velocidad psicomotora, la atención, la memoria de trabajo y el coeficiente intelectual^{11, 12}. En estudios más recientes se demuestra que en fase de eutimia se encuentra mayor deterioro en áreas cognitivas como funciones ejecutivas, atención, memoria de trabajo y verbal¹³. Es importante tener en cuenta que esta alteración es mayor en los pacientes con diagnóstico de Trastorno Bipolar tipo I, en quienes se ha reportado un deterioro hasta en el 63% de las funciones neuropsicológicas¹⁴.

En el estudio realizado por Martínez Arán, Goodwin y Vieta en el año 2001, mencionan que los desordenes bipolares se hallan, con frecuencia, problemas en la planificación y organización de estrategias adecuadas para recuperar la información, así como en el mantenimiento de las mismas, necesarias para el adecuado funcionamiento de la memoria episódica. Los déficits ejecutivos se ponen de manifiesto en tests como el Wisconsin Card Sorting Test (WCST) en relación con el número de categorías completadas y los errores perseverativos. Además se demostró que más del 60% de los pacientes bipolares eutímicos que obtuvieron un mal rendimiento en el WCST (más de 24 errores perseverativos), también mostraban un ajuste laboral deficitario¹⁵.

Si bien el trastorno bipolar tiene un mejor pronóstico en cuanto a la integridad cognitiva que la esquizofrenia, al menos un subgrupo de pacientes bipolares presenta disfunciones cognitivas que perjudican en forma relevante su nivel funcional.

En general, las funciones cognitivas están alteradas en las fases agudas de la enfermedad pero no se sabe que deficiencias persisten en remisión. Una extensa revisión del tema de neuropsicología del trastorno bipolar realizado en el Reino Unido por Quraishi y Frangou, señala que existe una asociación significativa entre trastorno bipolar y deterioro cognitivo en áreas concretas. Según estas autoras, si bien los pacientes pueden tener un funcionamiento intelectual general normal, la mayoría de ellos presentan alteraciones en la capacidad de administrar los recursos atencionales, en las funciones ejecutivas y en la memoria verbal y de trabajo, especialmente en los momentos agudos de la enfermedad. Varios investigadores coinciden en que estas alteraciones pueden persistir en períodos eutímicos, aunque en forma más atenuada ¹⁶.

El trabajo de Martínez Aran (2000)¹⁷ mostró que a mayor número de recaídas clínicas, especialmente los episodios maníacos presentados por los pacientes con Trastorno bipolar tipo I aumenta el déficit cognitivo. Este hecho puede explicarse por el aumento en los niveles de cortisol durante los episodios maníacos, aumento que como se ha demostrado, produce alteraciones de los receptores de glucocorticoides y de las células del hipocampo originando disminución de los factores neuroprotectores como el BDNF, atrofia y muerte neuronal.

Es lógico suponer, que a mayor número de exposición a concentraciones elevadas de cortisol mayores cambios en el hipocampo y mayor compromiso de la memoria y disfunción cognitiva, como lo demuestran los estudios de McQueen, Clark, Cavanaglia, Zubieta y los realizados por Martínez Aran ¹⁷.

Se ha hecho revisión a cerca de los resultados obtenidos en los diversos estudios publicados, en los cuales se observa que hay evidencia de alteraciones cognitivas principalmente en funciones ejecutivas, memoria visuoespacial y de trabajo, así como, atención, y que además se sugiere que los déficits cognitivos empeoran con la severidad/progresión de la enfermedad, sin embargo, observándose que en la mayoría de los estudios no se tomó en cuenta la influencia de los síntomas afectivos residuales sobre el desempeño mental global (Cuadro 1)¹³.

Cuadro 1. Resumen de principales estudios realizados para describir alteraciones cognitivas en pacientes bipolares en fase de eutimia¹³

Autor/año	n	Instrumentos	Conclusiones
Ferrier 1988	41 TBI 20 controles	Digit Symb, 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
Ven Gorp 1998	25 TBI, 12 con dependencia previa a alcohol y 1 sin dependencia previa. 22 controles	California Verbal Learning Test, Rey Osterrieth Complex Figure, Controlled oral Word list generation (controlled Oral Word Association Test, aka, FAS), Stroop color and Word Test Wisconsin Card Scoring Test.	Déficit neurocognitivos persistentes en memoria y funciones ejecutivas, con un efecto negativo agregado de la dependencia al alcohol.
Rubinsztein 2000	18TBI	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery	Funciones ejecutivas relativamente intactas con alteración específica de la memoria de reconocimiento visuoespacial
Barden 2001		Revisión de la literatura	Disfunción relativa del hemisferio derecho evidenciada por deterioro en funciones visuoespaciales, anomalías de la lateralización y manía secundarias a lesiones en sustancia blanca frontal y ganglios basales
Zubieta 2001	15 TBI 15 Controles	Batería Neuropsicológica	Deficiencias en aprendizaje verbal, funciones ejecutivas y coordinación motora
Berns 2002	13 TBI 14 Controles	PET Tiempos de reacción seriales	Los sujetos con TB1, no tuvieron una activación normal de circuitos de atención (parietal superior y área motora suplementaria) sino del sistema límbico
Clark 2002	16TBI	Batería Neuropsicológica	Déficit en memoria de trabajo espacial, en mantenimiento y dirección de la atención. Solo 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 Exacutie Interiew	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.

*TBI: Trastorno Bipolar I, TBII Trastorno Bipolar II

Se ha observado que además existe una correlación significativa con la duración de la enfermedad y el número de episodios afectivos de tipo maniaco, especialmente en la memoria verbal¹¹. De esta manera, si bien el grado de

funcionamiento cognitivo y la duración de enfermedad y/o cantidad de episodios previos se encontraron relacionados, aún no se sabe con claridad si este vínculo es causal, la dirección de dicha relación o bien, si dicha asociación significativa se encuentra mediada través de otras variables confusoras¹⁸.

Con lo referido anteriormente, se observa que se han descrito diferentes tipos de déficit cognitivos en la enfermedad bipolar, pero los datos varían en consistencia de un estudio a otro, además de presentar algunas limitaciones metodológicas, como lo son: muestras pequeñas o heterogéneas, no se especifica el estado clínico del paciente o los criterios de remisión establecidos, son estudios transversales, heterogeneidad de diseños e instrumentos que dificulta la comparación de resultados entre estudios, y además de presentar resultados no significativos¹⁹.

Hay autores que relacionan este mayor deterioro con los síntomas psicóticos, aunque no hay claridad sobre esto^{14, 20}. La psicosis ocurre en aproximadamente dos tercios de los pacientes con Trastorno Bipolar, pues se encuentran reportes entre el 47 y el 90%²¹. Sin embargo, existen recientes estudios en donde no se encontró asociación entre los síntomas psicóticos y un deterioro cognitivo mayor durante la eutimia^{22, 23}. Debido a estos hallazgos, proponen que el deterioro cognitivo es el resultado de la enfermedad y no de los síntomas psicóticos en sí²⁴.

