

Características neuropsicológicas y bases biológicas y conceptuales del trastorno afectivo bipolar¹

Neuropsychological Characteristics and Biological and Conceptual Basis of Bipolar Affective Disorder

Características neuropsicológicas e bases biológicas e conceituais do transtorno afetivo bipolar

Jorge Alexander Ríos-Flórez², Carolina Escudero-Corrales³

Recibido: 29.03.2017 - Arbitrado: 12.05.2017 - Aprobado: 19.07.2017

Resumen

Los trastornos afectivos, y en particular el trastorno afectivo bipolar, se han constituido como un tema de alto interés en los campos clínico e investigativo de la salud; no obstante, en la actualidad son pocos los estudios encaminados al abordaje de sus alteraciones neuropsicológicas, aun cuando se perciban como uno de los síntomas más persistentes y notorios en el paciente. Dentro de las investigaciones centradas en el estudio de dichos componentes cognitivos, se constatan divergencias y similitudes asociadas a la etiología, fases clínicas, estudios comparativos, sintomatología e intervención por tratamiento farmacológico y/o rehabilitación neuropsicológica. Además, se hace especial énfasis en las alteraciones neurocognitivas preponderantes, como déficits a nivel de memoria, atención,

1 Artículo producto del macroproyecto “Alteraciones neurofuncionales en los trastornos mentales”, formulado en la línea de investigación Psicopatología y Neuropsiquiatría, vinculada al Grupo de Estudio e Investigación en Neurociencias Hippocampus. Fecha de inicio del subproyecto, enero de 2017, fecha de finalización, marzo de 2017.

2 Investigador, Director del Grupo de Estudio e Investigación en Neurociencias Hippocampus. Especialista en Evaluación y Diagnóstico Neuropsicológico, Magíster en Neuropsicología Clínica de la Universidad de San Buenaventura, Bogotá, D.C. Miembro del Grupo de Investigación Psicología, Educación y Cultura de la Institución Universitaria Politécnico Granacolombiano, Colombia. Docente e investigador. Doctorando en Psicobiología, Centro de Biociencias, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil. alexanderriosflorez@gmail.com.

3 Investigadora. Coordinadora de la línea de investigación en Trastornos Neurológicos en la Adulthood y de la línea de estudio en Neurociencia Computacional del Grupo de Estudio e Investigación en Neurociencias Hippocampus. Psicóloga de la Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. carolina.escudero@upb.edu.co.

funciones ejecutivas, psicomotricidad y otras menos abordadas como lenguaje, reconocimiento emocional y teoría de la mente. Partiendo de lo anterior, el presente artículo pretende realizar una compilación teórica de la literatura reportada hasta la fecha respecto a la neuropsicología del trastorno de bipolaridad, así como un análisis conciso de sus repercusiones en el comportamiento del individuo.

-----**Palabras clave:** alteraciones cognitivas, depresión, eutimia, manía, neuropsicología, rehabilitación, trastorno afectivo bipolar.

Abstract

The affective disorders, especially the bipolar affective disorder, have been established as a topic of high interest in the clinical and research fields of health; however, at present there are few studies aimed at addressing neuropsychological alterations even when it are one of the most persistent and noticeable symptoms in the patient. Within the research focused on the study of these cognitive components, differences and similarities related to the etiology, clinical phases, comparative studies, symptoms and intervention by pharmacological treatment and/or neuropsychological rehabilitation. In addition, the prevailing emphasis on neurocognitive disorders such as deficits at the level of memory, attention, executive functions, motor skills and other less addressed as language, emotional recognition and theory of mind. Based on the above, this article tries to make a compilation of theoretical literature reported to date about the neuropsychology of bipolar disorder as well as a concise analysis of its impact on the individual's behavior.

-----**Keywords:** cognitive disorders, depression, eutimia, craze, neuropsychology, rehabilitation, bipolar affective disorder.

Resumo

Os transtornos emocionais, em especial o transtorno afetivo bipolar, constituíram-se como um tema de alto interesse nos campos clínico e de pesquisa da saúde; no entanto, hoje em dia são poucos os estudos destinados ao embarque das suas perturbações neuropsicológicas ainda quando forem estudados como um dos sintomas mais persistentes e notórios no paciente. Dentro das investigações centradas no estudo de tais componentes cognitivos, verificam-se diferenças e semelhanças associadas à etiologia, fases clínicas, estudos comparativos, sintomatologia e intervenção por tratamento farmacológico e/ou reabilitação neuropsicológica. Além disso, há uma ênfase especial nas perturbações neurocognitivas preponderantes, como défices a nível de memória, atenção, funções executivas, psicomotricidade e outras menos tratadas como linguagem, reconhecimento emocional e teoria da mente. Partindo do anterior, o presente artigo pretende realizar uma compilação teórica da literatura denunciada até à data a respeito da neuropsicologia do transtorno de bipolaridade assim como uma análise conciso de suas repercussões no comportamento do indivíduo.

-----**Palavras-Chave:** alterações cognitivas, depressão, eutimia, mania, neuropsicologia, reabilitação, transtorno afetivo bipolar.

Introducción

Hasta hace algunos años el trastorno afectivo bipolar (TAB), como muchas otras patologías afines, se hallaba bajo dominio y responsabilidad exclusiva del campo de la psiquiatría y la psicoterapia, siendo un eje crucial de la clínica terapéutica. Hoy por hoy, la neuropsicología ha fijado su mirada hacia este, buscando analizar la relación entre procesos cerebrales que involucra y sus características psicológicas; como lo señala García (2001), en aras de entender posibles alteraciones neurocognitivas subyacentes a la patología adscrita. En razón de ello, algunas de las propuestas de investigación más innovadoras y cercanas al trastorno bipolar han apuntado al estudio de deterioro cognitivo en las diferentes fases del trastorno, a través de instrumentos de medición y procesos de evaluación clínica, como pruebas neuropsicológicas y/o neuroimágenes que permiten dar cuenta de la tan señalada relación cerebro-mente, que, en última instancia, redundando en una única unidad anátomo-funcional.

Pese a lo anterior, aún se evidencia escasa literatura en este campo de abordaje investigativo y los resultados propuestos son divergentes entre un estudio y otro. Dentro de las investigaciones halladas se presenta una controversia respecto a cuáles son las funciones neurocognitivas más afectadas y en qué periodos es más significativa dicha alteración; sin embargo, se ha encontrado que estas discusiones se deben a variaciones metodológicas y evaluativas al momento de realizar el estudio, así como vacíos conceptuales y de síntesis clínica en los análisis teóricos propuestos.

Otro aspecto de relevancia para los investigadores en el campo de la neuropsicología, como lo plantean Martínez-Arán *et al.* (2000A), es la presencia de alteraciones cognitivas en fases de eutimia o remisión, lo que sugiere que dicho deterioro no solo se evidencia durante las etapas propias de la enfermedad, sino que siguen perdurando posterior a la finalización de una etapa o fase. Pese a ello y de manera general, las investigaciones (Robinson *et al.*, 2006; Zubietta, Huguelet, O'Neil y Giordani, 2001) han reportado una mayor afectación en las áreas atencional, mnésica, psicomotora y de función ejecutiva, todas evidenciadas en periodos de eutimia o remisión, y asociadas a factores clínicos y farmacológicos.



Aspectos conceptuales del TAB

Los trastornos del estado de ánimo son definidos como un grupo de alteraciones crónicas de tipo emocional que afectan de manera global las dimensiones personal, social y ambiental del sujeto, constituyéndose como un delimitante funcional (American Psychiatric Association, APA, 2013). Dentro de ellos se considera el trastorno bipolar, entendido como una patología que actúa sobre los mecanismos reguladores del estado de ánimo, con presencia de episodios alternantes de tipo maníaco, hipomaníaco, depresivo y mixto, presentándose en este último caso síntomas maníacos y depresivos (APA, 2013; Goodwin y Jamison, 2007; Hirschfeld *et al.*, 2003; Merikangas *et al.*, 2007). A su vez, se manifiestan breves periodos de eutimia; sin embargo, estos no representan el cese de la patología como tal (Sánchez-Moreno *et al.*, 2009).

El manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, en su quinta y más reciente versión (DSM-V), ha establecido una nueva nominación para este trastorno, clasificándolo dentro de la categoría de *trastorno bipolar y otros trastornos relacionados*, dentro de la que se incluye el trastorno bipolar tipo I, el trastorno bipolar tipo II, el trastorno ciclotímico, el trastorno bipolar y relacionados inducidos por sustancias o medicamentos, el trastorno bipolar y trastornos relacionados debido a otra afección médica, otro trastorno bipolar y trastorno relacionado especificado, y trastorno bipolar y trastorno relacionado no especificado (APA, 2013).

