

Francesc Colom, PsyD, MSc, PhD
Francesco Panicali, MD

Deterioro cognoscitivo en los trastornos bipolares

- Alteraciones de la atención
- Alteraciones de la memoria
- Alteraciones de las funciones ejecutivas
- Factores que influyen en las funciones cognitivas
- Funcionamiento psicosocial
- Implicaciones clínicas y terapéuticas

EN LAS FASES agudas de la enfermedad bipolar se presentan disfunciones cognoscitivas, que resultan obvias. En las fases de manía el paciente muestra distractibilidad marcada y nos impresiona como “muy relentizado” pero en los episodios depresivos presenta dificultades en la concentración y compromiso de la memoria, síntomas, que hemos considerado asociados a la presencia de la patología maníaca o depresiva.

Durante varias décadas se aceptó, casi como norma, la observación de KRAEPELIN, quien consideró que una de las diferencias existentes entre la esquizofrenia y los trastornos bipolares era la no existencia de deterioro en estos últimos. Sin embargo, en los últimos años diferentes autores (ALTSHULER y colaboradores (1993), VAN GORP y colaboradores (1998), FERRIER y colaboradores (1999), ZUBIETA y colaboradores (2001) CLARK y colaboradores (2002), MARTÍNEZ-ARAN y colaboradores (2004), entre otros), han comprobado que los pacientes bipolares presentan disfunciones cognoscitivas y psicosociales, aún en los períodos de eutimia, cuando están libre de síntomas depresivos, maníacos o mixtos.

La atención, la memoria y las funciones ejecutivas son las tres áreas más comprometidas en el trastorno afectivo bipolar (TAB).

ALTERACIONES DE LA ATENCIÓN

En enfermos bipolares se ha observado un grado variable de disfunción social originada por las fallas en la atención que ocasionan un retardo en la respuesta al estímulo, lo cual les impide llevar una vida normal, aun durante los períodos de eutimia.

El compromiso de la atención se da a dos niveles: la atención selectiva que se valora por medio de pruebas como el STROOP o las tareas de escucha dicótica y la atención sostenida que puede ser evaluada por medio de pruebas como el CPT o el SPAN.

El estudio de CLARK (2002) analiza el compromiso de la atención sostenida (procesamiento de la información visual rápida) en pacientes bipolares durante la fase de eutimia comparados con un grupo de individuos sanos ($p= 0.003$).

En el estudio realizado por nuestro grupo del Hospital Clínico de Barcelona (MARTÍNEZ-ARAN y colaboradores 2004) observamos compromiso de la memoria selectiva, medida por el desempeño en la prueba

STROPP, en los pacientes bipolares, comparados con individuos sanos, en todas las fases de la enfermedad bipolar: depresión, manía y eutimia.

Si se evalúa la atención selectiva de los pacientes bipolares y esquizofrénicos con un grupo control conformado con individuos sanos, como lo hicieron BALANZA-MARTÍNEZ y colaboradores (2005), al aplicarles la prueba STROPP se puede observar que los bipolares y esquizofrénicos presentan un peor desempeño que el grupo control que tuvo significancia estadística ($p: 0.001$) y que los bipolares se desempeñan mejor que los esquizofrénicos, aun cuando este resultado no tuvo significancia estadística.

ALTERACIONES DE LA MEMORIA

Los pacientes bipolares exhiben frecuentemente alteraciones en la memoria de trabajo, en la memoria procedimental, en la memoria que utilizamos para el día a día, alteraciones que han sido estudiadas por investigadores como van GORP y colaboradores (1998), CAVANAGLIA y colaboradores (2002), CLARK y colaboradores (2002), FERRIER y colaboradores (1999) o ZUBIETA y colaboradores (2001) quienes han utilizado diversas pruebas neuropsicológicas tanto verbales (CVLT, RAVLT, AVLT) o visuales (WMS).

