



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“San Vicente Mártir”

Deterioro cognitivo y funcional en el trastorno bipolar

Una revisión bibliográfica

TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
“GRADO EN MEDICINA”

Presentado por:

D^a PAULA SELVA GARCÍA

Tutor:

D. IGNACIO DÍAZ FERNÁNDEZ-ALONSO

Valencia a 9 de mayo de 2022

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por ser mi apoyo incondicional en todo momento y guiarme en este camino inculcándome todos los valores que me han hecho llegar hasta aquí. A mi padre, D. Gabriel Selva, en especial, por ayudarme en la realización de esta revisión.

A mi hermano, por estar siempre ahí y ser uno de los pilares fundamentales de mi vida. Por ayudarme en los momentos más difíciles y animarme a superarlos.

Agradecer también a mi tutor D. Ignacio Díaz por todos sus consejos y ayuda a la hora de realizar este trabajo.

A la memoria de mi abuelo.

Resumen

Introducción: El trastorno bipolar es considerado una de las patologías psiquiátricas más prevalentes y que producen mayor sufrimiento tanto en el paciente como en sus familias. Además del amplio abanico de síntomas, estos pacientes van a presentar déficit cognitivos y funcionales que se traducirán en dificultades en los ámbitos laboral, familiar y social. La caracterización de estas alteraciones y su detección precoz nos ayudarán a implementar estrategias de prevención, tratamiento y rehabilitación que complementarán los tratamientos clínicos que se les ofrecen.

Objetivos: El objetivo de este trabajo es definir el deterioro cognitivo y funcional en el trastorno bipolar a lo largo de todas sus fases clínicas, así como relacionar estas variables cognitivas con los distintos aspectos del funcionamiento en estos pacientes.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica sistemática utilizando como motor principal de búsqueda Pubmed, revisándose todos aquellos artículos relativos a la cognición y funcionalidad en el trastorno bipolar en los últimos 10 años.

Resultados: De los 1.114 artículos seleccionados en una primera búsqueda y tras el cribado por temporalidad, tipo de artículo y contenido, 29 estudios sobre el deterioro cognitivo y funcional en el trastorno bipolar fueron incluidos para su síntesis cualitativa.

Conclusión: Hay evidencia tanto de deterioro cognitivo como funcional, y la relación de estos en pacientes con TB. La presencia de estos déficits es muy heterogénea, pero parece estar presente en todas las fases de la enfermedad con factores que predisponen un mejor o peor pronóstico.

Palabras clave: Trastorno bipolar, cognición, funcionalidad, funciones ejecutivas, déficits

Abstract

Introduction: Bipolar disorder is considered one of the most prevalent psychiatric pathologies and one that produces the greatest suffering in both the patient and their families. In addition to the wide range of symptoms, these patients will present cognitive and functional deficits that will translate into difficulties in the work, family, and social spheres. The characterization of these alterations and their early detection will help us to implement prevention, treatment and rehabilitation strategies that will complement the clinical treatments offered to them.

Objectives: The objective of this review is to define cognitive and functional impairment in bipolar disorder throughout all its clinical phases, as well as to relate these cognitive variables to the different aspects of functioning in these patients.

Methodology: A systematic bibliographic review was carried out using Pubmed as the main search engine, reviewing all those articles related to cognition and functionality in bipolar disorder in the last 10 years.

Results: Of the 1,114 articles selected in a first search and after screening for temporality, type of article and content, 29 studies on cognitive and functional impairment in bipolar disorder were included for qualitative synthesis.

Conclusion: There is evidence of both cognitive and functional impairment, and their relationship in patients with BD. The presence of these deficits is very heterogeneous, but it seems to be present in all phases of the disease with factors that predispose a better or worse prognosis.

Keywords: Bipolar disorder, cognition, functionality, executive functions, deficits

ÍNDICE DE CONTENIDO

1.	<i>INTRODUCCIÓN</i>	1
1.1.	Generalidades del Trastorno Bipolar	1
1.1.1.	Concepto y clasificación	1
1.1.2.	Curso clínico.....	4
1.1.3.	Etiología y epidemiología	7
1.1.4.	Diagnóstico.....	11
1.1.5.	Tratamiento.....	14
1.2.	Evidencias de deterioro cognitivo en el trastorno bipolar.....	18
1.2.1.	Funciones cognitivas afectadas en el TB	19
1.3.	Deterioro funcional en el trastorno bipolar	24
2.	<i>JUSTIFICACIÓN</i>	27
3.	<i>HIPÓTESIS</i>	28
4.	<i>OBJETIVOS</i>	29
4.1.	Objetivo principal.....	29
4.2.	Objetivos secundarios.....	29
5.	<i>MATERIAL Y MÉTODOS</i>	30
5.1.	Planteamiento metodológico.....	30
5.2.	Estrategia de búsqueda	30
5.3.	Criterios de inclusión y exclusión	31
6.	<i>RESULTADOS</i>	32
6.1.	Artículos incluidos en la revisión	32
6.2.	Tablas de resultados.....	33
7.	<i>DISCUSIÓN</i>	49
8.	<i>CONCLUSIONES</i>	53
9.	<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	54

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Fases trastorno bipolar tipo 1.....	2
Figura 2: Fases trastorno bipolar tipo 2.....	3
Figura 3: Fases ciclotimia.....	3
Figura 4: Síntomas maníacos y depresivos en el trastorno bipolar.....	5

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Evidencias de deterioro cognitivo en el trastorno bipolar.....	33
Tabla 2: Evidencias y determinación de deterioro funcional en el trastorno bipolar.....	37
Tabla 3: Relación entre el deterioro cognitivo y funcional en el trastorno bipolar.....	39
Tabla 4: Deterioro cognitivo y funcional según las diferentes fases, edad y subtipos de trastorno bipolar y otras condiciones.....	45

ABREVIATURAS

TB: Trastorno Bipolar

TB I: Trastorno Bipolar tipo 1

TB II: Trastorno Bipolar tipo 2

BD: Bipolar disorder

PCR: Proteína C Reactiva

IL 1,6: Interleuquinas 1 y 6

DM II: Diabetes Mellitus tipo 2

ASG: Antipsicóticos de Segunda Generación

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

APA: Antipsicóticos Atípicos

CI: Coeficiente Intelectual

ICF: Clasificación Internacional de Funcionamiento, Discapacidad y Salud

FAST: Functioning Assessment Short Test

GAF: Escala de Evaluación del Funcionamiento Global

YMRS: Escala de Clasificación de Manía de Young

HDRS: Escala de Clasificación de Depresión de Hamilton

fMRI: Imagen por Resonancia Magnética Funcional

TCS: Trastorno por consumo de sustancias

TBP: Trastorno Bipolar Psicótico

TBNP: Trastorno Bipolar no Psicótico

FE: Funciones Ejecutivas

TMT: Trail Making Test

NIMH: National Institute of Mental Health

SNB: Signos Neurológicos Blandos

HARS: Hamilton Anxiety Rating Scale

WCST: Wisconsin Card Sorting Test

ACT: Auditory Consonant Trigrams

EEGF: Escala de Evaluación Global del Funcionamiento

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Generalidades del Trastorno Bipolar

1.1.1. Concepto y clasificación

El trastorno bipolar (TB) es un trastorno afectivo crónico recurrente grave que ha sido clasificado como una de las 20 principales causas médicas de discapacidad según la OMS (1) y que se caracteriza por episodios cíclicos de manía / hipomanía y depresión, intercalados con períodos de remisión clínica o eutimia (2).

También conocido como trastorno o enfermedad maníaco-depresiva, se considera una enfermedad recidivante, aunque existe una creciente evidencia científica de que los síntomas en muchos pacientes son crónicos. El sello distintivo del TB son los episodios de manía o hipomanía, pero los síntomas depresivos son los que contribuyen en mayor medida a la discapacidad relacionada con la enfermedad (3).

En lo referente a la historia, los síntomas de melancolía y manía ya fueron descritos por médicos antiguos de la época greco-romana, y en ocasiones, juntos en la misma persona. Los primeros escritos que describen que ambos tipos de síntomas podían ser encontrados juntos datan de 1684 (Bonet) y 1759 (Piquer-Arrufat), siendo ampliado posteriormente en 1854 (Fairet y Baillarger).

Posteriormente, Kahlbaum y Hecker describieron la ciclotimia y Weigandt describió los síntomas melancólicos y maniacos en un mismo episodio (estados mixtos). Kraepeling incluyó a los trastornos afectivos recurrentes en un concepto amplio que denominó enfermedad maniaco-depresiva en 1895, gracias a las teorías de otros psiquiatras alemanes y franceses, en contraste con los trastornos psicóticos (*dementia praecox*), más tarde denominada esquizofrenia. Además, también detalló una depresión que se conoció como *melancolía involutiva*, que es lo que ahora conocemos como el trastorno del estado de ánimo que empieza a final de la edad adulta.

A mediados del siglo XX, los episodios depresivos recurrentes o unipolares fueron diferenciados de los episodios maníacos (TB I). Un síndrome denominado TB II, que incluye depresiones recurrentes y episodios de hipomanía, se añadió en los años 70.

Finalmente, el TB se incluyó en la nosología internacional del DSM III en 1980 y, desde entonces, el concepto se ha ido ampliando incluyendo fluctuaciones del ánimo más leves (ciclotimia) y depresiones recurrentes con síntomas hipomaniacos menores (espectro bipolar) (4).

En cuanto a su clasificación, se diferencian cuatro variantes: trastorno bipolar tipo I (TB I), trastorno bipolar tipo II (TB II), trastorno ciclotímico y trastorno bipolar debido al consumo de sustancias/medicamentos o a otra afección médica.

En referencia al TB I, la base para su diagnóstico es la historia de un episodio maníaco o maníaco-depresivo (mixto). El TB I se subdivide de varias formas: por tipo de episodio activo (manía, hipomanía, depresivo o mixto), por la gravedad y el estado de remisión (trastorno leve, moderado, grave no psicótico, grave con características psicóticas, remisión parcial o remisión completa) y dependiendo si el progreso reciente se caracteriza por una rápida sucesión de ciclos (al menos cuatro en 12 meses).

Estado de ánimo Bipolar I

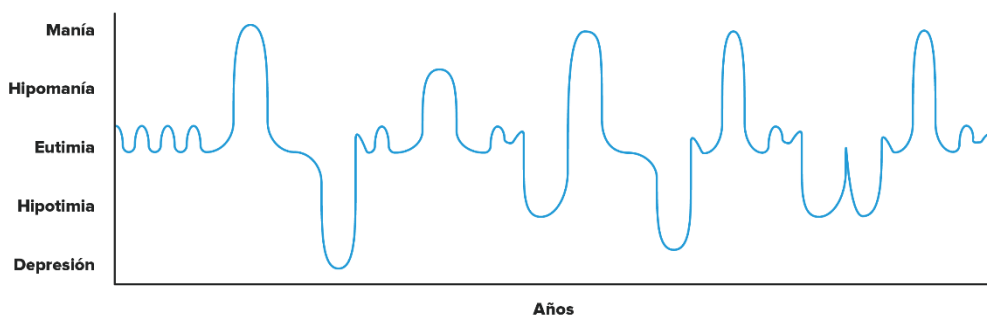


Figura 1: Fases trastorno bipolar tipo 1. Fuente: (5).