El trastorno bipolar representa una de las patologías más prevalentes a nivel mundial, oscila entre 4.4 % y 6.5 %, de acuerdo a las manifestaciones clínicas presentadas (Angst, 1995), aunque otros autores reportan cifras que oscilan entre el 0.5 % y el 1.6 %, dependiendo del tipo de trastorno bipolar (Kessler *et al.*, 1997; Kessler *et al.*, 2005) y la actualización de las estadísticas reportadas a la luz de nuevos estudios. Esta patología afecta por igual a hombres y mujeres, y principalmente a la población joven, aunque se puede presentar a cualquier edad. En promedio, se considera que el primer episodio ocurre alrededor de los 20 años (APA, 2013; Merikangas *et al.*, 2011). Al inicio de la enfermedad, los hombres suelen manifestar síntomas propios de la fase maníaca, mientras que las mujeres suelen presentar síntomas depresivos y episodios mixtos, y, en general, se figura para ambos casos un alto riesgo de conductas suicidas (Harris y Barraclough, 1997; Organización Mundial de la Salud, OMS, 2003), de allí que se considere uno de los trastornos con mayor índice de afectación y mortalidad, especialmente en jóvenes (Téllez-Vargas, 2005).

Correlatos biológicos del TAB

A nivel fisiopatológico se constatan posibles desequilibrios asociados al ritmo circadiano e implicaciones de tipo neuroanatómico, neurofuncional y neuroendocrino, siendo este último el que mayor interés ha causado en la comunidad científica, principalmente hacia el estudio de los ejes hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) e hipotálamo-pituitario-tiroideo (HPT) (Daban, Vieta, Mackin y Young, 2005; Vieta *et al.*, 1997). Algunos estudios han encontrado diferencias neuroanatómicas entre pacientes diagnosticados con trastorno bipolar y sus respectivos controles, encontrándose en los primeros una reducción considerable del tamaño del hipocampo (Bearden *et al.*, 2008; Bremner *et al.*, 2002; Frazier *et al.*, 2005); no obstante, otros estudios no resaltan alteraciones neuroanatómicas de importancia entre ambos grupos (Zimmerman, DelBello, Getz, Shear y Strakowski, 2006).

De otro lado, investigaciones como la de Keener *et al.* (2012) afirman que, en pacientes con trastorno bipolar, existe una activación reducida de ciertas áreas asociadas al reconocimiento emocional de rostros humanos, entre ellas, el córtex orbitofrontal, el córtex cingulado ventral anterior y el estriado ventral. Respecto a las implicaciones neurofuncionales, se han reportado alteraciones en diversos marcadores neurales asociados a la plasticidad y la funcionalidad cognitiva (Bearden *et al.*, 2008; Bremner *et al.*, 2002; Frazier *et al.*, 2005), y alteraciones en la conexión entre varias regiones cerebrales (Altshuler *et al.*, 2005) como la corteza prefrontal ventral y la amígdala, así como desregulaciones en la conectividad interhemisférica (Chepenik *et al.*, 2010). Además, Téllez-Vargas (2005) plantea una posible relación entre el ritmo circadiano y los trastornos del estado de ánimo, asociada a alteraciones en la producción de melatonina y feniletilamina, lo que explicaría la evidente desregulación del ciclo sueño-vigilia y la fluctuación a nivel comportamental en el TAB.

Etiología

Dentro de las causas consideradas en el TAB, se destacan los factores genéticos asociados a presencia de alteraciones neurocognitivas en familiares de primer grado de consanguinidad no afectados (Arts, Jabben, Krabben-dam y van Os, 2008; Balanzá-Martínez *et al.*, 2008; Bora *et al.*, 2008). Otra causal asociada son los factores ambientales, entre ellos las sustancias adictivas y los fármacos (Hartman, 1995; Van Gorp, Altshuler, Theberge, Wilkins y Dixon, 1998), así como posibles sucesos o episodios traumáticos ocurridos a temprana edad en el paciente (Savitz, Van der Merwe, Stein, Solms y Ramesar, 2008). En última instancia, se resaltan aquellos factores o elementos relacionados con el progreso de la enfermedad, tales como la sintomatología, el diagnóstico y su pronóstico (Denicoff *et al.*, 1999; Robinson *et al.*, 2006).

Características sintomáticas y curso del TAB

Las manifestaciones clínicas asociadas a este trastorno fluctúan notoriamente a lo largo de los años (Judd *et al.*, 2002) y dependen del episodio por el que curse el paciente. Así pues, en un episodio maníaco se pueden presentar siete síntomas distintos, relacionados con un estado de ánimo intenso e irritable, y de ellos obligatoriamente deben manifestarse al menos tres durante mínimo una semana. Estos son: aumento notable de autoestima, insomnio, verborrea, pensamiento acelerado, alta distractibilidad, aumento de actividades específicas dirigidas o no a un objetivo, e implicación en actividades que demandan peligro o efectos adversos para la propia persona.

Para episodios hipomaníacos se presentan los mismos síntomas que en la manía y se cumple el mismo requisito de obligatoriedad respecto a la manifestación de mínimo tres de los siete síntomas descritos, pero la diferencia con el primero radica en el tiempo de duración de los síntomas de al menos cuatro días y en la intensidad de los mismos (APA, 2013). Por su parte, durante un episodio depresivo mayor se pueden presentar nueve síntomas y obligatoriamente se deben presentar al menos cinco de estos síntomas durante mínimo dos semanas, siendo uno de estos, necesariamente, estado de ánimo deprimido o anhedonia.

Los otros síntomas referidos se encuentran asociados a alteraciones en el peso corporal, alteraciones del sueño, alteraciones psicomotoras, fatiga o pérdida de energía, sentimiento de culpabilidad excesiva, poca concentración e ideación suicida. Para considerar un episodio mixto, se deben cumplir con al menos tres de los nueve criterios o síntomas establecidos para episodio de depresión mayor durante un episodio maníaco o, a la inversa, presentar al menos tres de los nueve criterios establecidos para el episodio maníaco estando en un episodio depresivo (APA, 2013).

De otro lado, en la fase de eutimia, pese al cese temporal de los síntomas, no se evidencia en general una mejoría del paciente (Üstün, Ayuso-Mateos, Chatterji, Mathers y Murray, 2004); por el contrario, se reportan alteraciones cognitivas que persisten posterior a un episodio de manía o depresión (Sánchez-Morla *et al.*, 2009).

Respecto al curso de la enfermedad, se reportan altos índices de morbilidad y mortalidad vinculados a los síntomas presentes en los diferentes episodios, particularmente en las fases mixtas o depresivas (Ösby, Brandt, Correia, Ekblom y Sparén, 2001; Simpson y Jamison, 1999). Con relación al diagnóstico, se pueden presentar confusiones al momento de llevarlo a cabo y establecerlo, ya que alrededor del 50 % de los pacientes presentan al inicio de la enfermedad episodios depresivos, por lo que en muchos casos suele

darse un diagnóstico erróneo (Judd *et al.*, 2002), calificado como depresión unipolar, en más de la mitad de los casos, o trastorno de ansiedad, en un 26 % de los casos. Así mismo, estos errores en el diagnóstico se evidencian con mayor frecuencia en las mujeres, en un 78 % de los casos, en el tiempo transcurrido entre la manifestación de los síntomas y el tiempo entre la primera visita al especialista de salud y el diagnóstico de TAB. En estos dos últimos casos, se encuentra que, pese a que aproximadamente el 32 % de las mujeres presentan sintomatología propia del TAB alrededor de la primera menstruación, la mayoría de ellas no reciben diagnóstico ni tratamiento apropiado por muchos años (Freeman *et al.*, 2002).

Otro error que resulta necesario considerar parte de la premisa de que las manifestaciones clínicas del TAB inician en la infancia; sin embargo, su diagnóstico se realiza de forma tardía finalizando la adolescencia o en la adultez. Esto se pone en evidencia en distintas investigaciones, como la realizada por Soutullo *et al.* (2009), en la cual se encontró que gran parte de los pacientes, con un rango de edad entre 10 y 15 años, presentaban una evolución sintomatológica marcada de aproximadamente un año y medio de progresión, caracterizada por irritabilidad, agresividad e insomnio, síntomas característicos de una probable fase maníaca.