Por todo esto la persistencia de deterioro cognitivo en el período eutímico hace que esta fase no pueda ser vista como una recuperación clínica y que estos déficits involucren las funciones ejecutivas y otros dominios cognitivos que influyen sobre la capacidad de mantener la atención, la velocidad para procesar estímulos, la memoria y la planificación, así como lo manifiesta Clark²⁵ en su investigación, postulando que el deterioro cognitivo se presenta en fases eutímicas de la enfermedad, específicamente en la memoria de trabajo y otras funciones prefrontales, como la capacidad para cambiar de escenarios hipotéticos y el mantenimiento de la atención; Cavanagh et al²⁶, informan que en pacientes bipolares eutímicos, la función ejecutiva prefrontal permanece relativamente intacta, sin embargo en ambos estudios se encontró una correlación negativa entre el número de episodios maníacos y el aprendizaje verbal. Por ello, estos

signos neuropsicológicos podrían considerarse como una variable, rasgo o una caracterización neurocognitiva del trastorno, que permita una distinción más clara con otras alteraciones psiquiátricas o neurológicas²⁷.

Por otra parte, es importante retomar y redefinir el concepto de recuperación, no sólo como la ausencia o disminución de la sintomatología, sino como la recuperación de un funcionamiento social adecuado que permita al paciente tener una adecuada calidad de vida. En este aspecto la cognición social parece jugar un papel crucial, ya que involucra procesos de codificación, almacenamiento, recuperación y aplicación de la información extraída de situaciones sociales. Han sido muchos los factores estudiados a los que se ha relacionado con los déficits de cognición social hallados en pacientes con Trastorno bipolar, sin embargo, aún no se encuentra un modelo teórico unitario, debido a las diferencias que se encuentran entre estudios, algunos de los cuales establecen la sintomatología como un factor determinante, y otros, como factor independiente²⁸. Se realizó un artículo de revisión²⁹, en donde se analizan diferentes estudios, en los cuales se ha encontrado alterada la cognición social en los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar, observándose que en la mayoría de ellos se han propuesto como endofenotipos la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo y la memoria declarativa facial, como influyentes en proceso de cognición social, y con una relación directa con el funcionamiento global, incluso proponiéndose que puede ser considerado como un rasgo, y no como un déficit dependiente de la sintomatología afectiva, lo que explicaría el deterioro significativo que se encuentra en los pacientes en cuanto al funcionamiento social, laboral y familiar, incluso en los periodos de estabilidad clínica.

En base al impacto que puede conllevar el deterioro funcional de los pacientes bipolares según lo planteado anteriormente con respecto a los trabajos ya mencionados, sería de importancia establecer un nuevo trabajo en el cual se mida el nivel de deterioro cognitivo con escalas neuropsicológicas, y quizá en un futuro con estudios de gabinete, como lo sería la Resonancia Magnética Nuclear (IRM), ya que dicho estudio permite detectar anomalías en el tejido cerebral, en forma de señales de mayor intensidad (*hiperintensidades*) (T2), que reflejan un

cambio en el contenido acuoso del cerebro. Estas lesiones, a menudo denominadas *leukoaraiosis*, han sido vinculadas con factores de riesgo vascular (hipertensión arterial, dislipidemias, edad, *depresión*) y pueden indicar un proceso isquémico subyacente. En los últimos años, numerosas investigaciones³⁰ han hallado un aumento en la incidencia de las hiperintensidades subcorticales de la sustancia blanca en pacientes bipolares, comparados con sujetos controles de la misma edad. Los lugares más comunes donde se han encontrado son la sustancia blanca periventricular y sustancia gris subcortical. Las hiperintensidades aparecen con frecuencia en jóvenes afectados de desordenes bipolares, y en general no parece que se relacionen con factores de riesgo vascular. Tampoco se han vinculado como consecuentes a la exposición prolongada de fármacos (litio, neurolépticos) o terapia electroconvulsiva (TEC). Los estudios que han comparado la presencia de hiperintensidades en esquizofrenia y trastorno bipolar, han encontrado mayor presencia de las mismas en este último. Cuando se hallan hiperintensidades en pacientes con depresión unipolar, es más común en pacientes añosos, en depresiones de comienzo tardío o asociadas a factores de riesgo vascular. Pero esto no es así para el trastorno bipolar, donde pueden hallarse en sujetos más jóvenes. Además se ha descrito la presencia de hiperintensidades en sustancia blanca en un primer episodio de un joven bipolar de sólo 16 años¹⁶. Hasta aquí, si bien se requieren muchos más estudios que arrojen luz sobre estas lesiones y el significado de su elevado número en pacientes bipolares, las hiperintensidades en T2 de IRM se constituyen hoy el más fuerte correlato neuropatológico del trastorno bipolar.

Por otro lado, es importante mencionar que se han observado en técnicas de neuroimagen afección en los ganglios basales, hipocampo, amígdala, lóbulos frontales y temporales, así como en el cerebelo¹¹, que explicaría la correlación con el deterioro cognitivo.

Se hace necesario explicitar que, previo a cualquier estrategia cognitiva que se requiere implementar, siempre deberá realizarse la correspondiente exploración neuropsicológica (diagnóstico neuropsicológico) que posibilite determinar las

funciones cognitivas afectadas y aquellas residuales, para la posterior planificación de la estrategia interventiva a desarrollar.

3. MÉTODO

a. JUSTIFICACIÓN

El trastorno bipolar se asocia a disfunciones cognitivas en un grupo significativo de pacientes. El deterioro cognitivo podría estar relacionado con diversos factores clínicos y farmacológicos, que deberían estudiarse más detenidamente con instrumentos de evaluación adecuados. Dichas disfunciones pueden relacionarse con un mal funcionamiento psicosocial, de modo que si tratamos el deterioro cognitivo probablemente podría mejorar la adaptación laboral y social de los pacientes, así como, conciencia de enfermedad, lo cual podría propiciar una mejor adherencia terapéutica y por ende menos recaídas.

Actualmente el tratamiento psiquiátrico parece estar todavía más centrado en los síntomas clínicos que en las fallas cognitivas.

No se ha determinado un perfil de rendimiento neuropsicológico característico del trastorno bipolar. Los resultados de las escasas investigaciones son parciales o bien no se han replicado. Entre las disfunciones cognitivas que suelen hallarse en los estudios realizados destacan alteraciones en las funciones ejecutivas, procesos atencionales y en la memoria de trabajo y verbal. Actualmente las investigaciones se orientan hacia la administración de baterías de pruebas específicas con el fin de determinar perfiles de rendimiento diferenciados en función del grupo psiquiátrico, aunque sin demasiado éxito hasta la fecha.