Por otro lado, el TB II se caracteriza por un historial de episodios hipomaníacos y de depresión mayor. En cuanto a criterios sintomáticos, la hipomanía y la manía comparten los mismos, salvo que esta última requiere una duración mínima del episodio de 4 días. La principal diferencia entre ambas es la intensidad del trastorno asociado al síndrome.

Estado de ánimo Bipolar II

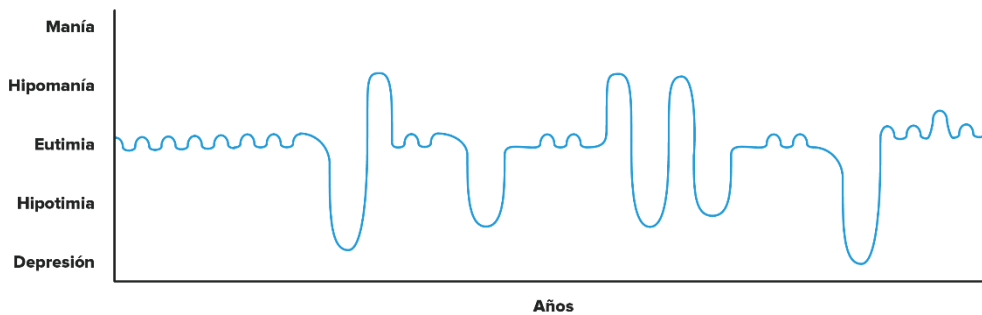


Figura 2: Fases trastorno bipolar tipo 2. Fuente: (5).

El trastorno ciclotímico es una alteración del estado de ánimo crónica y leve que incluye numerosos episodios depresivos e hipomaníacos con una duración mínima de 2 años. Es el equivalente bipolar del trastorno distímico.

Estado de ánimo Ciclotomía

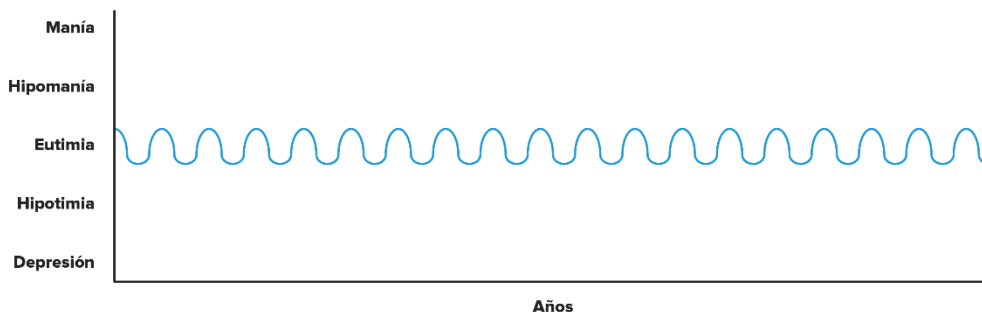


Figura 3: Fases ciclotimia. Fuente: (5).

El diagnóstico del trastorno bipolar debido a otra afección médica se realiza cuando existe evidencia de que un trastorno grave del estado de ánimo es el resultado directo de una afección médica general (p. ej., tumor cerebral).

Por otra parte, el trastorno bipolar inducido por sustancias/medicamentos se diagnostica cuando la intoxicación por una sustancia, su abstinencia o la ingesta de un fármaco son la causa de la alteración en el estado de ánimo (6).

Finalmente, cabe destacar que, dentro de cualquiera de estos tipos de TB, el paciente puede encontrarse en estado llamado eutimia. La fase eutímica en el TB se define como un estado de ánimo normal, lo que implica la ausencia de un estado de ánimo deprimido o elevado. Los síntomas en la fase eutímica no están completamente ausentes, pero están lo suficientemente moderados como para que el estado de ánimo y la actividad normal no se vean afectados en gran medida (7).

1.1.2. Curso clínico

Las dos características básicas que se pueden encontrar en un paciente con trastorno del estado de ánimo son la manía y la depresión. En el caso de los episodios depresivos, estos se pueden encontrar tanto en el TB como en el trastorno de depresión mayor, y estos son a simple vista indistinguibles. Solo una situación en la que se contara con la historia clínica del paciente, sus antecedentes clínicos y familiares y su evolución, podrían ayudar a discernir el trasfondo de este episodio (8).

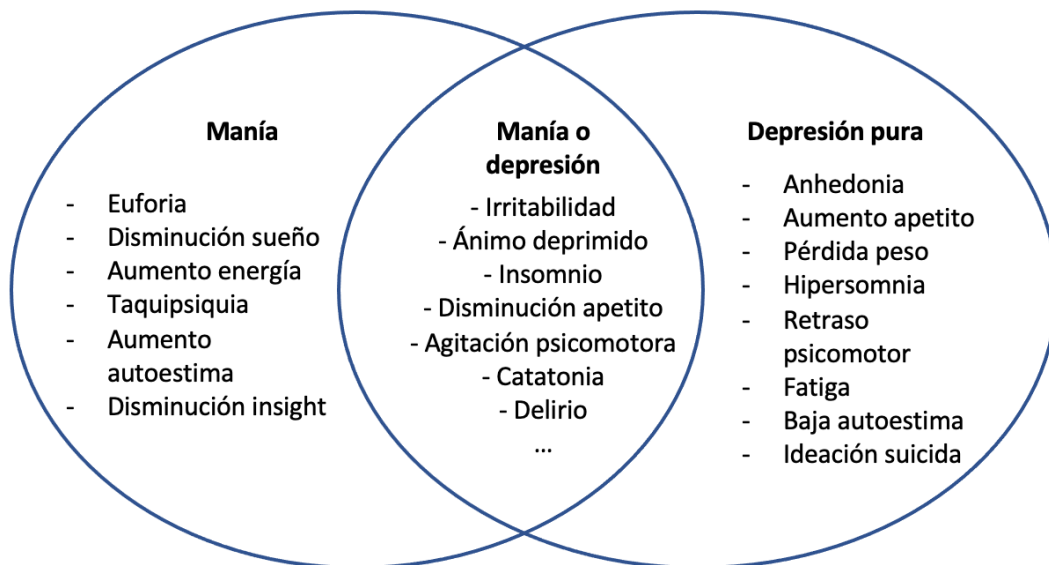


Figura 4: Síntomas maníacos y depresivos en el trastorno bipolar. Fuente: (8).

- **Episodios depresivos**

Los síntomas característicos de la depresión son la pérdida de placer o interés por las cosas y un bajo estado de ánimo. Además, el paciente no contempla su situación como una mera emoción normal de tristeza o duelo, sino que refiere sentirse sin esperanzas, con un dolor emocional que les causa angustia y que muchas veces no pueden mejorar ya que son incapaces de llorar para aliviarlo. De los pacientes con episodios depresivos, casi dos tercios piensan en el suicidio, y entre un 10-15% finalmente lo llevan a cabo.

Como normal general, en un 97%, los pacientes que tienen un trastorno depresivo son conscientes de ello y refieren una disminución de la energía, dificultades en la concentración, problemas laborales o escolares y una menor motivación en general. Pero, existe un porcentaje, aunque mucho más bajo, de individuos que no reconocen tener un problema de estado de ánimo y simplemente se muestran retraídos con su entorno social y dejan de mostrar interés por las cosas (6).

De los pacientes que si refieren síntomas, alrededor de un 80% manifiestan problemas de sueño, con insomnio terminal y muchos despertares a lo largo de la noche. Otros muchos se aquejan de falta de apetito, con consiguiente pérdida de peso y, por otro lado, otro grupo puede presentar la situación contraria, es decir, aumento del apetito con aumento de peso, a este grupo se les incluye en los denominados ``portadores de síntomas atípicos``.

Otro síntoma típico de la depresión y que afecta a alrededor de un 90% de los pacientes es la ansiedad. Esta, incluyendo los ataques de pánico, junto al consumo exacerbado de alcohol y los síntomas somáticos, con frecuencia complican el tratamiento de la enfermedad. Asimismo, estos pacientes en un 50% refieren que tienen variación de la sintomatología a lo largo del día, con un aumento de esta por la mañana y una disminución al caer la noche (8).

- **Episodios de manía**

Sus características principales son un estado de ánimo irritable, elevado o expandido. Es un estado eufórico que evoluciona frecuentemente a la irritabilidad, exacerbada sobretodo si fracasan los ambiciosos planes que manifiesta el paciente.

Los pacientes que sufren episodios de manía son mucho más proclives al consumo de alcohol, al juego patológico, a vestirse con ropas y joyas extravagantes, así como una carente atención por los detalles, debido a la naturaleza desinhibida del episodio.

Estos individuos frecuentemente actúan de forma impulsiva, con gran preocupación por ideas políticas, sexuales o religiosas y pueden finalmente evolucionar a la obsesión por ideas delirantes complejas (6).

1.1.3. Etiología y epidemiología

El TB es una enfermedad de múltiples componentes que implica episodios de severa perturbación del estado de ánimo, déficits neuropsicológicos, cambios fisiológicos e inmunológicos y alteraciones en el funcionamiento (9). Es una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo (8) y se asocia con altas cifras de muerte prematura tanto por suicidio como por sus propias comorbilidades médicas (11, 12).

La etiología del TB todavía no se comprende bien y la investigación acerca de esta enfermedad se queda por detrás de otras como puede ser la psicosis. Sin embargo, durante la última década se ha observado una creciente evidencia sobre la genética del trastorno, las vías de desarrollo subyacentes, los riesgos y factores de vulnerabilidad, las interacciones gen-ambiente y las supuestas características del pródromo bipolar (13).

Los trastornos del estado de ánimo son muy frecuentes. Los estudios epidemiológicos han sugerido una prevalencia de por vida de alrededor del 1% para el TB I en la población general (14, 15). Una gran encuesta transversal de 11 países halló que la prevalencia general de los trastornos del espectro bipolar a lo largo de la vida fue del 2,4%, con una prevalencia del 0,6% para la TB I y del 0,4% para la TB II (16). Aunque los hallazgos variaron entre diferentes países, esto sugirió una menor prevalencia de TB I y TB II que en estudios anteriores, mientras que se encontró que la prevalencia de TB I en Estados Unidos era del 1%, un poco más alta que en otros países. No está claro si las diferencias se debieron a criterios de diagnóstico más estrictos utilizados en este estudio, o diferencias verdaderas en las tasas de trastorno bipolar entre países y grupos étnicos (13).