A la fecha, el diagnóstico de TAB se basa fundamentalmente en los criterios establecidos en el DSM-V y en la Clasificación Internacional de las Enfermedades, en su décima edición, CIE-10 (Organización Mundial de la Salud, OMS, 2003), ya que, a la fecha, no se cuentan con instrumentos médicos que permitan un acercamiento más veraz, completo y rápido de dicho diagnóstico. En el CIE-10, el trastorno bipolar se encuentra contemplado dentro de la categoría *Trastornos del humor o afectivos* y se requiere de la manifestación de dos o más episodios en los que el estado de ánimo o de humor se encuentren notablemente alterados, bien sea que se presente un humor elevado, que en cuyo caso se hablaría de un episodio de manía o hipomanía, o, por el contrario, que se manifieste un estado de ánimo bajo, en cuyo caso se hablaría de un episodio depresivo (OMS, 2003).

Caracterización neuropsicológica en el curso del TAB

De todas las funciones cognitivas consideradas, a nivel investigativo se reportan mayores alteraciones en la memoria de contenido verbal y a nivel de las funciones ejecutivas. No obstante, se han encontrado hallazgos valiosos en otros componentes neuropsicológicos cuya sintomatología se vincula a periodos o episodios del TAB, e incluso a estados de remisión, o bien se contrasta con estudios realizados en otras patologías neuropsiquiátricas (Martínez-Arán *et al.*, 2004A; Martínez-Arán *et al.*, 2004B; Mur, Portella, Martínez-Arán, Pifarre y Vieta, 2008; Zubieta *et al.*, 2001).

Compromiso de la función atencional

En general, se considera que alrededor del 75 % de los pacientes con trastorno bipolar presentan alteraciones a nivel atencional en la fase aguda de la enfermedad, especialmente en tareas que evalúan atención selectiva y sostenida (Ferrier, Stanton, Kelly y Scott, 1999; Goldberg *et al.*, 1993; Goodwin y Jamison, 1990; Jiménez-Benítez *et al.*, 2003; Sax *et al.*, 1999; Van Gorp *et al.*, 1998), mientras que en periodos de eutimia la atención, en particular la selectiva, se encuentra preservada (Quraishi y Frangou, 2002; Sax *et al.*, 1999; Van Gorp *et al.*, 1998). Aunque algunos estudios refutan este planteamiento, afirmando que el déficit atencional persiste pese a evidenciarse una mejoría clínica (Clark, Iversen y Goodwin, 2002; Thompson *et al.*, 2007), motivo por el cual se considera que la atención es uno de los procesos cognitivos más afectados en la enfermedad, independientemente del estado por el que curse el trastorno, por lo que es una de las características sintomatológicas más notorias (Deckersbach *et al.*, 2004; Goodwin y Jamison, 2007), principalmente en fases iniciales de la enfermedad (Clark *et al.*, 2002). En esta fase eutímica se presentan dificultades en la detección del estímulo o tarea presentada, así como en la ejecución rápida frente a la misma. Esto se evidencia, además, en la fase depresiva con una mayor incidencia de errores por omisión (Rams, 2011).

Por su parte, la atención sostenida reporta alteraciones de consideración, especialmente durante las fases manía/hipomanía, donde se denotan errores por omisión, perseveración y distracción, lo que se asocia a una reducción significativa de las áreas prefrontal-ventrolateral, hipocampal y cortical (Rams, 2011; Sax *et al.*, 1999). Así, las dificultades en el componente atencional se han vinculado, además, con otros procesos neurocognitivos como la memoria, la función ejecutiva y la psicomotricidad. Con respecto a la ejecución motora, se ha encontrado enlentecimiento frente a la ejecución o tiempo de reacción y se ha asociado tanto con criterios específicos de la depresión, como con efectos secundarios de algunos fármacos (Martínez-Arán *et al.*, 2004A).

Diversas investigaciones centradas en el estudio de alteraciones atencionales en grupos de adolescentes y niños con diagnóstico de TAB tipo I, comparados con sus respectivos controles, encontraron en dicho grupo clínico una peor ejecución en tareas que miden atención sostenida, atención visual, verbal y velocidad de ejecución (Doyle *et al.*, 2005; Pavuluri, O'Connor, Harral, Moss y Sweeney, 2006; Bedoya-Tovar, Pineda y Aguirre-Acevedo, 2011). Dichos resultados coinciden con algunos hallazgos reportados en pacientes adultos con TAB y que se mencionaron previamente, lo cual podría indicar que los déficits en el componente atencional representan una característica

propia del trastorno más que una manifestación cognitiva subyacente a una fase clínica de recidiva o remisión (Glahn *et al.*, 2005), o a complicaciones asociadas al uso de sustancias adictivas (Sánchez-Moreno *et al.*, 2009).

Funciones ejecutivas como secuela de afección cognitiva

Se ha constatado una posible asociación entre alteraciones en la corteza prefrontal (Martínez-Arán *et al.*, 2004b; Mur *et al.*, 2008) y una peor ejecución en tareas que evalúan componentes de función ejecutiva tales como planificación, organización, regulación de comportamiento, entre otras (Martínez-Arán *et al.*, 2000A), en comparación con un grupo control (Ferrier y Thompson, 2002; Rams, 2011; Van Gorp *et al.*, 1998), denotándose un porcentaje significativo de errores por perseveración (Rams, 2011).

Las implicaciones más comunes en la fase depresiva se asocian a dificultades en la toma de decisiones y conceptualización. Estos problemas se consideran, además, en las fases de manía/hipomanía, incluyendo una baja autorregulación. Por su parte, en la fase de eutimia se presentan pocas alteraciones en el componente ejecutivo, al momento de realizar tareas que involucran fluidez verbal y velocidad de procesamiento (Cavanagh, Van Beck, Muir y Blackwood, 2002; Clark *et al.*, 2002; Rams, 2011; Martínez-Arán *et al.*, 2004A; Martínez-Arán *et al.*, 2004B), aunque algunos autores refutan este planteamiento al encontrar en sus investigaciones un peor rendimiento en pacientes eutímicos en comparación con su grupo control, presentando un mayor porcentaje de error por perseveración y categorización verbal (Ferrier y Thompson, 2002; Martínez-Arán *et al.*, 2000B; Robinson *et al.*, 2006).

De otro lado, y contrario a lo que se cree, en el componente atencional algunos estudios recalcan que las alteraciones ejecutivas no necesariamente se evidencian en fases tempranas de la enfermedad, pero se manifiestan durante el curso de la misma (Martínez-Arán *et al.*, 2004B; McGrath, Scheldt, Welham y Clari, 1997). Otras investigaciones centradas en este componente ejecutivo han comparado el rendimiento de pacientes diagnosticados con esquizofrenia y trastorno bipolar, encontrando, en ambos casos, déficits significativos, con la diferencia de que pacientes bipolares demuestran una mejor ejecución en tareas de conceptualización y abstracción (Kolur, Reddy, John, Kandavel y Jain, 2006). Por su parte, Bedoya-Tovar *et al.* (2011) encontraron que en niños y adolescentes con diagnóstico de TAB tipo I, en comparación con su grupo control, se evidenció una peor ejecución en tareas que involucran velocidad de lectura de palabras y realización de categorías, así como dificultades en el control inhibitorio.

Implicaciones del TAB en la memoria y el aprendizaje

Con respecto a la memoria, las diversas investigaciones que se han centrado en su estudio arrojan resultados contradictorios, esto debido a criterios asociados al tamaño de la muestra y al proceso de evaluación (Martínez-Arán *et al.*, 2000A). De este modo, algunos autores (Ilsley, Mofoot y O'Carroll, 1995) ponen en evidencia posibles alteraciones en la memoria de recuerdo espontáneo durante la fase de depresión, mientras que la memoria de reconocimiento declarativa parece estar más conservada, lo cual es refutado en otras investigaciones (Gourovitch *et al.*, 1999), cuyos resultados muestran un déficit en la memoria de reconocimiento, mientras que la memoria no declarativa permanece intacta.

En general, el déficit en la memoria declarativa verbal dependerá de la fase o periodo por el que curse el paciente. De este modo, en la fase depresiva se presenta una mayor implicación de la memoria de recuerdo libre inmediato y de la memoria de trabajo (Ilsley *et al.*, 1995). Se evidencia además déficit en la memoria episódica, muy similar a la presentada en pacientes depresivos unipolares, hallándose en ambos casos afectación del lóbulo temporal (Sweeney, Kmiec y Kupfer, 2000), aunque otros estudios (Borkowska y Rybakowski, 2001) sugieren un peor rendimiento en pacientes depresivos bipolares.