Se ha observado que los estudios longitudinales confieren la mayor relevancia posible para evaluar la hipótesis de un modelo neuroprogresivo a nivel cognitivo en el Trastorno bipolar. A la fecha existen sólo 8 ensayos longitudinales publicados, de los cuáles 4 sostienen que no existiría un deterioro cognitivo progresivo, dos trabajos sostienen que sólo la memoria verbal y las funciones ejecutivas presentarían un deterioro progresivo en el marco de un rendimiento cognitivo global estable, y dos investigaciones sostienen la hipótesis de la

existencia de la neuroprogresión en el aspecto neuropsicológico de los pacientes con Trastorno Bipolar²⁷.

En este proyecto se pone énfasis en la importancia de detectar el estatus cognitivo del paciente bipolar dependiendo del número de episodios maníacos o depresivos y su seguimiento en la evolución, en un grupo de pacientes de Consulta Externa del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, con la aplicación del instrumento específico para medir funciones cognitivas MATRICS, la cual es una batería de evaluación cognitiva que está formada por diez instrumentos con los cuales se evalúan siete dominios cognitivos: velocidad de proceso, atención/vigilancia, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria verbal, aprendizaje y memoria visual, razonamiento y solución de problemas, y por último, cognición social. Además de indagar retrospectivamente el número de episodios afectivos, tanto maníacos como depresivos, desde el inicio del trastorno en el paciente hasta la fecha de término del proyecto.

Es importante conocer el impacto de esta situación en la evolución de la patología, así como identificar los dominios cognitivos relacionados con el funcionamiento global, social y laboral de los pacientes bipolares, de manera que se pueda identificar a aquellos a los que les ocasione discapacidad funcional y poder en un futuro implementar tratamientos psicofarmacológicos orientados a la rehabilitación de los pacientes que presenten deterioro cognitivo importante.

b. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Debido a que el Trastorno bipolar tiene una prevalencia considerable y que hasta el momento existen pocos estudios realizados que indiquen el deterioro cognitivo en pacientes con remisión clínica y se haga una correlación dependiendo el número de episodios maníacos o depresivos, el presente trabajo pretende realizar dicho análisis a través de un estudio correlacional y retrospectivo, en donde se estudie a 9 pacientes de consulta externa del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez", mujeres u hombres mayores de 18 años de edad menores de 50 años, con diagnóstico de Trastorno Bipolar que se encuentren en remisión clínica, con adherencia terapéutica y a consulta, realizándose dos mediciones, una

al principio del estudio (septiembre 2016) y otra al cabo de 8 meses (abril 2017), registrando el número de episodios maníacos o depresivos presentados durante este lapso de tiempo, aplicando la escala neuropsicológica MATRICS, con la finalidad de determinar el deterioro cognitivo que pudiese presentarse y correlacionar con el número de episodios presentados durante dicho periodo de tiempo. Además de medir el deterioro cognitivo y correlacionarlo con el número de episodios afectivos (depresivos y/o maníacos) que el paciente ha presentado a lo largo de la vida, desde el inicio del trastorno, según la historia clínica.

c. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿El número de episodios de manía o depresivos en pacientes con Trastorno Bipolar, está relacionado con el deterioro cognitivo?

d. OBJETIVOS

Objetivo General.

Describir la relación entre el número de episodios depresivos o maníacos presentados en pacientes con trastorno bipolar y el grado de severidad de deterioro cognitivo.

Objetivos particulares.

- ✓ Describir alteraciones neuropsicológicas en un grupo de pacientes con diagnóstico de Trastorno Bipolar I, en fase de eutimia.
- ✓ Identificar los dominios cognitivos afectados
- ✓ Identificar si existe correlación entre el número de episodios maníacos o depresivos presentados con la magnitud del deterioro cognitivo.
- ✓ Relacionar el número de episodios depresivos o maníacos con el grado de severidad del deterioro cognitivo en pacientes con Trastorno bipolar.

e. HIPÓTESIS

Hipótesis de investigación (Hi). El número de episodios depresivos o maníacos presentados en pacientes con Trastorno Bipolar, se relacionan con el grado de severidad de deterioro cognitivo que presenten.

Hipótesis nula (Ho). El número de episodios depresivos o maníacos presentados en pacientes con Trastorno Bipolar, no se relacionan con el grado de severidad de deterioro cognitivo que presenten.

f. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

Variable	Definición	Escala de medición	Tipo de variable
Deterioro cognitivo	Disminución del rendimiento de, al menos, una de las capacidades mentales o intelectivas siguientes: memoria, orientación, pensamiento abstracto, lenguaje, capacidad de juicio y razonamiento, capacidad para el cálculo y la habilidad constructiva, capacidad de aprendizaje y habilidad visoespacial	Cuantitativa Discontinua PRUEBA MATRICS: 1-100	Dependiente
Episodio depresivo	Humor bajo y una disminución de la energía y la actividad	Cualitativa Nominal Escala Presencia- Ausencia.	Independiente
Episodio maníaco	Humor elevado y un aumento de la energía y la actividad	Cualitativa Nominal Presencia- Ausencia.	Independiente
Trastorno bipolar	Evolución clínica de una o más episodios de manía con episodios depresivos mayores ocasionalmente	Cualitativa Nominal Constante.	Independiente

g. MUESTREO.

No probabilístico intencional por tiempo.

h. MUESTRA.

Pacientes con trastorno bipolar en fase de eutimia, que lleguen a consulta externa en el periodo del 01 de julio del 2016 al 31 de agosto del 2016.

i. CRITERIOS DE SELECCIÓN.

• **Criterios de Inclusión.**

- ✓ Pacientes de Consulta externa del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, mujeres u hombres mayores de 18 años de edad menores de 50 años, con diagnóstico de Trastorno Bipolar que se encuentren en remisión clínica, con adherencia terapéutica y a consulta, sin otras comorbilidades psiquiátricas.

• **Criterios de Exclusión.**

- ✓ Que se encuentren en fase de manía o en fase depresiva.
- ✓ Paciente de otros servicios Hospitalarios.
- ✓ Que no firme consentimiento informado.

• **Criterios de eliminación.**

- ✓ Que fallezcan en el transcurso del estudio
- ✓ Que se agregue comorbilidad psiquiátrica.