La razón de las variaciones internacionales en la prevalencia del TB no está del todo clara, y la etnia, (17) los factores culturales (18) y las variaciones en los criterios de diagnóstico y la metodología (19) del estudio pueden tener cada una un gran impacto en el resultado.

Una revisión sistemática no encontró evidencia clara en cuanto a disparidad entre los grupos étnicos y sugirió que las diferencias de los estudios individuales pueden estar relacionadas con factores culturales, la migración y tasas más altas de diagnósticos erróneos de grupos étnicos negros con esquizofrenia en lugar de trastorno bipolar.

Con respecto al sexo, varios estudios advirtieron una distribución equitativa en el TB (17), mientras que otros han identificado una mayor prevalencia de episodios maníacos y TB I en hombres y tasas más altas de TB II en mujeres. En general, la evidencia no es lo suficientemente sólida como para desviarse de la opinión de que el TB parece tener una distribución aproximada entre sexos y etnias.

En cuanto a la edad, la media de aparición del TB se presenta a principios de los veinte, aunque los hallazgos varían entre los 20 y los 30 años (15). Se ha sugerido una distribución bimodal de la incidencia del TB (20), con el apoyo de un gran estudio de cohorte basado en la población, que encontró dos picos de edad de inicio entre los 15-24 años y los 45-54 años (21).

Sin embargo, las estimaciones de la edad de inicio son muy difíciles de definir con precisión para el TB, dados los largos períodos de enfermedad no tratada, cuando los síntomas pueden ser incipientes o aparentes sin que las personas accedan a los servicios, lo que a menudo se utiliza como medida de inicio en muchos estudios (22).

Además, parece haber diferencias en la presentación y el curso clínico del TB según la edad de aparición, con tasas más altas de comorbilidades psiquiátricas y médicas, como tendencias suicidas y enfermedad vascular, en la manía de aparición más tardía (23).

Algunos estudios han ahondado en las tasas de TB de acuerdo con variables sociodemográficas, pero generalmente con hallazgos inconsistentes. A pesar de ello, existe alguna evidencia de tasas más elevadas de TB en poblaciones con bajos ingresos, desempleados y no casados (17), aunque no se

puede descartar la alteración social causada por enfermedades mentales graves que pueden dar lugar a tales asociaciones (14).

Por el contrario, un hallazgo interesante entre varios estudios fue que el nivel socioeconómico y ocupacional más altos, así como la creatividad (24, 25) se asociaron con un mayor riesgo de TB (26), en contraste con la depresión unipolar y la esquizofrenia.

También hay evidencia emergente de una asociación entre entornos urbanos y mayores tasas de trastorno bipolar. Si bien la evidencia es más clara en la esquizofrenia, con múltiples explicaciones ofrecidas (27), existe una razón para la asociación entre la residencia en áreas urbanas y la incidencia del TB psicótico, pero no la hay para el TB sin psicosis (28). Esto puede sugerir que la residencia urbana es un factor de riesgo más diagnóstico de enfermedad psicótica que de TB.

Referente a las causas del TB, estudios con gemelos han mostrado una tasa de heredabilidad de entre el 60-80% (29, 30) con una concordancia en gemelos homocigóticos del 40-45% y del 4-65% en gemelos dicigóticos (31). El TB es una enfermedad que genéticamente está correlacionada con la esquizofrenia y con el trastorno depresivo mayor (32). Asimismo, estudios genéticos han identificado *loci* asociados con el TB que contienen genes que codifican canales iónicos, como por ejemplo CACNA1C y SCN2A, proteínas involucradas en las señales de transducción, como el DGKH, transportadores de neurotransmisores (GRIN2A), y otros.

No obstante, la base genética no está validada y, por tanto, no existen tests genéticos recomendados para el diagnóstico de esta enfermedad (33).

Hay evidencias que sugieren que alteraciones en los mecanismos inflamatorios pueden contribuir a la patogénesis del TB (34), por ejemplo, alteraciones en proteínas inmunes periféricas y centrales (PCR e IL-1,6) (35). La activación del sistema inflamatorio en el TB se relaciona en parte al tipo de vida y a factores ambientales que son más frecuentes en pacientes con TB que

en la población en general (consumo de tabaco, dieta pobre, inactividad física y traumas) (36, 37). De cualquier modo, el rol preciso de estos sistemas en el TB no se conoce del todo.

Por otra parte, otras líneas de investigación sugieren alteraciones en la señalización y función de la insulina como responsables de una parte de la patogénesis de TB en algunos casos; esto viene sugerido por las altas tasas de prevalencia de la DM 2 y un riesgo alto de Alzheimer en el TB (38-41).

No obstante, interpretar estos datos es difícil dada la mayor exposición de estos pacientes a fármacos psicoactivos y aumento de peso debido a estilos de vida poco saludables (42-44).

Los episodios traumáticos también se han involucrado en la patogenia del TB, con un estudio que encontró que el 50% de los pacientes con TB habían presentado algún tipo de experiencia traumática en la infancia (45).

También se ha demostrado que una historia de maltrato durante la infancia se ha asociado a síntomas depresivos más severos, mayores tasas de suicidio y una presentación más compleja de la enfermedad, con presencia de ciclos rápidos, mayores tasas de comorbilidad y reducción de la respuesta a los tratamientos (46-49).

1.1.4. Diagnóstico

Criterios DSM 5 para el diagnóstico del trastorno bipolar tipo I:

1. Un periodo de estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable y un aumento anormal o persistente de la energía, que dura como mínimo una semana y esta presente la mayor parte del día, casi todos los días (o cualquier duración si se necesita hospitalización)
2. Durante este periodo se requieren 3 o más de los siguientes síntomas o 4 si el estado de ánimo es solamente irritable. Estos síntomas deben de producir un cambio notorio en el comportamiento habitual del paciente:
 - A. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza
 - B. Disminución de la necesidad de dormir
 - C. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación
 - D. Fuga de ideas o sensación de que los pensamientos van a gran velocidad
 - E. Facilidad de distracción
 - F. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo, en la escuela o sexual) o agitación psicomotora
 - G. Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas (compras desenfrenadas, juergas...)
3. La alteración del estado de ánimo es lo suficientemente grave para causar un deterioro importante en el funcionamiento social o laboral
4. El episodio no se puede atribuir a los efectos de una sustancia o una enfermedad médica

Criterios DSM 5 para el diagnóstico del trastorno bipolar tipo II:

1. Un periodo bien definido de estado animo anormal o persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal o persistente de la energía, que dura como mínimo 4 días consecutivos y esta presente la mayor parte del día, casi todos los días
2. Durante este periodo se requieren 3 o más de los siguientes síntomas o 4 si el estado de animo es solamente irritable, representan un cambio notorio del comportamiento habitual y han estado persistentes en un grado significativo
 - A. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza
 - B. Disminución de la necesidad de dormir
 - C. Más hablador de lo habitual
 - D. Fuga de ideas
 - E. Facilidad de distracción
 - F. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo, en la escuela o sexual)
 - G. Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas (compras desenfrenadas, juergas...)
3. El episodio se asocia a un cambio inequívoco del funcionamiento que no es característico del individuo cuando no presenta síntomas
4. La alteración del estado de ánimo y el cambio en el funcionamiento son observables por parte de otras personas
5. El episodio no es suficientemente grave para causar una alteración grave del funcionamiento social o laboral, o necesitar hospitalización. Si existen características psicóticas el episodio es, por definición maniaco.
6. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia, un medicamento u otro tratamiento.

Criterios DSM 5 para el diagnóstico de episodio depresivo mayor:

1. 5 o más de los siguientes síntomas han estado presentes durante el mismo periodo de 2 semanas y representan un cambio del funcionamiento anterior; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o placer.
 - A. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva o de la observación de otras personas
 - B. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días
 - C. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso
 - D. Insomnio o hipersomnia casi todos los días
 - E. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días
 - F. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días
 - G. Sentimientos de inutilidad o de culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante), casi todos los días.
 - H. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o de tomar decisiones, casi todos los días
 - I. Pensamiento de muerte recurrentes (no solo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo
2. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento
3. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o una afección médica

1.1.5. Tratamiento

Las manifestaciones clínicas de TB son muchas, complejas y pueden cambiar notablemente con el tiempo, haciendo el tratamiento de su clínica bastante desafiante. Sin embargo, el número de intervenciones farmacológicas disponibles para tratar el TB ha aumentado durante la última década, con el uso cada vez mayor de anticonvulsivantes y antipsicóticos. Muchos de estos abordajes siguen siendo investigados activamente hoy en día, sobretodo en lo referente al tratamiento de la enfermedad en fase de mantenimiento (3).

De este modo, se pueden diferenciar las estrategias de tratamiento de la enfermedad según la fase en la que se encuentre el paciente: manía, depresión, estados mixtos y fase de mantenimiento.

En cuanto a la fase de manía, al igual que con cualquier episodio agudo, el primer elemento del tratamiento es garantizar la seguridad del paciente y de quienes lo rodean, ya que un episodio maníaco agudo puede representar una emergencia médica que a menudo puede resultar en la hospitalización psiquiátrica para proteger al propio paciente, a veces mediante la intervención de los organismos encargados de hacer cumplir la ley para hacer frente a actos potencialmente peligrosos (51).

Una vez garantizada la seguridad del paciente y su entorno, se debe excluir la presencia de factores precipitantes del cuadro, como podría ser el consumo de drogas, y, asimismo, suspender el tratamiento antidepresivo si lo hubiese, ya que este puede precipitar o exacerbar la manía.

Hoy en día, se han establecido una serie de fármacos que pueden ser de utilidad como tratamiento de primera línea de la manía, entre ellos el litio, el Valproato y los antipsicóticos de segunda generación (ASG).

La utilización de estos fármacos en monoterapia o en combinación depende en principio de la gravedad de la enfermedad. Algunos metaanálisis reflejan un

moderado beneficio a favor de la terapia combinada, de todos modos, los eventos adversos que estos pueden generar deben sopesarse (52).

Por lo general, se prioriza el uso de fármacos en monoterapia en pacientes menos enfermos, y la combinación de fármacos en los más enfermos (p. ej., pacientes hospitalizados).

Asimismo, algunos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) proponen el uso de benzodiazepinas como tratamiento adyuvante del cuadro, disminuyendo la agitación y favoreciendo el sueño (3).

Cabe destacar también que, a pesar de la utilización de estos tratamientos modernos, la recuperación clínica de un episodio de manía no es inmediata y a menudo requiere de muchas semanas (53). Debido a esto, muchos estudios de eficacia de tratamiento se basan en la reducción de los síntomas a corto plazo, prestando poca atención a la remisión clínica completa y sin contemplar la recuperación funcional (54).