En las fases manía/hipomanía se denotan dificultades en la recepción y retención de información (Sweeney, Kmiec y Kupfer, 2000). Por su parte, en la fase de eutimia se evidencia un bajo rendimiento en tareas de recuerdo libre y reconocimiento, que demandan aprendizaje y evocación de palabras a corto y largo plazo (Bearden *et al.*, 2006). En esta fase se presentan errores significativos por intrusión en tareas de contenido verbal (Brébion, Gorman, Amador, Malaspina y Sharif, 2002) y déficit en la memoria de contenido visual (Zubieta *et al.*, 2001); no obstante, otras investigaciones (Van Gorp *et al.*, 1998) no constatan alteraciones en este último componente.

Por otra parte, en la fase aguda de la enfermedad se ha encontrado alteración de la memoria de contenido visual, aunque esto es evidente solo en algunos casos (Albus *et al.*, 1996). De otro lado, en cuanto a la memoria semántica, procedimental y a largo a plazo, un alto porcentaje de investigaciones afirman que no se evidencian alteraciones de consideración (Goodwin y Jamison, 2007), aunque otro número considerable de estudios sí reportan implicaciones en este tipo de memorias (Cavanagh *et al.*, 2002; Clark *et al.*, 2002; Zubieta *et al.*, 2001).

De la tipología mnésica, la memoria de trabajo verbal es quizás la de mayor afectación y la más característica en el trastorno (Martínez-Arán *et al.*,

2004A; Quraishi y Frangou, 2002; Thompson *et al.*, 2007; Torrent *et al.*, 2007; Zubieta *et al.*, 2001), resaltando que dicha alteración cognitiva se ha encontrado presente en familiares de primer grado de consanguinidad sin afectación por trastorno bipolar (Arts *et al.*, 2008; Balanzá-Martínez *et al.*, 2008).

Otras investigaciones centradas en una muestra conformada por niños y jóvenes con diagnóstico de TAB tipo I reportaron alteraciones en la memoria semántica y en la memoria operativa de contenido visoespacial, siendo más evidente la dificultad para realizar categorías a partir de la presentación de estímulos visuales (Dickstein *et al.*, 2004; Glahn *et al.*, 2005). No obstante, estudios como el realizado por Bedoya-Tovar *et al.* (2011) no mostraron diferencias significativas en la memoria semántica en pacientes con TAB I, en comparación con su grupo control, aunque sí se observó una tendencia en el grupo clínico a presentar falsas evocaciones en la ejecución de la tarea suministrada.

Alteraciones cognitivas del lenguaje en la evolución del TAB

En relación con el lenguaje, son pocas las investigaciones que se han centrado en su profundización; sin embargo, la poca literatura científica en este campo reporta resultados contradictorios. Los posibles hallazgos respecto a implicaciones del lenguaje en el trastorno dependen en gran medida de la fase por la que curse el paciente. Así, se puede encontrar enlentecimiento en el lenguaje en fases depresivas, mientras que en fases maníacas/hipomaníacas se presenta un lenguaje apresurado y activo (Goodwin y Jamison, 1990). En la fase de eutimia no se constataron alteraciones significativas a nivel verbal (Van Gorp *et al.*, 1998); no obstante, algunos estudios reportan una baja ejecución en tareas de lenguaje general (Ferrier, Stanton, Kelly y Scott, 1999).

De otro lado, la presencia de déficit cognitivo, en este aspecto, en pacientes estables se ha relacionado con una baja ejecución en tareas asociadas a fluidez verbal y conceptualización (Ferrier *et al.*, 1999). En lo que respecta a la neuroanatomía, se ha encontrado disfunción de la región prefrontal en pacientes bipolares al momento de ejecutar tareas que comprometen componentes específicos del lenguaje (Curtis *et al.*, 2007).

Teoría de la mente (ToM) y TAB; afecciones funcionales

Diversos estudios reportan una mayor alteración de esta función en los pacientes que se encuentran en fases maníacas, en comparación con pacientes en fases depresivas. Además, se evidencian alteraciones en el componente cognitivo de la ToM, pero no en el componente afectivo. De otro lado, se han encontrado déficits en el lenguaje no verbal en la fase maníaca, lo cual

se relaciona con expresiones gestuales y corporales frente a una situación determinada (Bora y Pantelis, 2011; Yatham *et al.*, 2010).

Grosso modo, se evidencia alteración en el reconocimiento facial de emociones, especialmente aquellas relacionadas con alegría, miedo, tristeza o enfado, en cualquier fase o estado de la enfermedad, incluso en estado de eutimia. Sin embargo, algunas investigaciones arrojan resultados contradictorios con respecto a dicha fase de remisión, ya que no reportan déficits significativos (Rich *et al.*, 2008).

Comportamiento y psicomotricidad en las fases del TAB

En la fase depresiva del trastorno se presenta un enlentecimiento psicomotor, mientras que en la fase maníaca es más evidente la celeridad motriz; no obstante, se suele denotar una aceleración psicomotora progresiva cuando el paciente demuestra una mejoría sintomatológica, o bien cuando se presentan cuadros psicóticos que cursan con una disminución del nivel atencional (Albus *et al.*, 1996). De igual forma, se han reportado alteraciones en la coordinación y secuenciación motora durante la fase de eutimia, y alteraciones psicomotoras en familiares sanos de personas diagnosticadas con trastorno bipolar (Solé, Martínez y Vieta, 2012).

En relación con la actividad comportamental de los pacientes, MacQueen *et al.* (2004) y Chung *et al.* (2012) han reportado cambios en la actividad del ciclo de sueño y vigilia de los pacientes con TAB; cambios similares han sido descritos en alteraciones del sueño de familiares (no afectados) de pacientes con TAB en un estudio desarrollado por Andrade-Carrillo, Gómez-Gano, Palacio y García-Valencia (2015). De igual forma, Frantom, Allen y Croos (2008) plantean que existe relación entre variaciones en la duración del sueño y la severidad de los síntomas del trastorno, impactando en la funcionalidad del paciente. Así, algunas investigaciones, como la de Bearden *et al.* (2006), han hallado un vínculo relevante entre las alteraciones del ciclo circadiano con repercusiones en el estado de alerta, los procesos neurocognitivos y afectivos independientes a la fase del TAB. Por lo que estudiar la actividad del ciclo sueño-vigilia favorece la comprensión de posibles signos de alerta tempranos en población de riesgo sin TAB, ya que se han sugerido conductas anormales de dicho ciclo en familiares (niños y adolescentes) no afectados y pacientes con TAB, como lo plantean Harpold *et al.* (2005) en su estudio.

Importancia de la rehabilitación neuropsicológica en el paciente con TAB

De manera global y tradicional, se le ha otorgado mayor importancia a la farmacoterapia, ya que supone, por muchos profesionales clínicos, el tra-

tamiento más eficaz para la reducción rápida de los síntomas conductuales, bien sea si se consideran episodios agudos del trastorno, como la manía, hipomanía y mixtos, en cuyo caso se recurre a una diversa gama de fármacos como el litio, los anticonvulsivos, los antipsicóticos y las benzodiacepinas (Chiu, Wang, Hunsberger y Chuang, 2013; Goikolea y Valentí, 2008), o si, en su defecto, se trata de un episodio depresivo, cuya intervención dependerá de las manifestaciones, grado de intensidad y tratamientos previos (Goikolea y Valentí, 2008), aunque para este último caso se implementan usualmente los fármacos antidepresivos (Frye *et al.*, 2011).

En cualquier caso, es indudable su eficacia y trascendencia en el tratamiento, aunque se hace necesario considerar terapias combinadas, especialmente desde el campo de la psicología, que permitan realizar una intervención amplia y más completa del trastorno, así como estabilizar las manifestaciones clínicas por periodos más prolongados en el tiempo (Goikolea y Valentí, 2008). No obstante, desde la neuropsicología no se constatan teóricamente en la actualidad posibles elaboraciones o aplicaciones de programas de neurorehabilitación en el trastorno bipolar, aun cuando gran parte de los pacientes manifiestan sintomatología asociada a alteraciones cognitivas, por lo que resulta de vital importancia, como lo resaltan Spaulding *et al.* (1999) y Wykes, Reeder, Corner, Williams y Everitt (1999), la formulación y planteamiento de estrategias de intervención que apunten a este ámbito y mejoren el desempeño neurofuncional de los pacientes.