• **Criterios de sustitución.**

- ✓ Pacientes de Consulta externa del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, mujeres u hombres mayores de 18 años de edad menores de 50 años, con diagnóstico de Trastorno Bipolar que se encuentren en remisión clínica, con adherencia terapéutica y a consulta, sin otras comorbilidades psiquiátricas.

j. TIPO DE ESTUDIO

Test Re test, descriptivo longitudinal correlacional.

k. INSTRUMENTOS.

- ✓ Escala de Hamilton para depresión²⁹

Hamilton depression rating scale (HAM-D): 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 pregunta; inicialmente, esta escala tenía 21 preguntas, de los cuales Hamilton sugirió no se contaran las últimas 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 Young para evaluación de manía³⁰.

Young mania rating scale (YMRS) 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 maniacos, estimar el efecto del tratamiento y determinar una posible recurrencia o recaída. Las preguntas fueron seleccionadas 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 preguntas que se califican 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 puntos (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.

✓ Prueba Neuropsicológica MATRICS³¹.

Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS): El Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos de América (NIMH por sus siglas en inglés) puso en marcha en el año 2002 la iniciativa denominada: Measurement And Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS, Investigación de la Evaluación y el Tratamiento para Mejorar la Cognición en Esquizofrenia). El primer paso del proyecto MATRICS consistió en la identificación de las áreas de deterioro cognitivo específicas y característica de la esquizofrenia. Con esta intención un grupo de trabajo liderado por Keith H Nuechterlein revisó un total de 13 estudios que incluían un análisis factorial del rendimiento cognitivo en esquizofrenia. El resultado de esta revisión fue la identificación de seis áreas cognitivas de deterioro: a) velocidad de procesamiento; b) atención y vigilancia; c) memoria operativa, verbal y visual; d) aprendizaje verbal; e) aprendizaje visual, y f) razonamiento y resolución de problemas (funcionamiento ejecutivo). Se decidió incluir la cognición social como la séptima función cognitiva relevante en esquizofrenia. Una vez determinadas las áreas de mayor deterioro, el siguiente paso consistió en la selección de pruebas para la elaboración de una batería neuropsicológica. Esta decisión se adoptó porque no hay un instrumento consensuado que se utilice para evaluar el rendimiento cognitivo en esquizofrenia y otros trastornos mentales que sirva para orientar las intervenciones en rehabilitación, y valorar la mejora cognitiva derivada de las mismas.

I. PROCEDIMIENTO.

Se presentó el proyecto el día 14 de junio del 2016 ante los comités del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino, con previa revisión y autorización del mismo por parte de los asesores teórico y metodológico.

Una vez aceptado y con las correcciones realizadas, se solicitó permiso al Jefe de Consulta Externa, para seleccionar a los pacientes con diagnóstico de Trastorno

bipolar en remisión clínica (según expediente clínico), y que sean pacientes de Consulta externa del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, mujeres u hombres mayores de 18 años de edad menores de 50 años con adherencia terapéutica y a consulta, sin otras comorbilidades psiquiátricas, a los cuales se aplicó la escala de Hamilton de Depresión y de Young de Manía para corroborar que se encontraran en fase de eutimia.

Se firmó la carta de consentimiento informado (anexo 1), una vez que el paciente aceptó su participación en dicho estudio, haciendo la aclaración de que podrán acudir con médico residente a cargo de la elaboración del proyecto de tesis en caso de dudas o malestar físico o psíquico.

Posteriormente, una vez seleccionados los pacientes que cumplían con estos criterios y que firmaron el consentimiento informado, se aplicó la prueba MATRICS con ayuda de psicólogo asignado por la Maestra Janet Jiménez Genchi (previa autorización), registrándose los resultados iniciales.

La aplicación de las escalas no generó ningún costo, siendo una prueba segura, solo siendo factible que algunos pacientes mostraran reacciones como ansiedad al ser realizada dicha escala.

En un lapso de 8 meses, se volvió a realizar la escala neuropsicológica con ayuda de psicólogo asignado, y se registró el número de episodios depresivos o maníacos que se presentaron en ese intervalo de tiempo, según el expediente clínico y la entrevista para corroborar información. Además de hacerse un registro final del número de episodios afectivos presentados desde el inicio del trastorno, con apoyo del expediente clínico y la entrevista realizada para corroborar información recabada, con el objetivo de correlacionar el número total de episodios afectivos, con la segunda medición del deterioro cognitivo realizada.

Se correlacionó el número de episodios depresivos y/o maníacos con el deterioro cognitivo presentado en ese lapso de tiempo (8 meses) y a lo largo de la vida, a través del análisis estadístico de spearman. En caso de presentarse deterioro cognitivo, los pacientes serán canalizados al servicio de rehabilitación o a clínica de memoria (dependiendo de área afectada y según sea su caso), con la finalidad de proporcionar herramientas para mejorar cognición, obteniendo el beneficio de

mejorar la funcionalidad con base al conocimiento que la investigación proporcione, brindando apoyo específico en las áreas cognitivas más afectadas.

m. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Este proyecto de investigación se apegó a la Ley General de Salud promulgadas en 1986 y a las normas éticas elaboradas de Helsinki de 1972 y modificado en 1989. Se sometió a evaluación por los comités de investigación y de ética en investigación del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez. La información será confidencial, se protegerá la privacidad de los pacientes involucrados en el estudio.

La participación en el estudio aumenta los costos generados, ya que se solicitó que el paciente asista en 2 ocasiones más (aparte de su cita de seguimiento en consulta externa), para la aplicación de escalas neuropsicológicas en dos periodos diferentes (al inicio del proyecto y al término del mismo). No obstante dicho costo puede considerarse positivo si de la participación en el estudio se constata la necesidad de un apoyo psicoterapéutico adicional que permita frenar en el paciente alguna forma de deterioro cognitivo.

Dicho estudio solo presenta riesgos mínimos para la salud como la ansiedad que se genera de manera rutinaria al realizar estudios neuropsicológicos, que sirven para el diagnóstico.

Se ajustó a las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica, por lo que todos los pacientes participantes firmaron una carta de consentimiento informado (ver anexo 1), aplicándose las correspondientes escalas de medición en un lugar apto dentro de la institución, y en el entendido de que el participante puede renunciar a continuar en el protocolo, por la causa que fuere, sin que ello produzca menoscabo en la calidad de la atención que de forma común recibe en la institución.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se correlacionaron variables cuantitativas (deterioro cognitivo y número de episodios maniacos y/ o depresivos), a través del análisis estadístico Sperman y se verificó el cambio entre las dos mediciones con el porcentaje de cambio (PC).