Por otra parte, los estados depresivos son el principal contribuyente a la carga total de enfermedad en el TB (4, 55). Los componentes depresivos de la enfermedad no solo están relacionados con un gran número de pacientes resistentes al tratamiento, sino también con altas tasas de discapacidad, suicidio temprano y elevada mortalidad por otras afecciones médicas (56, 57).

A pesar de la alta prevalencia y la gran importancia de la depresión en el TB se ha demostrado que pocos tratamientos son consistentemente efectivos en los episodios agudos, y la protección a largo plazo contra las recurrencias aún no ha sido correctamente evaluada (58).

Aun así, se ha demostrado que varias estrategias desarrolladas en ECA pueden ser eficaces en el tratamiento de la depresión en el TB, entre ellos el litio, el Valproato y la Carbamazepina. Algunos ASG como la Quetiapina y la Olanzapina (en combinación con fluoxetina) y la Lurasidona fueron también más efectivos que el placebo (59).

En cuanto a los antidepresivos, no está totalmente demostrado, pero parece que pueden aumentar el riesgo de transición directa a la manía (viraje). Si bien este riesgo no es más elevado que el del uso de un placebo en combinación con un estabilizador del ánimo habitual. No obstante, investigaciones recientes reconocen que algunos pacientes con TB pueden beneficiarse de uso de antidepresivos en combinación con estabilizadores del estado de ánimo (3).

En definitiva, los antidepresivos pueden beneficiar a algunos pacientes de forma individual, aunque no beneficiarán a los pacientes con TB en su conjunto.

Por otra parte, el abordaje de los estados de ánimo mixtos es similar al de los episodios maníacos, siendo de utilidad los antipsicóticos atípicos (APA) y el litio relativamente eficaz, aunque menos que los episodios de manía eufórica (52).

Finalmente, el último abordaje terapéutico a tener en cuenta es el de los pacientes con TB en fase de mantenimiento.

Uno de los objetivos del tratamiento en esta fase es el de la prevención de las recaídas, y, para esto, muchos estudios han demostrado la eficacia de fármacos como el litio y el Valproato (60). La Lamotrigina también se ha visto eficaz en el tratamiento de la recaída maniaca según varios ECA (61). Y, asimismo, también se ha probado que varios ASG reducen también la probabilidad de recaída de alteraciones del estado de ánimo.

No obstante, y pese a todos estos posibles abordajes terapéuticos, las recaídas en pacientes con TB siguen siendo muy frecuentes, siendo uno de los principales factores de riesgo los síntomas remanentes de alteraciones en el estado de ánimo (3).

Dejando a un lado los tratamientos farmacológicos, otra opción válida para estos pacientes es el tratamiento psicosocial, el cual se puede aplicar tanto en combinación con los fármacos anteriormente mencionados como por sí sola, ya que ambas medidas son eficaces por separado, al menos en pacientes con episodios más leves.

Sobre esto, se han estudiado 3 tipos de psicoterapia a corto plazo: la terapia interpersonal, la terapia conductual y la psicoterapia cognitiva

- **Terapia interpersonal:** Gerald Klerman. Centrada en uno o dos problemas de la situación actual del paciente. Programa de 12-16 sesiones semanales con una perspectiva de tratamiento activo. Se abordan situaciones como la sensación de inseguridad con uno mismo, las dificultades sociales, la distorsión de pensamiento...
- **Terapia conductual:** Albert Ellis. Se abordan los patrones conductuales de inadaptación que provocan una retroalimentación negativa y el rechazo en las relaciones sociales. Se busca el refuerzo positivo.
- **Terapia cognitiva:** Aaron Beck. Se dirige a las distorsiones cognitivas presentes sobretodo en la depresión mayor. El objetivo es aliviar los episodios de depresión, evitar las recurrencias, ayudar a los pacientes a identificar el problema y proporcionarle alternativas para solucionar los mismos.

Datos recientes sobre el análisis de estas terapias como tratamiento, sobretodo de los episodios depresivos, muestran resultados alentadores y, según el Programa Conjunto de investigación sobre el Tratamiento de la Depresión del National Institute of Mental Health (NIMH), se pudieron obtener una serie de factores predictivos de respuesta a estos tratamientos.

Por un lado, una baja disfunción social parece ser indicativa de una buena respuesta a la terapia interpersonal. Una baja disfunción en la cognición mostró una buena respuesta a la terapia cognitivo-conductual. Una disfunción en el ámbito laboral alta mostró buenos resultados con el uso de tratamiento farmacológico y, asimismo, la depresión grave parece ser un buen indicativo de respuesta a la combinación de terapia farmacológica junto con la terapia interpersonal (10).

En conclusión, los últimos años han aportado avances significativos en cuanto al tratamiento de la manía, depresión y la reducción a largo plazo del riesgo de recaída en pacientes con TB. A pesar de ello, sigue habiendo campos en los que se necesita de una investigación más exhaustiva, como es el caso de la distimia, los ciclos rápidos, el deterioro cognitivo y disfunción general, el abuso de sustancias y los síndromes de ansiedad, entre otros (4).

1.2. Evidencias de deterioro cognitivo en el trastorno bipolar

Actualmente, la investigación sobre el deterioro neurocognitivo, sus causas y consecuencias, así como el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el manejo o incluso la prevención de este tipo de déficits, es una de las áreas de investigación más candentes en el TB (62).

En solo unos pocos años, el deterioro cognitivo ha pasado de ser un tema pasado por alto a tener un papel esencial en la fisiopatología y la conceptualización clínica del TB.

Hoy en día, se conoce que el TB se asocia estrechamente con un deterioro cognitivo significativo. Pero también es importante señalar que el deterioro cognitivo en el TB se relaciona, a su vez, de forma significativa con el deterioro funcional.

Sin embargo, existe una heterogeneidad fundamental en el funcionamiento cognitivo del TB, existiendo muchos pacientes sin evidencia alguna de deterioro cognitivo y otros cuyo deterioro es similar al de pacientes con esquizofrenia (63).

Años atrás, los deterioros cognitivos presentes en el TB se consideraban infrecuentes y limitados a los episodios afectivos. Durante los episodios agudos de las fases maníaca y depresiva en el TB, los pacientes muestran disfunción en varios dominios cognitivos, como la atención, el funcionamiento ejecutivo, el aprendizaje, la memoria, la velocidad mental y psicomotora, entre otros.

1.2.1. Funciones cognitivas afectadas en el TB

- **Función neurocognitiva general y coeficiente intelectual**

La literatura actual sugiere que tanto los pacientes con TB como sus familiares tienen un coeficiente y un funcionamiento intelectuales superiores a la media, o al menos tienen una inteligencia similar a los pacientes control sanos (62).

Sin embargo, otros estudios también sugieren que existe una reducción global moderada en comparación con su estado premórbido en su funcionamiento neurocognitivo, como se refleja en las puntuaciones de su coeficiente intelectual y su desempeño en las baterías neuropsicológicas, independientemente de la fase de la enfermedad.



Fuente: elaboración propia

Según un metaanálisis, los pacientes con TB muestran un mayor CI verbal en comparación con las puntuaciones del CI de rendimiento. Esta discrepancia entre CI verbal y de rendimiento podría reflejar un efecto específico del TB en la inteligencia fluida (capacidad de pensar lógicamente y solucionar problemas en situaciones nuevas, independientemente de los conocimientos adquiridos) y en la inteligencia cristalizada (habilidad para usar conocimientos, habilidades y experiencia; recae en la memoria a largo plazo).

Cuando se tienen en consideración todas las fases de la enfermedad, los tamaños de efecto relativos a la reducción del CI varían entre 0.36 y 0.70. Los tamaños de efecto para el CI de rendimiento varían entre 0.16 y 0.50. Pero en cuanto a los pacientes en fase de remisión, los resultados planteados por algunos metaanálisis son inconclusos (63).

- **Velocidad cognitiva y psicomotora**

La velocidad cognitiva y la activación psicomotora son dos conceptos que se superponen e incluyen el tiempo de reacción, la velocidad cognitiva y motora y la destreza manual, sin embargo, claramente no son idénticos. Además, la mayoría de las herramientas neuropsicológicas utilizadas para evaluar la velocidad psicomotora y mental también evalúan otras funciones neurocognitivas, y esto es, al menos en parte, es consecuencia de influencias metodológicas, ya que para medir la velocidad es necesario iniciar un proceso cuya velocidad se va a medir (64).

Actualmente se ha visto que el tiempo de reacción en pacientes bipolares depresivos es prolongado y se asocia con la carga de enfermedad y, especialmente, con antecedentes de depresión, pero no está relacionado con la medicación.

Este déficit podría estar presente ya durante las primeras etapas del TB. Además, estudios individuales sugirieron que la magnitud del deterioro de la velocidad mental en pacientes con TB corresponde a un tamaño del efecto de 0,82-1,08 (65).

- **Aprendizaje y memoria**

El aprendizaje se refiere a la capacidad de adquirir y almacenar nueva información. La memoria es el proceso mental que permite a las personas recuperar nueva información en un momento posterior. El aprendizaje y la memoria implican una serie de procesos que incluyen la atención y la concentración, la codificación y la asignación de esfuerzos. Ambos procesos son distintos entre sí, pero están fuertemente interrelacionados.

Además, hay diferentes estrategias y procesos involucrados, dependiendo de si se desea un efecto a corto o largo plazo y también dependiendo de la calidad y naturaleza de la información y el marco en el que se presenta.

Debido al hecho de que gran parte de la investigación sobre la memoria se centra en la depresión y no distingue entre depresión unipolar y bipolar, los resultados y las conclusiones de estos estudios deben estudiarse con cautela, ya que no se sabe si se aplican específicamente al TB, y hasta donde se extienden (64).

Se han informado deficiencias en todas las facetas de la memoria en pacientes con TB. Asimismo, se ha sugerido que la mayoría de las alteraciones de la memoria se deben a la presencia de variables de confusión, excepto quizás la memoria verbal (66). Lo mismo ocurre con respecto a la mayoría de los aspectos del aprendizaje.

Según algunos metaanálisis, cuando se tienen en cuenta todas las fases de la enfermedad, la magnitud del tamaño del efecto es de 0,60 para la memoria de trabajo, 0,43 para la memoria verbal inmediata y 0,34 para la tardía, 0,26 para la memoria visual inmediata y 0,51 para la tardía (67).

- **Atención**

La atención es un concepto que engloba una serie de procesos que trabajan en conjunto, se influyen o se requieren entre sí. Estos procesos son: memoria de trabajo (capacidad de mantener un número limitado de objetos mentales en la conciencia durante un tiempo limitado), vigilancia (capacidad de identificar un objetivo específico entre muchos otros estímulos), evasión de distracciones o interferencias y la capacidad de segmentar o cambiar rápidamente la atención.