A su vez, es necesario considerar otras propuestas psicológicas (Colom, Vieta, Martínez, Jorquera y Gastó, 1998; Fava, 1996), como aquellas expuestas desde el enfoque cognitivo-conductual y la psicoeducación, con la aplicación de diversas técnicas y estrategias que mejoren la calidad de vida del paciente y le sirvan de herramienta para afrontar la sintomatología presentada. Lo anterior servirá de base de articulación a la medición y evaluación de la actividad neuropsicológica que, indudablemente, debe tener como objetivo siguiente la formulación de un programa de intervención individual orientado a la rehabilitación y/o estimulación de la función cognitiva, en algunos casos, y en otros, apuntar a prevenir y minimizar el impacto que tenga una u otra fase de la enfermedad sobre la actividad funcional del cerebro.

Análisis integral y funcional del impacto del TAB en la actividad encefálica

Las afecciones neurofuncionales como consecuencia del trastorno afectivo bipolar, más allá de obedecer al contenido del pensamiento y las emociones (como síntomas representativos del trastorno), y su influencia sobre la cognición, deben pensarse como efecto directo de la alteración de la homeóstasis cerebral en los circuitos límbicos y sus proyecciones dentro y fuera

del sistema nervioso, lo que sugiere la existencia de conexiones erradas o desconexiones subcortico-corticales, particularmente en las redes sinápticas hipotalámicas-pituitarias-tiroideas e hipotálamo-pituitarias-adreales. El desarrollo de la sintomatología característica del TAB es propio de alteraciones en la química cerebral, principalmente en torno a la serotonina, dopamina y oxitocina, y las síntesis de enzimas y neurotransmisores derivados de estas sustancias, llegando a comprometer el funcionamiento de la acetilcolina y su acción sobre la memoria y el aprendizaje.

Por lo anterior, se ha llegado a plantear, como ha sido abordado en apartados anteriores de este documento, la no existencia actual de pruebas o test de carácter psicométrico para el diagnóstico del TAB. Es preciso considerar aquí que se cuenta universalmente con pruebas estandarizadas que miden y valoran la presencia de sintomatología característica del TAB; sin embargo, no toda en un mismo instrumento de medición. Pese a esto, aun cuando se contara con dicha prueba psicométrica, el diagnóstico del TAB es y será una cuestión meramente clínica, que exige el análisis de criterios clínicos tales como síntomas y signos psicológicos, conductuales y neurofuncionales y marcadores neurobiológicos, que pudieran o no acompañarse de evidencias psicométricas, sin que se consideren estas últimas un requisito indispensable y determinante para el diagnóstico.

Así, la coherencia en las implicaciones de abordaje del TAB deben orientarse a considerar esta patología, bastante asociada a la psicología y la psiquiatría, como un síndrome neurofuncional más que un trastorno en sí mismo, ya que sus características de presentación clínica son variadas en tiempo, magnitud, impacto y persona, por lo que la presencia de uno u otro criterio debe contemplar la flexibilidad de su ocurrencia; esto sugiere abordarlo como un síndrome neuropsiquiátrico, que requiere acompañamiento clínico de psicología y abordaje psicoterapéutico, y no como un cuadro psicológico que se interconsulta a psiquiatría.

En este sentido, y en lo que respecta al procesamiento funcional producto de la actividad cerebral (cuyo curso es variado, contradictorio y dependiente de la fase y evolución en que se encuentre el paciente), es el paso por el profesional en psicología y psiquiatría el que debe contemplar indudablemente la necesidad de la evaluación neuropsicológica. Esta debe ser extensa, general al funcionamiento de la actividad cerebral y rigurosamente analítica con los criterios clínicos y sintomatológicos característicos del síndrome afectivo bipolar y la fase en que se encuentra el paciente, y las posibles etiologías diferenciales a una y otra alteración hallada en la evaluación, puesto que la pericia clínica es la base de la rehabilitación neuropsicológica que debe recibir el paciente y el manejo interdisciplinar en atención a los síntomas y su tratamiento cognitivo-comportamental.

Así, la rehabilitación neuropsicológica y el abordaje integral desde diversas ópticas sobre el paciente debe tomar, sin duda alguna, la influencia de los circuitos biológicos alterados en orden subcortico-cortical sobre la disfunción cognitiva; considerando la importancia de las estructuras subcorticales (principalmente el tálamo) en el relevo y paso de la información hacia regiones superiores de la corteza cerebral, momento en el que a la información sensorial a procesar le son impresos y cargados (en el sistema límbico) los contenidos emocionales en su paso a desarrollos perceptuales para análisis y manipulación cortical. Por tanto, un desequilibrio químico en circuitos de mayor influencia en regiones centrales del encéfalo repercutirá en disfunciones de la corteza cerebral, manifiesto esto en fallos cognitivos y alteraciones de comportamiento, particularmente orientados a las proyecciones sinápticas con los lóbulos frontales.

Por tanto, la formulación de actividades en el programa de intervención cognitiva debe contemplar tanto la afección de la función que requiere de rehabilitación, como la prevención del deterioro de uno u otro proceso neuropsicológico, ante la inminente presencia de la siguiente fase de la enfermedad. Lo anterior exigirá el desarrollo investigativo de los cuadros de afección cognitiva en cada una de las fases que comprenden el curso del TAB, su intensidad y evolución, así como la formulación de nuevas propuestas de estudio orientadas a la intervención, más que al ampliar el contenido teórico sin fines clínico-prácticos.

Conclusiones

A nivel de las afecciones neuropsicológicas, se presenta una divergencia sustancial entre los resultados reportados a nivel investigativo, esto debido a la heterogeneidad de los estudios realizados en cuanto al uso particular de ciertos instrumentos de medición, el tamaño de las muestras, el estado actual del paciente, la periodicidad de la enfermedad y sus fases con vacíos metodológicos. Lo anterior, en contraste con otros estudios comparativos en torno a trastornos psiquiátricos que han presentado hallazgos similares y de relevancia en la patología abordada. Dicha diferencia entre estudios puede significar un limitante investigativo si no se cuenta con los elementos metodológicos apropiados para la patología que se desea analizar.

La recopilación de estudios expuestos evidencia un notorio déficit cognitivo durante el curso de la enfermedad, en particular en áreas asociadas a memorias, atención, funciones ejecutivas y psicomotricidad, todas ellas manifestadas incluso en estado de eutimia o remisión, lo que representa para la comunidad científica un tema de interés e indagación cada vez mayor,



especialmente para identificar posibles marcadores de rasgo o patrones sindrómicos de la patología. Así mismo, las dificultades en el reconocimiento de emociones y las variaciones en la dificultad de interacción social que requiere de componentes emocionales, se asocian con la disfunción de las redes sinápticas de los lóbulos frontales en regiones basales y sus proyecciones posteriores bidireccionales con el sistema límbico.

Los productos de actividad cerebral y los subtipos de los procesos cognitivos son variables, la función neuropsicológica general se compromete en las diferentes etapas del curso evolutivo del trastorno afectivo bipolar; sin embargo, el subtipo de la función varía entre una y otra fase, encontrándose mayor compromiso de la memoria declarativa y su intensidad variará entre fases. La afección de las memorias, las funciones ejecutivas (principalmente planeación, organización y control conductual) y el lenguaje se encuentran asociadas a disfunción de la actividad de los lóbulos frontales, ocasionada por alteración de los circuitos neuronales que extienden sus redes en orientación subcortico-cortical, donde el desequilibrio hormonal y enzimático es clave para su correcto funcionamiento, encontrándose que el hipotálamo es la principal estructura relacionada.

De igual forma, las fases características de sintomatología depresiva comprometen en mayor medida el desempeño de los procesos cognitivos en el TAB, más que aquellas fases cuyas manifestaciones se asocian principalmente con cuadros maníacos o de eutimia, donde la memoria y la fluidez del lenguaje son los productos cognitivos que presentan mayor afección. Particularmente, la memoria comprometerá el aprendizaje, involucrándose por la disfunción de la acetilcolina como neurotransmisor clave en procesos de consolidación de la información.

Por otra parte, dado que en la actualidad no se constatan programas de rehabilitación neuropsicológica para pacientes con trastorno bipolar (lo que no ocurre con otras patologías psiquiátricas de mayor abordaje), se hace necesario apostar por un tratamiento que trascienda el tradicional método farmacológico (sin dejar de lado su estudio, importancia e influencia en la enfermedad) y que considere las principales alteraciones neuropsicológicas, su identificación preliminar e intervención oportuna, de allí que la rehabilitación neuropsicológica debe contemplar los síntomas y características del trastorno bipolar, y debe formular los programas de intervención apuntando al déficit neuropsicológico como en otros síndromes o alteraciones neurológicas. Así, el planteamiento de los programas de intervención neuropsicológica está supeditado al curso de la enfermedad en consideración a las variaciones cognitivas según la fase en que se encuentre el paciente, además de considerar no solo la rehabilitación, sino también la prevención del deterioro y minimizar el impacto de una fase futura del trastorno.