5. RESULTADOS

- **Características de la muestra.**

El grupo de pacientes estuvo compuesto por 9 individuos, 6 mujeres y 3 hombres, de 23 a 48 años de edad (Cuadro 2), previo a iniciar la valoración neuropsicológica se corroboró el diagnóstico de Trastorno Bipolar I mediante la entrevista clínica y el expediente; la eutimia en estos pacientes se confirmó con la evaluación mediante la entrevista clínica y la aplicación de las escalas HAM-D y YMRS; en la primera se obtuvo una media de 3.53 puntos y en la segunda de 1.6 puntos, con rangos de 2 a 5 y 1 a 3 respectivamente.

Cuadro 2. Características Demográficas de los pacientes con diagnóstico de Trastorno bipolar (n=9).

Características Demográficas	Pacientes (n)
Edad en años Mediana(rango)	32(23-48)
Femenino n (%)	6(66.66)
Masculino n (%)	3(33.33)
Escolaridad años mediana(rango)	12(16-19)

Posteriormente se procedió a describir las características clínicas y evolutivas de la enfermedad bipolar en el grupo de pacientes (Cuadro 3), observando que no presentaron episodios hipomaniacos ni mixtos.

Cuadro 3. Características clínicas y evolutivas de los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar (n=9).

Características clínicas	Total de episodios Mediana (rango)
Número total de episodios afectivos	4 (1-20)
Número de episodios depresivos	1 (0-3)
Número de episodios de manía	2 (1-20)
Número de episodios de hipomanía	0
Número de episodios mixtos	0

Se describió el tratamiento farmacológico actual (Cuadro 4) y se corroboró la adherencia al mismo sólo con el autorreporte del paciente y familiares, así como, del expediente clínico, al no contar por el momento con exámenes de laboratorio específicos.

Cuadro 4. Características de tratamiento farmacológico (n=9)

Pacientes	Tratamiento (día)
1	Valproato semisódico 1.5g, olanzapina 5mg
2	Carbonato de Litio 750mg, olanzapina 15mg
3	Valproato de magnesio 600mg, quetiapina 50mg
4	Valproato de magnesio 1.2g, haloperidol 5mg
5	Valproato de magnesio 1.2g, quetiapina 100mg
6	Carbonato de Litio 900mg, levomepromazina 25mg, haloperidol 15mg, biperideno 2mg.

- 7 Valproato de magnesio 600mg
- 8 Valproato de magnesio 800mg, olanzapina 10mg
- 9 Valproato de magnesio 600mg

- **Análisis de correlación de número de episodios maniacos, depresivos y total de episodios afectivos (ya que no presentaron episodios mixtos o de hipomanía) con las funciones cognitivas.**

Se hizo la correlación de episodios afectivos (maniacos, depresivos y total de episodios) con el desempeño cognitivo en la Prueba Neuropsicológica MATRICS, donde se valoró el nivel de velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, Memoria de Trabajo, Aprendizaje verbal, Aprendizaje Visual, Razonamiento y resolución de problemas y Cognición Social, así como, el desempeño cognitivo en general, mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

Se observó que la memoria de trabajo y la cognición social fueron las más afectadas, así como, la cognición global, reportándose que el número de episodios de manía (Cuadro 5), tuvo una correlación negativa con el resultado de memoria de trabajo ($r = -0.647$, $p < 0.05$), cognición social ($r = -0.787$, $p < 0.012$) y cognición global ($r = -0.717$, $p < 0.03$), esto es, que a mayor número de episodios de manía, disminuye el puntaje en dichas áreas respectivamente.

Cuadro 5. Relación entre el número de episodios afectivos maniacos con el puntaje cognitivo en los 7 dominios de la batería MATRICS.

Funciones cognitivas (MATRICS)	Pacientes (n=9)	Episodios Afectivos maniacos (mediana)	R	P
Vel. Procesamiento	26(11-42)	2(1-20)	-0.548	0.126
Atención / vigilancia	34(14-50)	2(1-20)	-0.392	0.297
Memoria de Trabajo	34 (22-56)	2(1-20)	-0.647	0.05

Aprendizaje verbal	35(24-47)	2(1-20)	-0.494	0.177
Aprendizaje visual	46(9-55)	2(1-20)	-0.157	0.687
Razonamiento	31(31-47)	2(1-20)	-0.516	0.155
Cognición social	46(24-59)	2(1-20)	-0.787	0.012
Desempeño global cognitivo	33(20-51)	2(1-20)	-0.717	0.03

Se observó una correlación positiva en el número de episodios depresivos (Cuadro 6) con la atención/vigilancia ($r= 0.712$, $p<0.032$), en el resto de los dominios cognitivos no hubo correlación estadísticamente significativa, sin embargo, esto no puede ser interpretado como a mayor número de episodios depresivos mejor cognición, debido a que los pacientes que obtuvieron mejores resultados en la cognición, lo máximo de episodios depresivos a lo largo de la vida fueron 3 y no dentro de los meses de las dos valoraciones; además estos pacientes como máximo presentaron 4 episodios maniacos (Cuadro 7), lo que sugiere que la mejoría en la cognición depende de no haber presentado en estos últimos meses episodios depresivos ni maniacos y que su cognición global no se encuentra tan afectada debido a los pocos episodios maniacos presentados longitudinalmente.

Cuadro 6. Relación entre número de episodios afectivos depresivos con el puntaje cognitivo en los 7 dominios de la batería MATRICS.

Funciones cognitivas (MATRICS)	Pacientes (n=9)	Episodios Afectivos maniacos (mediana)	R	P
Vel. Procesamiento	26(11-42)	1(0-3)	0.176	0.651
Atención / vigilancia	34(14-50)	1(0-3)	0.712	0.032

Memoria de Trabajo	34 (22-56)	1(0-3)	0.168	0.667
Aprendizaje verbal	35(24-47)	1(0-3)	0.582	0.1
Aprendizaje visual	46(9-55)	1(0-3)	0.149	0.702
Razonamiento	31(31-47)	1(0-3)	0.071	0.857
Cognición social	46(24-59)	1(0-3)	0.419	0.262
Desempeño global cognitivo	33(20-51)	1(0-3)	0.265	0.491

Cuadro 7. Episodios afectivos (depresivos y maniacos) que presentaron los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar (n=9)

Pacientes n=9	Total de episodios maniacos	Total de episodios depresivos
1	6	2
2	2	1
3	2	2
4	7	0
5	4	3
6	20	0
7	1	0
8	1	0
9	1	3

En cuanto al total de episodios afectivos (Cuadro 8), se observó una correlación con tendencia significativa negativa en la memoria de trabajo ($r= -0.636$, $p<0.066$), cognición social ($r= -0.721$, $p<0.068$) y cognición global ($r= -0.606$, $p<0.084$), interpretándose como a mayor número de episodios afectivos tanto depresivos como maniacos, menor puntaje en los dominios cognitivos.

Cuadro 8. Relación entre el número de episodios afectivos (maniacos y depresivos) con el puntaje cognitivo en los 7 dominios de la batería MATRICS.