Existen múltiples pruebas, y cada una de ellas evalúa uno de los procesos mencionados anteriormente. Por ejemplo, la prueba *Continuous Performance Test* evalúa la vigilancia, mientras que la prueba *Span Tasks* evalúa la memoria de trabajo. Sin embargo, todas estas pruebas, excepto por el aspecto específico de la atención que evalúan, también están influenciadas por otros procesos que también intervienen en la atención (64).

Este deterioro se ha demostrado estar presente ya durante las primeras etapas del TB, con un tamaño de efecto calculado que varía entre 0.41 y 0.90 dependiendo del subdominio evaluado (68).

- **Habilidades verbales**

La evaluación de las habilidades verbales incluye mayoritariamente la evaluación de la fluidez verbal. Aunque algunos estudios han mostrado que las habilidades verbales se encuentran deterioradas durante todas las fases del TB, los pacientes con TB psicótico demuestran un peor desempeño con un mayor tamaño del efecto (0.68-1.73). En general, cuando se toman en consideración todas las fases de la enfermedad, surge un tamaño del efecto igual a 0,63. Tanto la fluidez de categorías como la fluidez semántica se ven afectadas durante el estado maníaco/mixto agudo (67).

- **Habilidades visuoespaciales**

Tanto los pacientes con TB como sus familiares no afectados muestran deterioro en las habilidades visuoespaciales/constructivas, en el aprendizaje y la memoria visual (69).

- **Funciones ejecutivas**

De todas las áreas neuropsicológicas estudiadas para entender los distintos déficits cognitivos presentes en el TB, quizás ninguna ha recibido más atención que la función ejecutiva (FE).

Esta función está relacionada con tres habilidades centrales: 1) inhibición, la capacidad de suprimir información irrelevante en la memoria de trabajo para lograr un objetivo establecido, 2) memoria de trabajo, la capacidad de retener y manipular información en la mente y 3) flexibilidad cognitiva, la capacidad de cambiar estrategias en respuesta a la retroalimentación. Estando implicada la atención en estos tres aspectos de la función ejecutiva.

Existen algunas pruebas para medir las múltiples facetas de las funciones ejecutivas; por ejemplo, la prueba *Trail Making B*, la cual evalúa memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva.

Generalmente se aprecia un deterioro severo en las funciones ejecutivas, excepto el razonamiento, durante todas las fases del TB y podría ser particularmente severo en relación con el control inhibitorio (70).

Algunos metaanálisis sugieren que, teniendo en cuenta todas las fases de la enfermedad, el tamaño de efecto de este deterioro varía entre 0.34-0.99 dependiendo de la función cognitiva a evaluar y de la fase de la enfermedad (67).

- **Cognición social**

El término cognición social constituye un dominio psicológico con varias dimensiones. Se refiere no solo a la capacidad de la persona de asumir que otras personas tienen mentes similares a la suya y de interpretarlas, sino también de comprender y predecir las emociones, deseos, intenciones, conductas y discurso de los demás (incluyendo elementos no verbales).

La cognición social da forma a la comunicación y a la interacción con los demás y, de esta manera, permite la adaptación social. Implica un conjunto complejo de procesos que incluyen la representación de estados somáticos internos, el conocimiento sobre uno mismo, la percepción de los demás y las motivaciones interpersonales.

Las pruebas que se utilizan para evaluar estos dominios son tanto verbales (escenarios) como no verbales (imágenes). Exigen al sujeto identificar y comprender la situación, los roles y las interacciones y hacer una planificación adecuada (64).

A día de hoy, datos empíricos han confirmado la universalidad de las emociones faciales. Esto significa que la capacidad específica para procesar e

identificar emociones faciales es una característica sustancial de la comunicación humana y la interacción social, que depende de la cultura.

En general, la literatura apoya la presencia de un fuerte déficit en la cognición social en pacientes con TB. Que, además, parece estar restringido a las fases agudas de la enfermedad.

No hay datos concluyentes sobre el reconocimiento de emociones en pacientes con TB, y hay poca o ninguna diferencia entre pacientes con TB y pacientes control en el componente de toma de decisiones emocionales.

En cuanto al tamaño de efecto, este varía entre 0.75-0.86 para la cognición social en general, mientras que para el procesamiento de emociones sería 0.35 (71).

1.3. Deterioro funcional en el trastorno bipolar

A pesar de la importancia del funcionamiento psicosocial en el TB no existe un claro consenso en cuanto a su definición. Los expertos destacaron la definición proporcionada por la Clasificación Internacional de Funcionamiento, Discapacidad y Salud (ICF) en la que el funcionamiento comprende 3 componentes diferentes: estructuras y funciones corporales; actividades y participación; y factores ambientales personales. Además, los autores de estas guías subrayaron que este constructo era complejo de medir y que, además del ICF, la escala *Functioning Assessment Short Test* (FAST) también podría constituir un buen enfoque para medir el funcionamiento.

Antes de estas pautas, hubo otros intentos de definir el funcionamiento psicosocial. Por ejemplo, ya en 2000 algunos estudios sugirieron que la evaluación del funcionamiento psicosocial debería involucrar diferentes dominios conductuales, como la capacidad de los individuos para funcionar social u ocupacionalmente, vivir de forma independiente y participar en una vida

romántica, con recuperación funcional típicamente definida como la restauración del funcionamiento normal de los roles en los dominios estudiados.

Esta definición representó un gran avance en el campo porque en ese momento el funcionamiento psicosocial se medía por medio de la Escala de Evaluación del Funcionamiento Global (GAF), avalada por varias ediciones consecutivas del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) (72).

Según algunos estudios, el TB es la sexta causa principal de discapacidad en todo el mundo. Es una enfermedad que provoca graves problemas tanto de conducta como en las relaciones sociales y familiares, siendo estas más limitadas y restringidas que las de las personas sanas. Esta discapacidad psicosocial resultante del TB es extensa y abarca múltiples dominios, que incluyen el trabajo, las interacciones sociales, la vida independiente en la comunidad y las relaciones familiares. También se ha visto relacionado con un mayor comportamiento suicida, mayor uso y costes de la atención médica, mayor desempleo, mayor dependencia de la asistencia pública, menores ingresos anuales, mayor ausentismo laboral debido a enfermedad, menor productividad laboral, peor funcionamiento general, menor calidad de vida y menor esperanza de vida (73).

Tal y como indican algunas revisiones, entre el 30% y el 60% de los pacientes con TB cuentan con un marcado deterioro social, incluyendo también el ámbito laboral, tuvieran o no síntomas entre episodios. Los factores que contribuyen al deterioro psicosocial en el TB pueden estar interrelacionados, y, entre ellos se encuentran los episodios de depresión o los síntomas depresivos subsindrómicos. Estos se han asociado significativamente con el deterioro de la vida laboral, familiar y social. Por el contrario, los cambios de gravedad de los episodios de manía o la hipomanía no se han asociado consistentemente con variaciones en el funcionamiento social.

Por otro lado, otros estudios han concluido que no son solo los síntomas de estado de ánimo los que conllevan a un deterioro funcional en los pacientes con

TB, sino que existen otros factores como la gravedad de la enfermedad, la genética, el estrés, la ansiedad, el abuso de sustancias y el deterioro cognitivo, que también influyen en ello (74).

Así pues, más allá de los síntomas psiquiátricos, otras fuentes de estrés podrían contribuir a una menor calidad de vida y funcionamiento. Una construcción compleja que podría explicar estos déficits es la desventaja social. La desventaja social es una medida compuesta por el nivel educativo, la situación laboral, el nivel de ingresos y el prestigio ocupacional. El TB se asocia con mayores tasas de desempleo y discapacidad, y una mayor desventaja social se ha asociado con mayores niveles de estrés, mayor mortalidad y menor acceso a la atención médica (75).

A pesar de esto, los esfuerzos actuales para mejorar el funcionamiento general en el TB se centran en intervenciones farmacológicas y conductuales que disminuyen los síntomas del estado de ánimo, atenúan la ansiedad, reducen el consumo de sustancias y aumentan el funcionamiento cognitivo. Mientras que este enfoque aborda el aspecto neuropsicológico de la discapacidad funcional en el TB, ignora en gran medida sus componentes sociales.

La discapacidad es inherentemente contextual y siempre se define por la interacción entre la persona y el entorno. En otras palabras, el funcionamiento psicosocial varía con las habilidades de la persona, pero también con las características particulares del entorno social de la persona y del ambiente. En teoría, los cambios en cualquier sociedad dada pueden cambiar la variabilidad funcional entre sus miembros y, por lo tanto, conllevan el potencial de disminuir el número de personas que experimentan formas graves de discapacidad psicosocial (72).

2. JUSTIFICACIÓN

A diferencia de otras enfermedades como la esquizofrenia, durante muchos años se ha considerado que el trastorno bipolar era una enfermedad en la cual los déficits cognitivos o no estaban presentes o solo lo hacían en las fases de descompensación clínica. En las últimas dos décadas el estudio de estas alteraciones ha mostrado que son responsables de gran parte de las dificultades que tienen estos pacientes en su vida diaria, como lograr mantener un puesto laboral, involucrarse en relaciones sociales o problemas familiares tan prevalentes en estos trastornos. A pesar de ello, los déficits cognitivos en esta enfermedad no han sido caracterizados hasta muy recientemente y su abordaje como diana terapéutica no forma parte todavía de las estrategias de tratamiento de los psiquiatras y psicólogos en la práctica clínica habitual. Una clara caracterización de estos déficits a lo largo de toda la evolución de la enfermedad y su relación con las dificultades de funcionamiento general puede ser de gran ayuda para los profesionales de la salud mental en su día a día, ya que es una enfermedad cuya prevalencia sigue un curso ascendente y destaca por lo incapacitante que puede llegar a ser para los pacientes.

3. HIPÓTESIS

Los déficits en diversas áreas cognitivas como la memoria, funciones ejecutivas, procesamiento visuomotor, atención, están presentes en el trastorno bipolar en todas las fases de la enfermedad y persisten en las fases de eutimia. Estas alteraciones cognitivas están en la base de las dificultades funcionales e estos pacientes, como pueden ser incapacidad para acceder y mantener un puesto laboral, pérdida de relaciones sociales y conflictividad en el ámbito familiar. Los déficits cognitivos y funcionales están muy relacionados entre si y a menudo son ignorados en la práctica clínica. Caracterizar estos déficits puede ser de gran utilidad para desarrollar nuevos enfoques en el tratamiento de esta enfermedad, así como para promover estrategias de rehabilitación.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo principal

1. Relacionar los déficits cognitivos y las dificultades funcionales en el trastorno bipolar.

4.2. Objetivos secundarios

2. Definir la evolución del deterioro cognitivo a lo largo de las diferentes fases de la enfermedad, de la edad y de los diferentes subtipos de la enfermedad.
3. Describir las dificultades en las diversas áreas del funcionamiento en el trastorno bipolar.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Planteamiento metodológico

Estudio descriptivo transversal bibliográfico de artículos seleccionados mediante una revisión bibliográfica sistemática. Los datos empleados en este análisis fueron obtenidos mediante la búsqueda directa por Internet en diferentes bases de datos bibliográficas, de acuerdo con la siguiente estrategia de búsqueda:

5.2. Estrategia de búsqueda

Después de hacer una revisión en diferentes fuentes de datos online (Pubmed, Web of Science, SciELO, Cochrane, Scopus), se han elegido Pubmed y Web of Science como motores de investigación para realizar el presente trabajo, dado que contaban con la mayor cantidad de artículos de calidad, y los artículos de interés del resto de fuentes se encontraban también.