En este sentido, y en consideración con la variedad de síntomas, marcadores conductuales y psicológicos, factores anatómicos, de compromiso neurofisiológico y neuroquímico, de presentación, duración y frecuencia variable, así como de abordaje interdisciplinar, y la ineludible necesidad de tratamiento farmacológico que requiere acompañamiento terapéutico, la enfermedad debe pensarse como síndrome más que como un trastorno en sí mismo, por lo que es preciso abordarla como un síndrome afectivo bipolar, que contemple amplia variedad de etiologías posibles desde un síndrome neuropsiquiátrico que puede o no estar asociado a una patología neurológica, o como consecuencia de una enfermedad orgánica y crónica de base.

Así, se hace necesario resaltar la importancia de los tratamientos interdisciplinarios que aporten al abordaje multidimensional de la patología, en relación con las técnicas cognitivo-conductuales, nuevos tratamientos psicofarmacológicos y programas de intervención clínica que propendan por mejorar la calidad de vida del paciente, no solo asociada a factores psicológico-emocionales, sino también en pro de minimizar la alteración de la funcionalidad neuropsicológica. De igual forma, las investigaciones sobre esta patología deben extenderse ampliamente a la comprensión de su curso y etiología desde la infancia, abordando la comprensión de posibles signos de alerta tempranos en población de riesgo sin TAB, puesto que se han reportado conductas anormales en familiares, principalmente niños y adolescentes, de pacientes con este síndrome de disfunción afectivo-emocional.

Referencias

- Albus, M., Hubmann, W., Wahlheim, C., Sobizack, N., Franz, V. y Mohr, F. (1996). Contrasts in Neuropsychological Test Profile between Patients with First-Episode Schizophrenia and First-Episode Affective Disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 94(2), 87-93. doi: 10.1111/j.1600-0447.1996.tb09830.x
- Altshuler, L., Bookheimer, S., Townsend, J., Proenza, M., Eisenberger, N., Sabb, F.,... Cohen, M. (2005). Blunted Activation in Orbitofrontal Cortex During Mania: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Biological Psychiatry*, 58(10), 763-769. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16310510>
- American Psychiatric Association, APA (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)* (5ª. ed.). Arlington, VA, USA: American Psychiatric Publishing.
- Andrade-Carrillo, R., Gómez-Gano, S., Palacio, J. y García-Valencia, J. (2015). Actigrafía en pacientes con trastorno bipolar y familiares en primer grado. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 44(4), 230-236. doi: 10.1016/j.rcp.2015.03.003
- Angst, J. (1995). Epidemiology of the Bipolar Spectrum. *L'Encéphale*, 21(6), 37-42. Retrieved from: <http://europepmc.org/abstract/med/8582316>
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L. y van Os, J. (2008). Meta-Analyses of Cognitive Functioning in Euthymic Bipolar Patients and Their First-degree Relatives. *Psychological Medicine*, 38(6), 771-785. doi: 10.1017/S0033291707001675

- Balanzá-Martínez, V., Rubio, C., Selva-Vera, G., Martínez-Arán, A., Sánchez-Moreno, J., Salazar-Fraile, J.,... Tabarés-Seisdedos, R. (2008). Neurocognitive Endophenotypes (Endophenocognities) from Studies of Relatives of Bipolar Disorder Subjects: A Systematic Review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(8), 1426-1438. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.05.019
- Bearden, C., Glahn, D., Monkul, E., Barrett, J., Najt, P., Kaur, S.,... Soares, J. (2006). Sources of Declarative Memory Impairment in Bipolar Disorder: Mnemonic Processes and Clinical Features. *Journal of Psychiatric Research*, 40(1), 47-58. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16199055>
- Bearden, C., Glahn, D., Lee, A., Chiang, M., van Erp, T., Cannon, T.,...Thompson, P. (2008). Neural Phenotypes of Common and Rare Genetic Variants. *Biological Psychology*, 79(1), 43-57. doi: 10.1016/j.biopsycho.2008.02.005
- Bedoya-Tovar, M., Pineda, D. y Aguirre-Acevedo, D. (2011). Alteraciones de la atención y de la función ejecutiva en niños y adolescentes con trastorno afectivo bipolar. *Acta Neurológica Colombiana*, 27(2), 84-96. Recuperado de: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-87482011000200002&lng=pt&nrm=is&tln-g=es
- Bora, E. y Pantelis, C. (2011). Domains of cognitive impairment in bipolar disorder: commentary on "The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC)". *Bipolar Disorders*, 13(2), 217-218. doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00899.x
- Bora, E., Vahip, S., Akdeniz, F., Ilerisoy, H., Aldemir, E. y Alkan, M. (2008). Executive and Verbal Working Memory Dysfunction in First-Degree Relatives of Patients with Bipolar Disorder. *Psychiatry Research*, 161(3), 318-324. doi: 10.1016/j.psychres.2007.09.002
- Borkowska, A. y Rybakowski, J. (2001). Neuropsychological Frontal Lobe Tests Indicate that Bipolar Depressed Patients Are More Impaired than Unipolar. *Bipolar Disorders*, 3(2), 88-94. doi: 10.1034/j.1399-5618.2001.030207.x
- Brébion, G., Gorman, J., Amador, X., Malaspina, D. y Sharif, Z. (2002). Source Monitoring Impairments in Schizophrenia: Characterization and Associations with Positive and Negative Symptomatology. *Psychiatry Research*, 112(1), 27-39. doi: 10.1016/S0165-1781(02)00187-7
- Bremner, J., Vythilingam, M., Vermetten, E., Nazeer, A., Adil, J., Khan, S.,... Charney, D. (2002). Reduced Volume of Orbitofrontal Cortex in Major Depression. *Biological Psychiatry*, 51(4), 273-279. doi: 10.1016/S0006-3223(01)01336-1
- Cavanagh, J., Van Beck, M., Muir, W. y Blackwood, D. (2002). Case Control Study of Neurocognitive Function in Euthymic Patients with Bipolar Disorder: An Association with Mania. *The British Journal of Psychiatry*, 180(4), 320-326. doi: 10.1192/bjp.180.4.320
- Chepenik, L., Raffo, M., Hampson, M., Lacadie, C., Wang, F., Jones, M.,... Blumberg, H. (2010). Functional Connectivity between Ventral Prefrontal Cortex and Amygdala at Low Frequency in the Resting State in Bipolar Disorder. *Psychiatry Research*, 182(3), 207-210. doi: 10.1016/j.psychresns.2010.04.002
- Chiu, C., Wang, Z., Hunsberger, J. y Chuang, D. (2013). Therapeutic Potential of Mood Stabilizers Lithium and Valproic Acid: Beyond Bipolar Disorder. *Pharmacological Reviews*, 65(1), 105-142. doi: 10.1124/pr.111.005512
- Chung, J., Lee, K., Kim, S., Kim, E., Jeong, S., Jung, H.,... Joo, E. (2012). Circadian Rhythm Characteristics in Mood Disorders: Comparison among Bipolar I Disorder,