Funciones cognitivas (MATRICS)	Pacientes (n=9)	Episodios Afectivos maniacos (mediana)	R	P
Vel. Procesamiento	26(11-42)	4(1-20)	-0.523	0.148
Atención / vigilancia	34(14-50)	4(1-20)	-0.223	0.555
Memoria de Trabajo	34 (22-56)	4(1-20)	-0.636	0.066
Aprendizaje verbal	35(24-47)	4(1-20)	-0.216	0.577
Aprendizaje visual	46(9-55)	4(1-20)	-0.152	0.696
Razonamiento	31(31-47)	4(1-20)	-0.504	0.166
Cognición social	46(24-59)	4(1-20)	-0.721	0.068
Desempeño global cognitivo	33(20-51)	4(1-20)	-0.606	0.084

- **Análisis del porcentaje de cambio clínico en funciones cognitivas, en cuanto a la primera medición de la cognición y 8 meses después de adecuada adherencia terapéutica.**

Se realizó el análisis del porcentaje de cambio clínico en las funciones cognitivas de los pacientes posterior a registrar nuevos episodios durante un lapso de 9 meses con adecuada adherencia terapéutica. Es importante mencionar que 2 pacientes no realizaron la 2ª prueba de la batería neuropsicológica MATRICS, por lo que no fueron incluidos para el análisis del porcentaje de cambio.

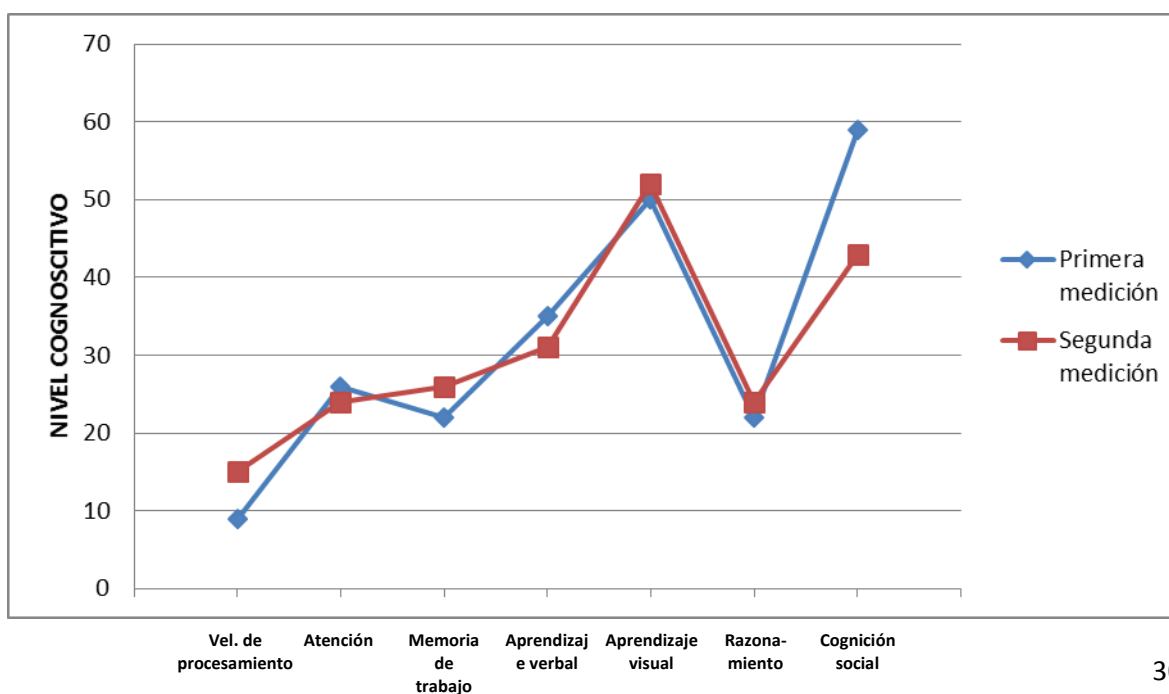
Se observó que las pacientes que presentaron 1 episodio afectivo maniaco durante este intervalo (paciente 1 y paciente2) presentaron un porcentaje de cambio negativo significativo (Cuadro 9, Figura 1), en velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, cognición social y cognición global, es decir, que estas dos

pacientes presentaron disminución en estos dominios cognitivos al presentarse un episodio maniaco.

Cuadro 9. Porcentaje de Cambio (PC) Clínico en funciones cognitivas

Funciones cognitivas (MATRICS)	Paciente 1 PC	Paciente 2 PC
Vel. Procesamiento	66.66	-54.54
Atención / vigilancia	-7.69	28.57
Memoria de Trabajo	18.18	-25.00
Aprendizaje verbal	-11.42	33.33
Aprendizaje visual	4.00	77.77
Razonamiento	9.09	0
Cognición social	-27.11	-66.66
Desempeño global cognitivo	-24	-105.00

Figura 1. Gráfica comparativa de nivel cognitivo en áreas específicas entre primera medición y 8 meses posterior, presentando 1 episodio maniaco en el intervalo de tiempo (Paciente 1).



6. DISCUSIÓN

Se confirmó la hipótesis que postulaba que habría mayor deterioro cognitivo en áreas específicas correlacionadas con el número de episodios afectivos en pacientes con trastorno bipolar tipo I en fase de eutimia, y que existe un porcentaje de cambio entre más episodios se presenten, mismo hallazgo que ya se había descrito anteriormente en el trabajo de Martínez Aran¹⁷, en donde demostró que a mayor número de recaídas clínicas, especialmente los episodios maniacos presentados por los pacientes aumenta el deterioro cognitivo, que fue lo mismo que se observó en este estudio, ya que se encontró un porcentaje de cambio en los pacientes que presentaron episodios maniacos en el intervalo de la evaluación, lo que ayuda a sustentar la hipótesis de que a mayor número de episodios maniacos, mayor deterioro en la cognición, que concordaría con lo propuesto de que la hipercortisolemia inducida por el estrés durante un episodio afectivo pudiese generar toxicidad celular a nivel del hipocampo, así como, la reducción en receptores, originando disminución de los factores neuroprotectores como el BDNF y por ende, atrofia y muerte celular¹⁷. Es lógico suponer que a mayor número de exposición a concentraciones elevadas de cortisol, mayores cambios en el hipocampo y mayor compromiso de la memoria y disfunción cognitiva, lo cual nos explicaría la correlación negativa que tuvieron los pacientes en las áreas neurocognitivas específicas ya descritas. Aunque este es un mecanismo biológico plausible, la causalidad directa no ha podido determinarse hasta el momento, observándose que es un proceso multifactorial.