Para el estudio de la memoria verbal utilizamos la prueba de memoria verbal de California (CVLT), que es un test que se administra fácilmente, nada costoso, en el cual se invita al paciente a repetir una lista de palabras en varias ocasiones y con distorsiones de por medio, para medir el recuerdo espontáneo, el recuerdo guiado y el recuerdo con distorsiones. De esta forma podemos apreciar la capacidad de aprendizaje, es decir, si los pacientes aun teniendo mala memoria tienen capacidad para aprender o para mejorar esa memoria.

El estudio ya citado de CLARK encontró que los bipolares, incluyendo los eutímicos, tienen un mal desempeño en las tareas de memoria verbal. CAVANAGLIA y colaboradores (2002) encontraron en los pacientes con TAB mayores alteraciones en el recuerdo a corto y largo plazo y en el reconocimiento de intrusiones comparados con el grupo control.

MARTÍNEZ-ARAN y colaboradores (2004) observó que los pacientes bipolares comparados con el grupo control, muestran un peor desempe-

ño en el recuerdo inmediato libre, el recuerdo inmediato guiado, el recuerdo a largo plazo libre y el recuerdo a largo plazo guiado, alteraciones que mostraron significancia estadística ($p=0.001$) y que se observaron en las fases depresiva, maníaca y eutímica.

Esto quiere decir que independientemente de la fase clínica, los pacientes bipolares rinden menos que los controles en cualquier tarea de memoria verbal, que presentan un deterioro cognoscitivo que no está asociado al estado sintomático de los pacientes.

Respecto a la memoria visual, encontramos resultados similares. MARTÍNEZ-ARAN y colaboradores (2004) al aplicar la prueba de reproducción visual (WMS-R) encontró que los pacientes deprimidos y maníacos presentan un desempeño peor en la prueba comparados con el grupo control y con los pacientes en fase de eutimia. Los eutímicos presentaron un desempeño un poco menor que los sujetos sanos, diferencia que no fue significativa. Es posible que al repetir el estudio con una muestra mayor se pueda observar una diferencia significativa entre el grupo de eutímicos y el grupo control.

ALTERACIONES DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS

Las funciones ejecutivas son aquellas que nos permiten un control y una inhibición conductual, llevar a cabo planes, organizar nuestra realidad, formar conceptos y tener flexibilidad cognoscitiva, por tanto, forman parte de lo que entendemos todos por *sentido común* pero también por capacidad de organización (TABLA 1).

Las funciones ejecutivas se pueden evaluar con el test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST). Se trata de una prueba en la que sin darle una instrucción previa al probando se le solicita que clasifique u ordene unas tarjetas, sin especificar con qué categorías las deben ordenar; es decir, el sujeto debe crear la categoría y en función de su facilidad para generar categorías o para cambiar la estrategia durante este ejercicio se deduce su funcionamiento cognoscitivo.

Durante muchos años se aceptó que la disfunción ejecutiva era característica de los pacientes esquizofrénicos pero actualmente se observa también en los pacientes con TAB.

MARTÍNEZ-ARAN y colaboradores (2004) observaron que no existen diferencias en el desempeño de pacientes esquizofrénicos comparados con bipolares y que ambos muestran deficiencias en las pruebas de WCST, FAS y ruta B (TMT-B), comparadas con el grupo control.

BALANZA-MARTÍNEZ y colaboradores (2005) observaron un peor desempeño en la prueba de WCST de los bipolares y esquizofrénicos comparados con el grupo control. Entre los bipolares, los pacientes con manía mostraron peor desempeño que los depresivos y los eutímicos.

Del análisis de los estudios anteriores podemos concluir que los pacientes bipolares, en todos los estadios de la enfermedad, comparados con el grupo control, presentan compromiso de las funciones ejecutivas, que es similar al observado en pacientes esquizofrénicos.

TABLA 1

Funciones ejecutivas

Planificación.

Control e inhibición de la conducta.

Flexibilidad cognoscitiva.

Formación de conceptos.

Capacidad de organización.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LAS FUNCIONES COGNOSCITIVAS

Hemos visto que existe deterioro cognoscitivo asociado al TAB que es similar al observado en la esquizofrenia, que en mi concepto, es cualitativamente similar, aunque cuantitativamente menor.