- Bipolar II Disorder and Recurrent Major Depressive Disorder. *Journal Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 10(2), 110-116. doi: 10.9758/cpn.2012.10.2.110
- Clark, L., Iversen, S. y Goodwin, G. (2002). Sustained Attention Deficit in Bipolar Disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 180(4), 313-319. doi: 10.1192/bjp.180.4.313
- Colom, F., Vieta, E., Martínez, A., Jorquera, A. y Gastó, C. (1998). What is the Role of Psychotherapy in the Treatment of Bipolar Disorder? *Psychotherapy and Psychosomatics*, 67(1), 3-9. doi: 10.1159/000012252
- Curtis, V., Thompson, J., Seal, M., Monks, P., Lloyd, A., Harrison, L., Ferrier, I. (2007). The Nature of Abnormal Language Processing in Euthymic Bipolar I Disorder: Evidence for a Relationship between Task Demand and Prefrontal Function. *Bipolar Disorders*, 9(4), 358-369. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00422.x
- Daban, C., Vieta, E., Mackin, P. y Young, A. (2005). Hypothalamic-Pituitary-adrenal Axis and Bipolar Disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 28(2), 469-480. doi: 10.1016/j.psc.2005.01.005
- Deckersbach, T., McMurrich, S., Ogutha, J., Savage, C., Sach, G. y Rauch, S. (2004). Characteristics of Non-Verbal Memory Impairment in Bipolar Disorder: The Role of Encoding Strategies. *Psychological Medicine*, 34(5), 823-832. doi: http://dx.doi.org/10.1017/S0033291703001685
- Denicoff, K., Ali, S., Mirsky A., Smith-Jackson, E., Leverich, G., Duncan, C.,... Post, R. (1999). Relationship between Prior Course of Illness and Neuropsychological Functioning in Patients with Bipolar Disorder. *Journal of Affective Disorders*, 56(1), 67-73. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327(99)00028-2
- Dickstein, D., Treland, J., Snow, J., McClure, E., Mehta, M., Towbin, K.,... Leibenluft, E. (2004). Neuropsychological Performance in Pediatric Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 55(1), 32-39. Retrieved from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14706422
- Doyle, A., Wilens, T., Kwon, A., Seidman, L., Faraone, S., Fried, R.,... Biederman, J. (2005). Neuropsychological Functioning in Youth with Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 58(7), 540-548. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.07.019
- Fava, G. (1996). The Concept of Recovery in Affective Disorders. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 65(1), 2-13. doi: 10.1159/000289025
- Ferrier, I. y Thompson, J. (2002). Cognitive Impairment in Bipolar Affective Disorder: Implications for the Bipolar Diathesis. *The British Journal of Psychiatry*, 180(4), 293-295. doi: 10.1192/bjp.180.4.293
- Ferrier, I., Stanton, B., Kelly, T. y Scott, J. (1999). Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 175, 246-251. doi: 10.1192/bjp.175.3.246
- Frantom, L., Allen, D. y Croos, C. (2008). Neurocognitive Endophenotypes for Bipolar Disorder. *Journal Bipolar Disorder*, 10(3), 387-399. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00529.x
- Frazier, J., Ahn, M., DeJong, S., Bent, E., Breeze, J. y Giuliano, A. (2005). Magnetic Resonance Imaging Studies in Early-Onset Bipolar Disorder: A Critical Review. *Harvard Review of Psychiatry*, 13(3), 125-140. Retrieved from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10673220591003597
- Freeman, M., Smith, K., Freeman, S., McElroy, S., Kmetz, G., Wright, R. y Keck, P. (2002). The Impact of Reproductive Events on the Course of Bipolar Disorder in Women. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63(4), 284-287. Retrieved from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12004800

- Frye, M., Ha, K., Kanba, S., Kato, T., McElroy, S., Özerdem, A.,... Vieta, E. (2011). International Consensus Group on Depression Prevention in Bipolar Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(10), 1295-1310. doi: 10.4088/JCP.10123co1c
- García, G. (2001). *Mente y cerebro*. Madrid, España: Síntesis.
- Glahn, D., Bearden, C., Caetano, S., Fonseca, M., Najt, P., Hunter, K.,... Soares, J. (2005). Declarative Memory Impairment in Pediatric Bipolar Disorder. *Bipolar Disorders*, 7(6), 546-554. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16403180>
- Goikolea, J. y Valentí, M. (2008). Actualización del tratamiento del trastorno bipolar. *Revista Jano*, (1714), 31-34. Retrieved from: http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1714/31/00310034_LR.pdf
- Goldberg, T., Gold, J., Greenberg, R., Griffin, S., Schulz, S., Pickar, D.,... Weinberger, D. (1993). Contrast between Patients with Affective Disorders and Patients with Schizophrenia on a Neuropsychological Test Battery. *The American Journal of Psychiatry*, 150(9), 1355-1362. doi: 10.1176/ajp.150.9.1355
- Goodwin, F. y Jamison, K. (1990). *Manic-Depressive Illness*. New York, USA: Oxford University Press.
- Goodwin, F. y Jamison, K. (2007). *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression* (2ª. ed.). New York, Oxford: Oxford University Press.
- Gourovitch, M., Torrey, E., Gold, J., Randolph, C., Weinberger, D. y Goldberg, T. (1999). Neuropsychological Performance of Monozygotic Twins Discordant for Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 45(5), 639-646. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10088052>
- Harpold, T., Wozniak, J., Kwon, A., Gilbert, J., Wood, J., Smith, L. y Biederman, J. (2005). Examining the Association between Pediatric Bipolar Disorder and Anxiety Disorders in Psychiatrically Referred Children and Adolescents. *Journal Affective Disorders*, 88(1), 19-26. doi: 10.1016/j.jad.2005.05.016
- Harris, E. y Barraclough, B. (1997). Suicide as an Outcome for Mental Disorders. A Metaanalysis. *The British Journal of Psychiatry*, 170(3), 205-228. doi: 10.1192/bjp.170.3.205
- Hartman, D. (1995). *Neuropsychological Toxicology. Identification and Assessment of Human Neurotoxic Syndromes* (2ª. ed.). New York, USA: Springer.
- Hirschfeld, R., Calabrese, J., Weissman, M., Reed, M., Davies, M., Frye, M.,... Wagner, K. (2003). Screening for Bipolar Disorder in the Community. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(1), 53-59. doi: 10.4088/JCP.v64n0111
- Ilsley, J., Mofoot, A. y O'Carroll, R. (1995). An Analysis of Memory Dysfunction in Major Depression. *Journal of Affective Disorders*, 35(1-2), 1-9. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8557882>
- Jiménez-Benítez, M., Fernández, S., Robles, I., Moreno-Másmala, S., López-Jaramillo C., García-Valencia, J.,... Ospina-Duque, J. (2003). Características Neuropsicológicas del Trastorno Bipolar I. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 32(4): 357-372. Recuperado de: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74502003000400004
- Judd, L., Akiskal, H., Schettler, P., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D.,... Keller, M. (2002). The Long-Term Natural History of the Weekly Symptomatic Status of Bipolar I Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 59(6), 530-537. doi: 10.1001/archpsyc.59.6.530
- Keener, M., Fournier, J., Mullin, B., Kronhaus, D., Perlman, S., LaBarbara, E.,... Phillips, M. (2012). Dissociable Patterns of Medial Prefrontal and Amygdala Activity to Face

- Identity Versus Emotion in Bipolar Disorder. *Psychology Journals*, 42(9), 1913-1924. doi: 10.1017/S0033291711002935
- Kessler, R., Rubinow, D., Holmes, C., Abelson, J. y Zhao, S. (1997). The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychological Medicine*, 27(5), 1079-1089. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9300513>
- Kessler, R., Birnbaum, H., Demler, O., Falloon, I., Gagnon, E., Guyer, M.,... Wu, E. (2005). The prevalence and correlates of nonaffective psychosis in the National comorbidity survey replication (NCS-R). *Biological Psychiatry*, 85(8), 668-676. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.04.034
- Kolur, U., Reddy, Y., John, J., Kandavel, T. y Jain, S. (2006). Sustained Attention and Executive Functions in Euthymic Young People with Bipolar Disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 189(5), 453-458. doi: 10.1192/bjp.bp.106.022921
- MacQueen, G., Grof, P., Alda, M., Marriott, M., Young, L. y Duffy, A. (2004). A Pilot Study of Visual Backward Masking Performance among Affected Versus Unaffected Offspring of Parents with Bipolar Disorder. *Journal Bipolar Disorder*, 6(5), 374-378. doi: 10.1111/j.1399-5618.2004.00133.x
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Reinares, M., Benabarre, A., Gastó, C. y Salamero, M. (2000a). Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 69(1), 2-18. doi: 10.1159/000012361
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Benabarre, A., Salamero, M. (2000b). Neuropsicología del Trastorno Bipolar. *Revista de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de Barcelona*, 27(4), 202-214. Recuperado de: <https://issuu.com/neurocienciasfederadasguatemaltecas/docs/neuropsicologiatrastbipolar>
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Reinares, M.,... Salamero, M. (2004a). Cognitive Impairment in Euthymic Bipolar Patients: Implications for Clinical and Functional Outcome. *Bipolar Disorders*, 6(3), 224-232. doi: 10.1111/j.1399-5618.2004.00111.x
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J.,... Salamero, M. (2004b). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 161(2), 262-270. doi: 10.1176/appi.ajp.161.2.262
- McGrath, J., Scheldt, S., Welham, J. y Clari A. (1997). Performance on Tests Sensitive to Impaired Executive Ability in Schizophrenia, Mania and Well Controls: Acute and Subacute Phases. *Schizophrenia Research*, 26(2-3), 127-137. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9323343>
- Merikangas, K., Akiskal, H., Angst, J., Greenberg, P., Hirschfeld, R., Petukhova, M. y Kessler, R. (2007). Lifetime and 12- Month Prevalence of Bipolar Spectrum Disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 64(5), 543-552. doi: 10.1001/archpsyc.64.5.543
- Merikangas, K., Jin, R., He, J., Kessler, R., Lee, S., Sampson, N., ... Zarkov, Z. (2011). Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Archives of General Psychiatry*, 68(3), 241-251. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.12
- Mur, M., Portella, M., Martínez-Arán, A., Pifarre, J. y Vieta, E. (2008). Long-Term Stability of Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: A 2-Year Follow-Up Study of Lithium-Treated Euthymic Bipolar Patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(5), 712-719. doi: 10.4088/JCP.v69n0504