Además de que se propone que la asociación entre características clínicas y evolutivas de la enfermedad con las deficiencias neuropsicológicas podrían ser indicativas de que los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar cursen con episodios más severos, sin embargo, en este estudio no se pudo comprobar significativamente debido al corto tiempo de evaluación.

Los hallazgos más significativos se observaron en la memoria de trabajo, la cognición social y la cognición global, en relación a los episodios de manía, lo cual concuerda con los reportes de estudios previos, demostrando que existe deterioro en la cognición principalmente en episodios maniacos¹¹, observándose la misma

correlación en cuanto al total de episodios afectivos (maníacos o depresivos) y en las mismas áreas. Lo anterior concuerda con la revisión del tema de neuropsicología realizado por Quraishi y Frangou, en donde se señala que existe una asociación significativa entre trastorno bipolar y deterioro cognitivo en áreas concretas, específicamente en memoria verbal y de trabajo, funciones ejecutivas y recursos atencionales¹⁶, Ferrier y Thomposon en el 2002 demostraron que existe afección en el aprendizaje verbal y memoria; Clark et al²⁵ postularon que existe deterioro específicamente en la memoria de trabajo y otras funciones prefrontales, así como la revisión que se realizó en el 2007 por Zárata et al¹³, en donde se demuestra que existe alteración en las funciones ejecutivas, memoria visuoespacial y de trabajo, así como atención, sugiriendo que el deterioro cognitivo empeora con la progresión de la enfermedad, observando que la afección es en sistemas prefrontales y quizá dorsolateral, que se relacionaría también con las áreas que se encontraron disfunción en este estudio.

Es importante mencionar que previamente ya se han realizado investigaciones¹¹ en donde se identifican alteraciones neuroanatómicas en pacientes con trastorno bipolar, específicamente en ganglios basales, hipocampo, amígdala, lóbulos frontales y temporales; y en Imágenes de resonancia magnética, la presencia de hiperintensidades principalmente en sustancia blanca periventricular y sustancia gris subcortical no relacionada con el uso de fármacos, terapia electroconvulsiva, o comorbilidades¹⁶, los cuales son otros datos que sustentan el déficit cognitivo en las áreas que se encontró mayor afección en esta investigación.

En cuanto a la cognición social específicamente, los datos obtenidos concuerdan con estudios previos, observándose una correlación negativa con los episodios afectivos maníacos, lo que es importante ya que juega un papel crucial en el funcionamiento social. Aunque el deterioro en la cognición social es menor que en los pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia, existe un deterioro en el función global de los pacientes con Trastorno bipolar incluso en las fases de eutimia, lo que explicaría el desajuste psicosocial que se ha traducido en problemas para encontrar y mantener un empleo, realizar actividades sociales, desenvolverse de manera autónoma o llevar una vida estable de pareja, siendo una fuente de

discapacidad, la cual va incrementando con el número de recaídas, especialmente de episodios maniacos^{28,30}.

Se observó que con respecto a los episodios depresivos, existió una correlación positiva estadísticamente significativa en la atención/vigilancia, sin embargo, no puede ser interpretado como a mayor número de episodios depresivos mejor cognición, debido a que los pacientes que obtuvieron mejores resultados en la cognición, lo máximo de episodios depresivos a lo largo de la vida fueron 3 y no dentro de los meses de las dos valoraciones; además estos pacientes como máximo tuvieron 4 episodios maniacos, lo que sugiere que la mejoría en su cognición depende de no haber presentado en esos últimos meses episodios depresivos ni maniacos y que su cognición global no se encuentra tan afectada debido a los pocos episodios afectivos maniacos presentados a lo largo de la vida, sin embargo, habría que realizar nuevas investigaciones en donde solo se tome como variable los episodios depresivos y ver cuánto están correlacionados con el deterioro cognitivo.

En general se observó que existe un deterioro cognitivo global, con una relación inversamente proporcional con respecto al número de episodios afectivos maniacos, en pacientes con trastorno bipolar tipo I en fase de eutimia, concordando estos resultados con lo que postuló Clark²⁵ y Cavanagh²⁶.

Además Cavanagh²⁶ alude que las deficiencias en el aprendizaje verbal y la memoria pueden ser perjudiciales para los tratamientos psicoterapéuticos del paciente con trastorno bipolar, por lo que las terapias con este enfoque deben tener en cuenta estos síntomas residuales, que sería de importancia para futuros tratamientos y rehabilitación, justificando la relevancia en continuar con investigaciones que nos ayuden a entender con mejor precisión este paradigma.

7. CONCLUSIONES

La presente investigación se puede considerar como una aproximación al estudio de la afección de los dominios cognitivos en los pacientes con Trastorno bipolar, ya que a partir de los resultados evidenciados, se pudo obtener información que

sienta las bases para el estudio a detalle de las fortalezas y debilidades cognitivas en los pacientes que cursen con episodios en fases de eutimia.

Estos hallazgos son relevantes en el campo de la psiquiatría ya que al ser consistentes con la bibliografía en general, al señalar que existen deficiencias neuropsicológicas específicas, permite comprender y así mismo, seguir identificando y describiendo el conjunto de alteraciones que presentan los pacientes con este trastorno, incluso en fases en las que en años previos se pensaba que no existía alteración alguna, de manera que pueda darse un tratamiento integral y por ende mejorar la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes.

Se debe ser consciente en la necesidad de realizar futuras investigaciones con el fin de comprender y explicar las relaciones existentes entre las alteraciones cognitivas, los factores externos y lo propio de la enfermedad, que nos permitan ir definiendo el origen de estas alteraciones neuropsicológicas, y si éstas constituyen un rasgo o un estado del trastorno bipolar, implementando estudios de gabinete, como lo sería la resonancia magnética nuclear, para correlacionar las alteraciones neuropsicológicas con las estructurales, para conocer mejor la fisiopatología y detectar a tiempo los déficits específicos e implementar estrategias para la mejora de la funcionalidad.