Cuando el paciente bipolar presenta síntomas psicóticos su deterioro cognoscitivo empeora y se acerca al observado en los esquizofrénicos, esto quiere decir que la presencia de psicosis es un factor que incide negativamente en el rendimiento cognoscitivo.

El trabajo de MARTÍNEZ-ARAN y colaboradores (2002) mostró que a mayor número de recaídas clínicas, especialmente los episodios maníacos presentados por los pacientes con TAB-I aumenta el déficit cognoscitivo.

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 atrofía 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 cognoscitiva, como lo demuestran los estudios de McQUEEN y colaboradores (2001), CLARK y colaboradores (2002), CAVANAGLIA y colaboradores (2002), EL-BADRI y colaboradores (2002), ZUBIETA y colaboradores (2001) y los realizados por nuestro grupo de investigación MARTÍNEZ-ARAN y colaboradores (2002, 2004).

En los pacientes con TAB-I se ha observado un claro punto de corte: en pacientes con más de 10 episodios maníacos, es prácticamente imposible que no encontremos una disfunción cognitiva severa relacionada con la atrofía y pérdida de la plasticidad de las neuronas hipocampales.

En el estrés crónico, al igual que en la manía, se presenta hipercortisolemia, que como se anotó anteriormente, ocasiona toxicidad en las neuronas del hipocampo y compromete el funcionamiento cognoscitivo.

Los síntomas subclínicos, que a menudo pasamos por alto en nuestros pacientes eutímicos, producen disfunción sociolaboral que impide el reintegro adecuado del paciente a su vida familiar y laboral.

La cronicidad del cuadro clínico, la presencia de episodios de ciclado rápido y el abuso o dependencia de alcohol y de sustancias psicoactivas son factores que inciden en forma negativa sobre el funcionamiento cognoscitivo del paciente con TAB (TABLA 2).

Algunos autores consideran que la prescripción de medicaciones como las benzodiacepinas, algunos anticonvulsivantes e inclusive los neurolépticos altera el desempeño cognoscitivo.

TABLA 2**Factores relacionados con el desempeño cognoscitivo**

Síntomas psicóticos.

Número de recaídas clínicas.

Recaídas maníacas.

Presencia de ciclos rápidos.

Cronicidad.

Estrés psicosocial.

Síntomas subclínicos.

Abuso o dependencia al alcohol o sustancias psicoactivas.

Número de hospitalizaciones.

Prescripción de algunos fármacos.

FUNCIONAMIENTO PSICOSOCIAL

El deterioro cognoscitivo tiene un gran impacto en el funcionamiento de nuestros pacientes bipolares. El 30-50% de los pacientes experimentan dificultades sociolaborales relacionadas con la disfunción cognoscitiva que se torna persistente. El estudio de MARTÍNEZ-ARAN y colaboradores (2004) mostró que si relacionamos el funcionamiento psicosocial de nuestros pacientes con sus alteraciones en la memoria verbal se observa que los pacientes que mostraron mejor funcionamiento psicosocial presentaban menor compromiso de sus funciones mnésicas.

IMPLICACIONES CLÍNICAS Y TERAPÉUTICAS

Como clínicos nos cabe preguntarnos cuáles son las estrategias que debemos utilizar para afrontar la problemática.

La primera y primordial es escuchar al paciente. Cuando el enfermo manifiesta quejas cognoscitivas, como fallas en la memoria reciente, no se debe tomar como un capricho del paciente, un síntoma que no tiene importancia o como un problema de autoestima del paciente. Si el paciente comenta "que ya no soy el mismo de antes", "ya no rindo igual en el trabajo" o "me están quitando responsabilidades", no podemos limitarnos a entender estas quejas como síntomas depresivos, o problemas de

autoestima o fallas en la apreciación de la realidad, porque en realidad se trata de síntomas ligados al déficit cognoscitivo que acompaña a la enfermedad bipolar.