- Organización Mundial de la Salud, OMS (2003). *Clasificación Internacional de Enfermedades décima revisión (CIE-10)* (Vol. 2). Recuperado de: <http://ais.paho.org/classifications/Chapters/pdf/Volume2.pdf>
- Ösby, U., Brandt, L., Correia, N., Ekblom, A. y Sparén, P. (2001). Excess Mortality in Bipolar and Unipolar Disorder in Sweden. *Archives of General Psychiatry*, 58(9), 844-850. doi: 10.1001/archpsyc.58.9.844
- Pavuluri, M., O'Connor, M., Harral, E., Moss, M. y Sweeney, J. (2006). Impact of Neurocognitive Function on Academic Difficulties in Pediatric Bipolar Disorder: A Clinical Translation. *Biological Psychiatry*, 60(9), 951-956. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.03.027
- Quraishi, S. y Frangou, S. (2002). Neuropsychology of Bipolar Disorder: A Review. *Journal of Affective Disorders*, 72(3), 209-226. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12450638>
- Rams, A. (2011). *Neuropsicología del trastorno bipolar. Estudio de caso*. Recuperado de: <http://docplayer.es/6641226-Neuropsicologia-del-trastorno-bipolar-estudio-de-caso.html>
- Rich, B., Grimley, M., Schmajuk, M., Blair, K., Blair, R. y Leibenluft, E. (2008). Face Emotion Labeling Deficits in Children with Bipolar Disorder and Severe Mood Dysregulation. *Development and Psychopathology*, 20(2), 529-546. doi: 10.1017/S0954579408000266
- Robinson, L., Thompson, J., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A., Ferrier, N. y Moore, B. (2006). A Meta-Analysis of Cognitive Deficits in Euthymic Patients with Bipolar Disorder. *Journal of Affective Disorders*, 93(1-3), 105-115. doi: 10.1016/j.jad.2006.02.016
- Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, A., Tabarés-Seisdedos, R., Torrent, C., Vieta, E. y AyusoMateos, J. (2009). Functioning and Disability in Bipolar Disorder: An Extensive Review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 78(5), 285-297. doi: 10.1159/000228249
- Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, A., Colom, F., Scott, J., Tabarés-Seisdedos, R., Sugranyes, G.,... Vieta, E. (2009). Neurocognitive Dysfunctions in Euthymic Bipolar Patients with and without Prior History of Alcohol Use. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(8), 1120-1127. Retrieved from: <http://psycnet.apa.org/record/2012-02478-007>
- Sánchez-Morla, E., Barabash, A., Martínez-Vizcaíno, V., Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Cabranes-Díaz, J.,... Gómez, J. (2009). Comparative Study of Neurocognitive Function in Euthymic Bipolar Patients and Stabilized Schizophrenic Patients. *Psychiatry Research*, 169(3), 220-228. doi: 10.1016/j.psychres.2008.06.032
- Savitz, J., van der Merwe, L., Stein, D., Solms, M. y Ramesar, R. (2008). Neuropsychological task performance in bipolar spectrum illness: genetics, alcohol abuse, medication and childhood trauma. *Bipolar Disorders*, 10(4), 479-494. doi: 10.1111/j.1399-5618.2008.00591.x
- Sax, K., Strakowski, S., Zimmerman, M., DelBello, M., Keck, P. y Hawkins, J. (1999). Frontosubcortical Anatomy and the Continuous Performance Test in Mania. *The American Journal of Psychiatry*, 156(1), 139-141. doi: 10.1176/ajp.156.1.139
- Simpson, S. y Jamison, K. (1999). The Risk of Suicide in Patients with Bipolar Disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 60(Suppl. 2), 53-56. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10073388>
- Solé, B., Martínez, A. y Vieta, E. (2012). Trastorno bipolar y alteraciones cognitivas. *Revista Mente y Cerebro*, 56(1), 34-40. Recuperado de: <http://www.investigacionciencia.es/files/7419.pdf>
- Soutullo, C., Escamilla-Canales, I., Wozniak, J., Gamazo-Garrán, P., Figueroa-Quintana, A. y Biederman, J. (2009). Pediatric Bipolar Disorder in a Spanish Sample: Features

- Before and at the Time of Diagnosis. *Journal of Affective Disorders*, 118(1-3), 39-47. doi: 10.1016/j.jad.2009.02.010
- Spaulding, W., Fleming, S., Reed, D., Sullivan, M., Storzbach, D. y Lam, M. (1999). Cognitive Functioning in Schizophrenia: Implications for Psychiatric Rehabilitation. *Schizophrenia Bulletin*, 25(2), 275-289. Retrieved from: <http://psycnet.apa.org/record/1999-05588-007>
- Sweeney, J., Kmiec, J. y Kupfer, D. (2000). Neuropsychologic Impairments in Bipolar and Unipolar Mood Disorders on the CANTAB Neurocognitive Battery. *Biological Psychiatry*, 48(7), 674-684. doi: 10.1016/S0006-3223(00)00910-0
- Téllez-Vargas, J. (2005). Nuevos aspectos clínicos del trastorno afectivo bipolar tipo I. *Avances en Psiquiatría Biológica*, 6(1), 6-31. Recuperado de: <https://es.slideshare.net/vitriolum/nuevos-aspectos-clnicos-del-trastorno-afectivo-bipolar-tipo-1>
- Thompson, J., Gray, J., Hughes, J., Watson, S., Young, A. y Ferrier, N. (2007). Impaired Working Memory Monitoring in Euthymic Bipolar Patients. *Bipolar Disorders*, 9(5), 478-489. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17680918>
- Torrent, C., Martínez-Arán, A., Amann, B., Daban, C., Tabarés-Seisdedos, R.,... Vieta, E. (2007). Cognitive Impairment in Schizoaffective Disorder: A Comparison with Nonpsychotic Bipolar and Healthy Subjects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116(6), 453-460. doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.01072.x
- Üstün, T., Ayuso-Mateos, J., Chatterji, S., Mathers, C. y Murray, C. (2004). Global Burden of Depressive Disorders in the Year 2000. *The British Journal of Psychiatry*, 184(5), 386-392. doi: 10.1192/bjpp.184.5.386
- Van Gorp, W., Altshuler, L., Theberge, D., Wilkins, J. y Dixon, W. (1998). Cognitive Impairment in Euthymic Bipolar Patients with and without Prior Alcohol Dependence. *Archives of General Psychiatry*, 55(1), 41-46. doi: 10.1001/archpsyc.55.1.41
- Vieta, E., Gasto, C., Martínez de Osaba, M., Nieto, E., Canto, T., Otero, A. y Vallejo, J. (1997). Prediction of Depressive Relapse in Remitted Bipolar Patients Using Corticotrophin-Releasing Hormone Challenge Test. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 95(3), 205-211. doi: 10.1111/j.1600-0447.1997.tb09621.x
- Wykes, T., Reeder, C., Corner, J., Williams, C. y Everitt, B. (1999). The Effects of Neurocognitive Remediation on Executive Processing in Patients with Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25(2), 291-307. doi: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033379
- Yatham, L., Torres, I., Malhi, G., Frangou, S., Glahn, D., Bearden, C.,... Chengappa, K. (2010). The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disorders*, 12(4), 351-363. doi: 10.1111/j.1399-5618.2010.00830.x
- Zimmerman, M., DelBello, M., Getz, G., Shear, P. y Strakowski, S. (2006). Anterior Cingulate Subregion Volumes and Executive Function in Bipolar Disorder. *Bipolar Disorders*, 8(3), 281-288. doi: 10.1111/j.1399-5618.2006.00298.x
- Zubieta, J., Huguelet, P., O'Neil, R. y Giordani, B. (2001). Cognitive Function in Euthymic Bipolar I Disorder. *Psychiatry Research*, 102(1), 9-20. doi: 10.1016/S0165-1781(01)00242-6