Para la realización de esta revisión bibliográfica se procedió a la búsqueda de metaanálisis, ensayos clínicos, revisiones, guías clínicas y libros de texto, dado que se han considerado los más adecuados para desarrollar la misma.

A continuación, detallaré la estrategia empleada en la búsqueda sistemática de la literatura precisando los criterios de inclusión y exclusión de los estudios seleccionados.

En primer lugar, se realizó una búsqueda en las fuentes de datos mencionadas utilizando las palabras clave en inglés "bipolar", "cognition" y "general functioning", combinándolas con el operador booleano "AND", obteniendo un total de 1.114 artículos.

A continuación, se utilizó el criterio temporal de los últimos 10 años, obteniendo un total de 816 artículos.

Posteriormente para acotar la búsqueda se incluyeron solo los metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados, dando un total de 99 resultados.

Paralelamente a la búsqueda e inclusión de artículos según los criterios de inclusión seleccionados, se realizaron búsquedas de forma manual de estudios que pudieran ajustarse al tema tratado y que hayan sido pasados por alto durante la búsqueda bibliográfica, considerando suficientemente relevantes un total de 3 artículos.

La búsqueda y selección de artículos ha sido llevada a cabo entre septiembre de 2021 y marzo de 2022, buscando posibles actualizaciones sobre el tema tratado. Finalmente fueron 29 los seleccionados para su síntesis cualitativa.

5.3. Criterios de inclusión y exclusión

5.3.1. Criterios de inclusión

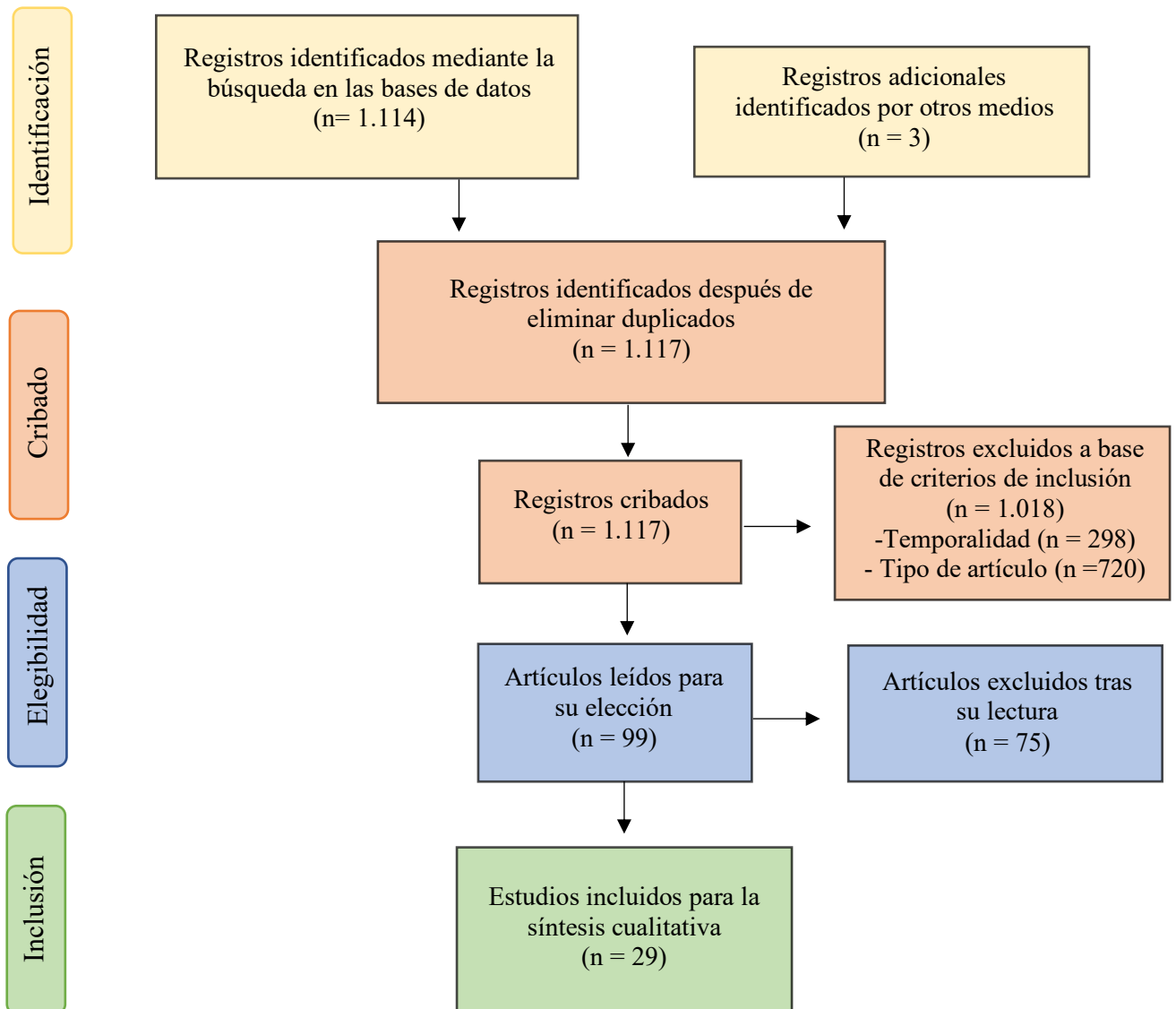
- Artículos que traten sobre el deterioro cognitivo y funcional en el trastorno bipolar.
- Estudios tanto en adultos como en niños.
- Estudios tanto en hombres como en mujeres.
- Estudios comparativos entre trastorno bipolar tipo I y tipo II.
- Artículos publicados en los últimos 10 años.
- Artículos publicados en inglés y/o español.
- Artículos donde el texto estuviera completamente disponible.
- Metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, artículos originales

5.3.2. Criterios de exclusión

- Artículos sobre deterioro cognitivo y funcional en otras enfermedades distintas al trastorno bipolar.
- Artículos publicados antes de 2012.

6. RESULTADOS

6.1. Artículos incluidos en la revisión



6.2. Tablas de resultados

Tabla 1: Evidencias de deterioro cognitivo en el trastorno bipolar

Artículo	Tipo de trabajo/Muestra	Resultados	Conclusiones
<p>Cognitive profiles in patients with bipolar disorders: results from the FACE-BD cohort ⁽⁸⁷⁾ Roux et al. 2017</p>	<p>Estudio de cohortes. 258 pacientes eutímicos con TB reclutados a través de la red francesa de centros expertos en TB.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - El rendimiento cognitivo global estaba por encima de lo normal en un grupo y por debajo de lo normal en otro. - Los otros tenían un rendimiento cognitivo casi normal, con memoria verbal por encima y por debajo del promedio, respectivamente. - Se observaron diferencias significativas en el CI y el funcionamiento social, más bajos para los de bajo rendimiento cognitivo en comparación con los de alto rendimiento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Se confirma la existencia de varios perfiles cognitivos distintos en el TB. - La identificación de estos perfiles puede ayudar a desarrollar programas de remediación cognitiva específicos del perfil, lo que podría mejorar el funcionamiento en el TB.

<p>Neural correlates of working memory function in euthymic people with bipolar disorder compared to healthy controls ⁽⁷⁶⁾ Soldering et al. 2022</p>	<p>Metaanálisis y revisión sistemática.</p> <p>Pacientes eutímicos con TB y grupos control sanos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Diferencias significativas de actividad cerebral en fMRI en áreas de la memoria de trabajo en pacientes TB en comparación con sujetos sanos (córtex prefrontal dorsolateral y ventromedial). - El desempeño cognitivo no fue significativamente diferente entre ambos grupos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Las diferencias en la actividad de fMRI relacionada con la memoria de trabajo informan de un rendimiento de memoria de trabajo deteriorado en TB. - No hay diferencias en el rendimiento cognitivo en los estudios revisados, probablemente debido al pequeño tamaño de las muestras.
<p>Associations between cognition and subsequent mood episodes in patients with bipolar disorder and their unaffected relatives ⁽⁷⁸⁾ Miskowiak et al. 2022</p>	<p>Metaanálisis.</p> <p>Pacientes con TB o individuos con riesgo familiar de TB.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - El deterioro cognitivo general, memoria verbal y las FE deterioradas se asociaron con recaídas hipomaniacas posteriores, pero no con una recaída depresiva o maniaca. - En familiares de 1^{er} grado, los déficits en la atención, memoria verbal y FE se asociaron con la aparición posterior de la enfermedad. 	<ul style="list-style-type: none"> - Las alteraciones cognitivas en el TB pueden predecir la recurrencia de episodios hipomaniacos. - Los deterioros cognitivos no predijeron los episodios depresivos o maniacos. - Existe evidencia de una asociación entre la atención y la función ejecutiva deterioradas y el posterior inicio de la enfermedad.