Las alteraciones de la memoria pueden y de hecho afectan el cumplimiento terapéutico. Es imperioso tener en cuenta, que no todos los pacientes que nos comentan que se olvidaron de tomarse el fármaco, nos están diciendo de forma enmascarada que no quieren tomar la medicación; puede tratarse de un olvido real originado por las alteraciones cognoscitivas.

Es necesario aceptar la presencia de las alteraciones cognoscitivas y proceder a su evaluación mediante la aplicación de una batería de pruebas neuropsicológicas. Es más, yo recomendaría que aunque el paciente no manifieste síntomas de compromiso cognoscitivo es necesario evaluar el funcionamiento cognoscitivo de los eutímicos, para que si es necesario, iniciar un programa de rehabilitación a tiempo, que limite su severidad.

Si existen disfunciones cognoscitivas debemos iniciar el tratamiento más adecuado.

Los *programas de psicoeducación* han mostrado ser útiles para aumentar la adherencia al tratamiento, mejorar el cumplimiento en la toma de las medicaciones, evitar las recaídas clínicas y enseñar al paciente a identificar en forma precoz los síntomas que sugieren la aparición de un nuevo episodio de manía o depresión.

Existe controversia sobre las alteraciones de las funciones cognoscitivas por parte de los fármacos prescritos para el tratamiento del TAB.

Algunos estudios, como el de EL-BADRI y colaboradores (2001) reportan que el *litio* posee propiedades neuroprotectoras, pero con frecuencia los pacientes que toman litio se quejan de fallas en la memoria. Por ello, es necesario, hasta donde sea posible, optimizar las dosis de litio, no fraccionar en forma indiscriminada las dosis (para el paciente es más fácil recordar tres que cuatro tomas diarias) y evitar la polifarmacia.

En algunos casos se debe descartar la presencia de hipotiroidismo y si se confirma es necesario iniciar el tratamiento adecuado.

Las *benzodiacepinas* producen compromiso de las funciones cognoscitivas por lo cual se deben prescribir si es necesario, a las dosis mínimas útiles por el tiempo menor que se requiera.

Respecto a los *anticonvulsivantes* la controversia es mayor. STOLL y colaboradores (1994) observó mejoría del déficit cognoscitivo producido por el litio al adicionar ácido valproico, estudio que no ha sido replicado.

La carbamazepina produce alteraciones leves del aprendizaje y la memoria en sujetos sanos, alteraciones que son mayores con el topiramato.

La oxcarbazepina, la lamotrigina y la gabapentina, parece que poseen un mejor perfil cognoscitivo a nivel de memoria, atención sostenida y concentración, pero tenemos muy pocos años de experiencia en el uso de estos fármacos, por tanto, es necesario esperar un poco más, para hacer evaluaciones concluyentes.

Respecto a los antidepresivos parece que ninguno de ellos tiene un perfil especialmente maligno en lo que respecta a la cognición, con la salvedad de los tricíclicos, que por su acción anticolinérgica producen alteraciones cognoscitivas variables. Por el contrario, estudios preclínicos sugieren que los antidepresivos poseen un factor neuroprotector al disminuir la hipercortisolemia que acompaña los cuadros depresivos e incrementar los niveles de BDNF.

En la revisión llevada a cabo por McQUEEN y YOUNG (2003) varios autores recomiendan el uso de antipsicóticos atípicos o de segunda generación frente a la prescripción de los neurolépticos o antipsicóticos convencionales, que han mostrado, en algunos estudios, empeorar el déficit cognoscitivo. La mayoría de los estudios parece concluir que los antipsicóticos atípicos, incluidas la clozapina y la risperidona, poseen un mejor perfil terapéutico.

En el estudio de REINARES y colaboradores (2000) realizado por nuestro grupo de investigación, observamos un mejor desempeño cognoscitivo y laboral en los pacientes que recibían risperidona comparados con los pacientes medicados con haloperidol. Resultados similares se han obtenido al comparar los pacientes que están medicados con haloperidol con aquellos que reciben olanzapina o quetiapina.