Este estudio puede servir para continuar con dichas investigaciones tomando en cuenta todos los factores externos involucrados, como base para futuros estudios longitudinales, que nos permitan dilucidar si el deterioro cognitivo empeora con el tiempo por ser una característica propia de la enfermedad, o si se encuentra relacionado con el número de episodios afectivos, principalmente maniacos, o bien ambas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Informe de la evaluación del sistema de salud mental en México utilizando el Instrumento de Evaluación para Sistemas de Salud Mental de la Organización Mundial de la Salud. México: OPS/OMS; 2011.
2. Merikangas K. R., He J.P., Jin R., Kessler R.C., Sampson N.A, Lee S. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the World Mental Health Survey Initiative. Arch. Gen. Psychiatry Archives Of General Psychiatry. 2011; 68(3):241-251.
3. Chávez L.E., Tratamiento farmacológico de la fase depresiva del trastorno bipolar (depresión bipolar). Salud Mental. Oct. 2004; 27(5):33-43.
4. Kaplan H, Sadock B. Sinopsis de Psiquiatría: Trastornos del estado de ánimo (cap. 15). 10ª edición. Editorial Lippincott y Wilkims 2009.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistal Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM V), Washington DC: American Psychiatric Press, Inc; 2014.
6. Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento. Criterios diagnósticos de investigación (CIE-10). Editorial Médica Panamericana. Madrid, España; 2004.
7. Ser T del, Peña J. Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia. Barcelona: J.R. Prous; 1994.
8. Levy R. Aging-associated cognitive decline, Working Party of the International Psychogeratric Association in collaboration with the World Health Organization. Int Psychogeratr.1994; 6:63-68.
9. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, McDowell I, Eastwood R, Gauthier S. Standardization of the diagnosis of dementia in the Canadian Study of Health and Aging. Neuroepidemiology.1996;15:246-56
10. Armas CJ. Aproximación a los criterios diagnósticos para la definición de deterioro cognitivo leve. Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos. 2009; 7(6): 36-41.

11. Martínez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2004; 161:262–70.
12. Hellvin T, Sundet K, Simonsen C, Aminoff SR, Lagerberg TV, Andreassen OA, et al. Neurocognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012; 14:227–38.
13. Zárate Garduño, L., Sosa Ortiz, A.L., Palacios Cruz, L. Alteraciones cognoscitivas en pacientes con trastorno bipolar eutímicos. *Arch Neurocien. México*. 2007 12(1): 25-36.
14. Glahn DC, Bearden CE, Barguil M, Barrett J, Reichenberg A, Bowden CL, et al. The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;62:910–6
15. Vieta E, Martínez-Arán A. Presente y futuro de la investigación en el trastorno bipolar. En: González-Pinto A, Gutiérrez M, Ezcurra J (eds). *Trastorno bipolar*. Madrid: Aula Médica 2001, pp.207-217.
16. Romero E., Revisión de Aspectos Neurocognitivos del Trastorno Bipolar. *Subjetividad y procesos Cognitivos*. 2012; 16 (2): 146-164.
17. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Benabarre A, Reinares M, Gastó C, Salamero M. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother Psychosom* 2000; 69: 2-18.
18. Jurado Barba R., et al. Impaired Neuropsychological in subjects with bipolar disorder in phase of euthymia. *EduPsykhé*, 2014, 13;(2), 147-160
19. Bagnati M.P., Disfunción Cognitiva en el Trastorno Bipolar: más allá del síntoma psiquiátrico. *Revista Argentina de Neuropsicología*. 2004; (2): 26-32.
20. Lahera G, Montes JM, Benito A, Valdivia M, Medina E, Mirapeix I, et al. Theory of mind deficit in bipolar disorder: is it related to a previous history of psychotic symptoms. *Psychiatry Res*. 2008; 161:309–17.
21. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*. Oxford: Oxford University Press; 2007.

22. Brissos S, Dias VV, Soeiro-de-Souza MG, Balanza-Martinez V, Kapczinski F. The impact of a history of psychotic symptoms on cognitive function in euthymic bipolar patients: a comparison with schizophrenic patients and healthy controls. *Rev Bras Psiquiatr.* 2011; 33:353–61.
23. Molina Marcela, et al. Desempeño Neurocognitivo en pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I en eutimia con y sin antecedente de psicosis de un programa de intervención multimodal: PRISMA. *Revista Colombiana de Psiquiatría.* 2016; 45(4):230–237
24. Savitz J, Van der Merwe L, Stein DJ, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological status of bipolar I disorder: impact of psychosis. *Br J Psychiatry.* 2009;194:243–51.
25. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar. *Br J Psychiatry* 2002;180:313-9.
26. Cavaagh JTO, Van Beck M, Murir W. Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 320-6
27. Lolich, M. et al. Neuroprogresión y cognición en los trastornos bipolares: Una revisión sistemática del rendimiento cognitivo en pacientes eutímicos. *Rev. Argentina de Psiquiatría.* 2015, 26: 265-275
28. MacQueen GM, Young LT, Joffe RT. A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2001;103:163-70.
29. Ruiz Murugarren S., García Ramos P., Lahera G. Déficit de cognición social en el trastorno bipolar: Relevancia y estrategias de rehabilitación. *Rev. Colomb. Psiquiat.* 2011. 40(1); 99-109.
30. Francesc C., Deterioro cognoscitivo en los trastornos bipolares. *Avances En psiquiatría biológica.* 2006; (7): 124-134.
31. Hamllton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56-62.
32. Young Re, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Brit J Psychiatry* 1978; 133:429-35.

- 33.** Raquelle Mesholam-Gately, Ph.D, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 1: Test Selection, Reliability, and Validity. *Am J Psychiatry* 2008; 165:203–213.

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

“Deterioro cognitivo en relación a episodios maniacos y depresivos en pacientes con trastorno bipolar en HFBA”

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo o mayor de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

- I. Yo: _____ Declaro que se me propone participar en el proyecto de investigación con el fin de estudiar la relación de los episodios maniacos y/o depresivos y el deterioro cognitivo.
- II. Se me ha informado que tendré que ser evaluado con el uso de la escala Neuropsicológica para valoración del deterioro cognitivo MATRICS, así como, se me aplicarán las escalas de Young para manía, Hamilton para depresión.
- III. Que dichas escalas (MATRICS, Young y Hamilton), se me volverán a aplicar en una segunda valoración, en un periodo de 9 meses.
- IV. Se me explicó que los instrumentos de prueba son totalmente inofensivos, no representan ningún riesgo a mi salud o estado emocional y los resultados no tendrán repercusiones en mi empleo actual.
- V. Los resultados de este estudio ayudarán a determinar si el número de episodios maniacos y/o depresivos se correlacionan con el deterioro cognitivo presentado (en el caso de existir).
- VI. Se me ha informado que, en caso de requerir atención intrahospitalaria, seré enviado al servicio de urgencias.
- VII. Se me ha asegurado que puedo preguntar todo lo relacionado con el estudio y mi participación
- VIII. Se me aclaró que puedo abandonar el estudio en cuanto yo lo decida, sin que ello afecte mi atención de parte del servicio médico ni mi relación laboral con la empresa.
- IX. Autorizo la publicación de los resultados de mi estudio a condición de que en todo momento se mantendrá el secreto profesional y que no se publicará mi nombre o revelará mi identidad. Los resultados de mi desempeño en las pruebas son totalmente confidenciales.

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto.

Nombre del participante

Investigador: Dra. Gabriela Posada Cruz