<p>The long-term course of cognition in bipolar disorder: a meta-analysis ⁽⁷⁷⁾ Samamé et al. 2022</p>	<p>Metaanálisis. 540 pacientes con TB y 644 individuos sanos.</p>	<p>- No se encontraron diferencias significativas entre pacientes y controles con respecto a los resultados cognitivos a largo plazo.</p>	<p>- Estos hallazgos son consistentes con metaanálisis longitudinales a corto plazo anteriores y no proporcionan evidencia de deterioro cognitivo en la mayoría de los individuos.</p>
<p>Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder ⁽⁷⁹⁾ Samamé et al. 2014</p>	<p>Metaanálisis. Pacientes con TB estable y grupo control sano.</p>	<p>- El rendimiento en pacientes TB en 14 medidas cognitivas se mantuvo estable después de 4,62 años. - Al restringirse a estudios controlados no se encontraron diferencias entre pacientes y controles con respecto a los resultados cognitivos longitudinales.</p>	<p>- La evidencia actual disponible de estudios longitudinales no está de acuerdo con la hipótesis de una naturaleza progresiva de los déficits cognitivos en TB.</p>
<p>Meta-analysis of longitudinal studies of cognition in bipolar disorder: comparison with healthy controls and schizophrenia ⁽⁸⁰⁾ Bora et al. 2017</p>	<p>Metaanálisis. 459 pacientes con TB y 367 pacientes control sanos.</p>	<p>- No hubo deterioro cognitivo a lo largo del tiempo a corto plazo ni a largo plazo. - Hubo evidencia de mejoras en el desempeño de tareas en la memoria y la memoria de trabajo en el seguimiento. - La trayectoria del funcionamiento cognitivo no fue significativamente diferente de los cambios en la esquizofrenia y los controles sanos.</p>	<p>- Los factores del neurodesarrollo podrían desempeñar un papel importante en los déficits cognitivos del TB - No se respalda la noción de deterioro cognitivo progresivo en la mayoría de los pacientes con TB.</p>

Tabla 2: Evidencias y determinación del deterioro funcional en el trastorno bipolar

Artículo	Tipo de trabajo/Muestra	Resultados	Conclusiones
<p>Poor quality of life and functioning in bipolar disorder ⁽⁷⁵⁾ Sylvia et al. 2017</p>	<p>Metaanálisis. 482 adultos con TB I o TB II. Los participantes sintomatología depresiva o maníaca fueron aleatorizados para recibir litio/quetiapina + tratamiento personalizado adyuvante durante 6 meses.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Síntomas depresivos e irritables severos condicionan una calidad de vida más baja y un mayor deterioro funcional. - Condiciones psiquiátricas comórbidas se asociaron con una peor calidad de vida. - Mujeres tenían una calidad de vida más baja que los hombres. - Pacientes casados o divorciados tenían un peor deterioro en comparación con los solteros. -La desventaja social se asoció con un peor funcionamiento y se asoció con una peor calidad de vida. - La gravedad de los síntomas no moderó el efecto de la desventaja social sobre la calidad de vida o el funcionamiento 	<ul style="list-style-type: none"> - La depresión, la irritabilidad y las condiciones psiquiátricas comórbidas tienen un impacto negativo en la calidad de vida y el funcionamiento en el trastorno bipolar. - Las personas con desventajas sociales corren el riesgo de sufrir un deterioro funcional.

<p>Functional outcome assessment in bipolar disorder ⁽⁸¹⁾ Chen et al. 2019</p>	<p>Revisión bibliográfica y metaanálisis.</p> <p>Investigaciones originales revisadas por pares relacionadas con la evaluación funcional en pacientes con TB.</p>	<p>- GAF y FAST fueron las escalas de dominio más utilizadas. Todas las demás se utilizaron en ≤ 2 estudios.</p> <p>- Las aplicaciones más comunes en estos estudios fueron evaluaciones entre el funcionamiento psicosocial global o de dominio específico y el funcionamiento cognitivo.</p>	<p>- Existe un interés creciente en la evaluación del funcionamiento en pacientes con TB, con énfasis en dominios específicos (funcionamiento laboral/educativo, social, familiar y cognitivo) así como una elevada utilización de las escalas GAF y FAST.</p>
<p>Predictors of psychosocial functioning in patients with bipolar disorder: A model selection approach ⁽⁸⁹⁾ Tsapekos et al. 2021</p>	<p>Ensayo clínico.</p> <p>80 pacientes eutímicos con TB.</p>	<p>- La FAST indicó un deterioro moderado/severo para el 54% de la muestra, y el funcionamiento ocupacional mostró la tasa de deterioro más alta.</p> <p>- Los síntomas depresivos se asociaron con las relaciones interpersonales y el tiempo libre, las habilidades ejecutivas con el funcionamiento ocupacional y los déficits percibidos con el funcionamiento cognitivo.</p>	<p>- Síntomas depresivos fueron el predictor más fuerte del funcionamiento general.</p> <p>- Dificultades ejecutivas se asociaron con el funcionamiento independientemente de los síntomas depresivos.</p> <p>- Las intervenciones dirigidas a estas dificultades, pueden ser clave para facilitar la recuperación funcional.</p>

<p>Executive functioning deficits among adults with Bipolar Disorder: A systematic review and meta-analysis ⁽⁸³⁾ Dickinson et al. 2017</p>	<p>Revisión sistemática y metaanálisis.</p> <p>Adultos de 16 a 65 años con diagnóstico de TB I o II remitido por el DSM.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Se identificaron seis dominios de FE: Set-shifting, inhibición, planificación, fluidez verbal, memoria de trabajo y atención. - TB I desempeñaron peor que los controles sanos en todos los dominios. - TB II demostraron deterioro en fluidez verbal, memoria de trabajo, Set-Shifting y atención. - Resultados mixtos para las comparaciones entre TB I y TB II, pero TB II pueden experimentar un deterioro similar (o a veces mayor) de las FE. 	<ul style="list-style-type: none"> - Los resultados proporcionaron información útil sobre el perfil de FE de los pacientes con TB. - Se propuso un protocolo metodológico estandarizado para la evaluación de las FE en el TB.
--	--	--	--

Tabla 3: Relación entre deterioro cognitivo y funcional en el trastorno bipolar

Artículo	Tipo de trabajo/Muestra	Resultados	Conclusiones
<p>Longitudinal relationships between cognition and functioning over 2 years in patients with bipolar disorder: a cross-lagged panel model approach with the FACE-BD cohort ⁽⁹⁰⁾ Ehrminger et al. 2021</p>	<p>Estudio longitudinal multicéntrico.</p> <p>272 adultos diagnosticados con trastorno bipolar que eran eutímicos al inicio del estudio, 12 y 24 meses.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Los análisis respaldan un modelo causal en el que la cognición predice moderadamente y es causalmente principal para el resultado funcional 1 año después. - El funcionamiento psicosocial no predice el desempeño cognitivo posterior. - Síntomas depresivos por debajo del umbral afectaron simultáneamente el funcionamiento en cada momento de la medición. 	<ul style="list-style-type: none"> - Nuestros resultados son compatibles con un efecto causal ascendente de la cognición sobre el resultado funcional en pacientes eutímicos con trastorno bipolar. - La evaluación neuropsicológica puede ayudar a especificar los pronósticos individuales. - Se justifican más estudios para confirmar este vínculo causal y evaluar la remediación cognitiva, antes o simultáneamente con la remediación funcional, como una intervención para mejorar el resultado funcional.

<p>Neurocognitive functioning in first episode Bipolar Disorder: Relationship with functional status ⁽⁸⁴⁾ Szmulewicz et al. 2018</p>	<p>Metaanálisis. 25 pacientes eutímicos en el primer episodio de TB y 37 controles sanos.</p>	<p>- Pacientes con primer episodio de TB mostraron déficits de tamaño grandes en medidas de atención, velocidad de procesamiento y FE. - Se halló una asociación significativa entre la memoria verbal y el funcionamiento psicosocial al momento del diagnóstico.</p>	<p>- Se objetivó una relación entre el desempeño cognitivo al momento del diagnóstico del TB y el funcionamiento psicosocial.</p>
<p>Impact of Cognition and Clinical Factors on Functional Outcome in Patients with Bipolar Disorder ⁽⁹¹⁾ Soni et al. 2017</p>	<p>Estudio exploratorio. 61 pacientes eutímicos con TB (divididos en 2 grupos: alto y bajo rendimiento) y 30 sujetos sanos.</p>	<p>- Las variables clínicas difirieron entre los grupos de bajo y alto funcionamiento. - Se correlacionaron con la puntuación de la EEGF. - Los 3 grupos difirieron significativamente en la prueba de memoria y aprendizaje verbal, la prueba de creación de rastros y la prueba de color de Stroop.</p>	<p>- Los episodios totales, los depresivos, el tiempo desde el último y la disfunción cognitiva se correlacionaron con un mal funcionamiento. - La disfunción ejecutiva fue el predictor más fuerte del resultado psicosocial. -El objetivo terapéutico es la prevención de recaídas</p>

<p>The impact of cognitive impairment, neurological soft signs and subdepressive symptoms on functional outcome in bipolar disorder ⁽⁹²⁾ Baş et al. 2015</p>	<p>Estudio exploratorio. 60 pacientes con TB I y 41 sujetos control.</p>	<p>-Los rendimientos en las pruebas de memoria verbal y funcionamiento social fueron peores en los pacientes eutímicos con TB. - Se identificaron mayores tasas de SNB en los pacientes con TB. - Pacientes de bajo funcionamiento se desempeñaron peor en la memoria verbal, y su SNB y los síntomas depresivos residuales fueron más altos. - Síntomas depresivos subsindrómicos y medidas de aprendizaje verbal se identificaron como los mejores predictores de funcionamiento psicosocial.</p>	<p>- En este estudio los síntomas depresivos residuales y las alteraciones de la memoria verbal fueron los factores más prominentes asociados con el nivel de funcionamiento.</p>
<p>Residual depressive symptoms, sleep disturbance and cognitive impairment as determinants of functioning in patients with BD ⁽⁹³⁾ Samalin et al. 2017</p>	<p>Estudio transversal. 468 pacientes eutímicos con TB</p>	<p>- Síntomas depresivos residuales y rendimiento cognitivo percibido eran las características más importantes relacionadas con el funcionamiento psicosocial. - Los trastornos del sueño se asociaron indirectamente con el funcionamiento a través de los síntomas depresivos residuales y el rendimiento cognitivo percibido.</p>	<p>- Mejor comprensión de los determinantes del funcionamiento psicosocial durante los períodos interepisódicos - Estos hallazgos deberían facilitar la toma de decisiones en la terapéutica para mejorar los resultados funcionales de TB durante este período.</p>

<p>Meta-Analysis of the Association Between Cognitive Abilities and Everyday Functioning in Bipolar Disorder ⁽⁸⁶⁾ Depp et al. 2012</p>	<p>Metaanálisis. No especificado</p>	<p>- La correlación media de Pearson entre capacidad neurocognitiva y funcionamiento fue 0,27, significativa para todos los dominios cognitivos.</p> <p>- Las correlaciones variaron según los métodos de evaluación del funcionamiento diario, más bajas para el médico y el autoinforme que para las tareas basadas en el desempeño y los hitos del mundo real, como el empleo.</p>	<p>- La fuerza de asociación entre la capacidad cognitiva y el funcionamiento cotidiano en el TB es similar a la observada en la esquizofrenia, con poca evidencia de diferencia entre dominios cognitivos.</p> <p>- La fuerza de asociación difirió en mayor medida según el enfoque de medición funcional.</p>
<p>Relation between functional and cognitive impairments in remitted patients with bipolar disorder and suggestions for trials targeting cognition ⁽⁸⁵⁾ Ott et al. 2019</p>	<p>Estudio exploratorio. 58 participantes en remisión total o parcial de TB con deterioro cognitivo y 37 participantes control</p>	<p>- La cognición medida objetivamente se asoció directamente con la capacidad funcional basada en el desempeño, pero no con la capacidad funcional auto informada o basada en entrevistas.</p> <p>- Las quejas cognitivas subjetivas se asociaron con la capacidad funcional auto informada y basada en entrevistas, pero no con la capacidad funcional basada en el desempeño.</p>	<p>- Una medida basada en el rendimiento de la capacidad funcional parece más factible para su inclusión como un resultado secundario en los ensayos de cognición para capturar la capacidad funcional mejorada después de las mejoras en la cognición relacionadas con el tratamiento.</p>

Tabla 4: Deterioro cognitivo y funcional según las diferentes fases, edad, subtipos de trastorno bipolar y otras condiciones.