Para finalizar, es necesario tener en cuenta que aún no se cuenta con suficientes datos sobre los programas de rehabilitación cognoscitiva, que sin lugar a dudas constituye un tema apasionante.

Resulta imperioso iniciarlos en forma precoz y, a grandes rasgos, deben incluir los siguientes objetivos terapéuticos:

- Mejorar las funciones cognoscitivas para mejorar el funcionamiento psicosocial.
- Debe estar enfocada hacia la solución de los problemas de la vida diaria.
- Debe adaptarse a los perfiles de la disfunción cognoscitiva de cada paciente.

LECTURAS SELECCIONADAS

ALTSHULER LL.

Bipolar disorder: are repeated episodes associated with neuroanatomic and cognitive changes? *Biol Psychiatry*, 1993; 33(8-9): 5, 63-5.

BALANZA-MARTÍNEZ V, TABARES-SEISDEDOS R, SELVA-VERA G, MARTÍNEZ-ARAN A, ET AL. Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychother Psychosom*, 2005; 74(2): 113-9.

COLOM F, VIETA E, REINARES M, MARTÍNEZ-ARAN A, ET AL.

Psychoeducation efficacy in bipolar disorders: beyond compliance enhancement. *J Clin Psychiatry*, 2003; 64(9): 1101-5.

COLOM F, VIETA E, SÁNCHEZ-MORENO J, MARTÍNEZ-ARAN A, ET AL.

Psychoeducation in bipolar patients with comorbid personality disorders. *Bipolar Disord*, 2004; 6(4): 294-8.

COLOM F, VIETA E, SÁNCHEZ-MORENO J, MARTÍNEZ-ARAN A, ET AL.

Stabilizing the stabilizer: group psychoeducation enhances the stability of serum lithium levels. *Bipolar Disord*, 2005; 7 Suppl 5: 32-6.

EL-BADRI SM, ASHTON CH, MOORE PB, MARSH VR, FERNIER IN.

Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord*, 2001; 3(2): 79-87.

MARTÍNEZ-ARAN A, VIETA E, COLOM F, REINARES M, ET AL.

Neuropsychological performance in depressed and euthymic bipolar patients, 2002; 46 Suppl 1: 16-21.

MARTÍNEZ-ARAN A, PENADES R, VIETA E, COLOM F, ET AL.

Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome, *Psychother Psychosom*, 2002; 71(1): 39-46.

MARTÍNEZ-ARAN A, VIETA E, COLOM F, TORRENT C, ET AL.

Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome, *Bipolar Disord*, 2004; 6(3): 224-32.

MARTÍNEZ-ARAN A, VIETA E, COLOM F, TORRENT C, REINARES M, ET. AL.

Do cognitive complaints in euthymic bipolar patients reflect objective cognitive impairment?
Psychother Psychosom. 2005;74(5):295-302.

MARTÍNEZ-ARAN A, VIETA E, REINARES M, COLOM F, TORRENT C, ET. AL.

Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder, *Am J Psychiatry*, 2004; 161(2): 262-70.

SHEAR PK, DELBELLO MP, LEE ROSENBERG H, STRAKOWSKI SM.

Parental reports of executive dysfunction in adolescents with bipolar disorder, *Child Neuropsychol*, 2002; 8(4): 285-95.

TABARES-SEISDEDOS R, BALANZA-MARTÍNEZ V, SALAZAR-FRAILE J, ET. AL.

Specific executive/attentional deficits in patients with schizophrenia or bipolar disorder who have a positive family history of psychosis, *J Psychiatr Res.*, 2003; 37(6): 479-86.

VAN GORP WG, ALTSHULER L, THEBERGE DC, WILKINS J, DIXON W.

Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study, *Arch Gen Psychiatry*, 1998; 55(1): 41-6.

ZUBIETA JK, HUGUELET P, O'NEIL RL, GIORDANI BJ.

Cognitive function in euthymic bipolar I disorder, *Psychiatry Res.*, 2001; 102(1): 9-20.