Artículo	Tipo de trabajo/Muestra	Resultados	Conclusiones
<p>Cognition in older adults with bipolar disorder: An ISBD task force systematic review and meta-analysis based on a comprehensive neuropsychological assessment ⁽⁸⁸⁾ Montejo et al. 2022</p>	<p>Metaanálisis y revisión sistemática. 382 adultos >50 años con TB eutímicos y 302 controles sanos.</p>	<p>- Adultos mayores con TB mostraron peor rendimiento en aprendizaje verbal y memoria retardada verbal y visual. - Déficits en velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, fluidez verbal, psicomotora, FE, atención, inhibición y reconocimiento, pero no en lenguaje y construcción visual.</p>	<p>- La disfunción cognitiva está presente en adultos mayores con TB, con importantes déficits en casi todos los dominios, especialmente la memoria. - Importancia de incluir una evaluación neuropsicológica completa de rutina en adultos mayores con TB y también considerar estrategias terapéuticas.</p>
<p>Longitudinal analysis of cognitive performances in recent-onset and late-life Bipolar Disorder ⁽¹⁰⁰⁾ Szmulewicz et al. 2020</p>	<p>Metaanálisis. 284 pacientes con TB de inicio reciente y 153 pacientes con TB de inicio tardío.</p>	<p>- No hay evidencia de un deterioro en el funcionamiento neurocognitivo entre TB de inicio reciente ni TB de edad avanzada.</p>	<p>- Los resultados sugieren que los factores del neurodesarrollo podrían desempeñar un papel importante en los déficits cognitivos en TB y no respaldan la noción de deterioro cognitivo progresivo en la mayoría de los pacientes con TB.</p>

<p>Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder ⁽⁹⁵⁾ Cullen et al. 2016</p>	<p>Artículo original. Adultos eutímicos con TB entre 18-70 años</p>	<p>- Prevalencia: función ejecutiva 5,3-57,7%; atención/memoria de trabajo 9,6-51,9%; velocidad/tiempo de reacción 23,3-44,2%; memoria verbal 8,2-42,1%; memoria visual 11,5-32,9%. - Enfermedad más grave o prolongada y antipsicóticos se asociaron con un mayor deterioro cognitivo.</p>	<p>- El deterioro cognitivo afecta a una proporción sustancial de adultos eutímicos con TB. - La investigación futura con mediciones e informes más consistentes facilitará una mejor comprensión de la carga de deterioro cognitivo en TB.</p>
<p>Neuropsychological Functioning in Euthymic Phase of Bipolar Affective Disorder ⁽⁷⁾ Bhatia et al. 2018</p>	<p>Estudio de cohortes. 476 pacientes eutímicos con TB reclutados a través de la red francesa de centros expertos en TB.</p>	<p>- Se estableció una prevalencia del 12,4% para los déficits cognitivos en los pacientes eutímicos. - El uso de antipsicóticos se asoció con la presencia de déficit cognitivo.</p>	<p>- Primer estudio en validar un criterio para el deterioro cognitivo clínicamente significativo. -Se reporta una menor prevalencia de deterioro cognitivo que estudios previos. -Los pacientes con TB eutímico y deterioro cognitivo pueden beneficiarse de la remediación cognitiva.</p>

<p>Executive functions and memory in bipolar disorders I and II ⁽¹⁰¹⁾ Cotrena et al. 2020</p>	<p>Metaanálisis. 6424 pacientes con TBI, 702 con TBII y 8276 controles</p>	<ul style="list-style-type: none"> - TB I se asoció con deficiencias grandes en todas las funciones cognitivas y TB II con deficiencias medianas. - Se identificaron pequeñas diferencias entre TB I y TB II en todas las funciones cognitivas excepto la inhibición. - TMT, Prueba de Hayling, Rango total de dígitos y la categoría de fluidez fueron las pruebas más sensibles al deterioro cognitivo en TB I. - La TMT y la Categoría de Fluidez también fueron sensibles a alteraciones cognitivas en pacientes con TB II. 	<ul style="list-style-type: none"> - El TB I se asoció con deficiencias más graves que el TB II, que mostró deficiencias más pequeñas en todas las funciones excepto en la inhibición. - Educación y síntomas hipomaníacos deben investigarse en futuros estudios debido a su posible influencia en el perfil neuropsicológico del TB.
<p>Assessment of Cognitive Function, Social Disability and Basic Life Skills in Euthymic Patients with Bipolar Disorder ⁽¹⁰²⁾ Batinic et al. 2021</p>	<p>Estudio exploratorio. 98 pacientes con TB eutímicos (n=48) o depresivos (n=50).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes eutímicos con TB demostraron puntuaciones más bajas en memoria verbal, de aprendizaje y de trabajo, fluidez verbal, atención y velocidad de procesamiento, memoria afectiva para palabras negativas y positivas y velocidad motora, no para razonamiento /resolución de problemas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes con TB eutímicos tenían menor función cognitiva, mayor discapacidad social y menores habilidades básicas para la vida. - Hubo disminuciones similares en la función cognitiva y psicosocial entre pacientes en la fase eutímica o de depresión.

<p>Residual symptoms and specific functional impairments in euthymic patients with bipolar disorder ⁽⁹⁶⁾ Samalin et al. 2016</p>	<p>Estudio transversal multicéntrico. 468 pacientes eutímicos con TB.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - El 42% tenían un mal funcionamiento general. - Los síntomas depresivos residuales tienen un impacto en el funcionamiento general y en casi todas las áreas de funcionamiento. - Los síntomas residuales tuvieron efectos más negativos en algunos dominios de funcionamiento en pacientes eutímicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Importancia de evaluar el funcionamiento general en la práctica clínica, así como los dominios funcionales. - Síntomas residuales en pacientes deben ser objeto de planes de tratamiento personalizados, para mejorar el funcionamiento en los dominios en los que el paciente está más afectado.
<p>Psychosocial Functioning in Euthymic Patients with Bipolar Disorder Type II and Associated Clinical and Cognitive Factors ⁽⁹⁹⁾ Ilhan et al. 2018</p>	<p>Estudio exploratorio. 33 pacientes que cumplían los criterios para TB II según el DSM-IV y 35 sujetos sanos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Síntomas clínicos evaluados por HDRS, HARS, FAST; las funciones neurocognitivas evaluadas por la categoría WCST completada y las puntuaciones TMT fueron significativamente diferentes entre los dos grupos. 	<ul style="list-style-type: none"> - TB II tenían disfunciones cognitivas y bajo nivel de funcionamiento psicosocial incluso en eutimia. -La disfunción de la memoria de trabajo se asoció de forma independiente con el funcionamiento psicosocial.

<p>Cognitive Impairment in Euthymic Pediatric Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis ⁽⁹⁴⁾ Elias et al. 2017</p>	<p>Revisión sistemática y metaanálisis.</p> <p>N = 1146, 510 pacientes pediátricos con TB.</p>	<p>- Jóvenes eutímicos con TB se vieron afectados en el aprendizaje verbal, memoria verbal, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria visuales.</p> <p>- No se observaron deficiencias significativas en la atención/vigilancia, el razonamiento y la resolución de problemas y/o la velocidad de procesamiento.</p>	<p>- Jóvenes eutímicos con TB exhiben una disfunción cognitiva que abarca los dominios de aprendizaje y memoria verbal, memoria de trabajo y/o aprendizaje y memoria visual.</p> <p>- Para un subconjunto de personas con TB, los factores del neurodesarrollo pueden contribuir a la disfunción cognitiva.</p>
<p>The functional impairment of different subtypes and occupational states in euthymic patients with bipolar disorder ⁽⁹⁷⁾ Liu et al. 2021</p>	<p>Estudio exploratorio.</p> <p>81 pacientes eutímicos con TB.</p>	<p>- Pacientes empleados mostraron un mayor funcionamiento social (autonomía, ocupacional, interpersonal) y mejor rendimiento de aprendizaje verbal y velocidad de procesamiento.</p> <p>- La correlación entre el funcionamiento neurocognitivo y el social fue más fuerte en el grupo empleado que en el desempleado.</p> <p>- No hubo diferencias en el funcionamiento neurocognitivo y social entre los grupos TB I y TB II, y la correlación entre el funcionamiento neurocognitivo y el social fue similar.</p>	<p>- Los pacientes con TB empleados pueden presentar un mayor funcionamiento ocupacional y de relaciones interpersonales, así como un mejor rendimiento de aprendizaje verbal y velocidad de procesamiento.</p>

<p>Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder ⁽⁹⁸⁾ Bora et al. 2018</p>	<p>Metaanálisis. 1211 pacientes con TB I y 836 pacientes con TB II.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La psicosis y el diagnóstico de TB I se asociaron con un deterioro cognitivo global pronunciado. - TB I superó al TB II en memoria verbal, velocidad de procesamiento, velocidad de FE, precisión de FE. - TBP se asoció con una cognición más deteriorada en comparación con TBNP en memoria verbal, velocidad de procesamiento, velocidad de FE, precisión de FE, memoria de trabajo y cognición social. 	<ul style="list-style-type: none"> - La psicosis y el episodio maníaco se asocian modestamente con un aumento de los déficits cognitivos. - Las diferencias neurocognitivas entre subtipos de TB son sutiles y no son distintivas. - La mayor parte de la heterogeneidad cognitiva en TB no puede explicarse por los subtipos propuestos.
<p>Functioning in euthymic patients with bipolar disorder ⁽⁸²⁾ Léda-Rego et al. 2020</p>	<p>Revisión sistemática y metaanálisis. No especificado.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Todos los dominios FAST mostraron peor deterioro funcional en pacientes con TB. - La prevalencia de los dominios de deterioro funcional fue la siguiente: global, 58,6%; ocupacional, 65,6%; cognitivo, 49,2%; autonomía, 42,6%; relaciones interpersonales, 42,1%; ocio, 29,2%; y cuestiones financieras, 28,8%. - Los síntomas depresivos residuales fueron la variable más asociada al deterioro funcional. 	<ul style="list-style-type: none"> - Existe un impacto funcional relevante del TB en la población y se sugiere que el dominio ocupacional puede ser el más afectado. - Se deben dirigir mayores esfuerzos hacia la atención del funcionamiento del paciente y a su rehabilitación ocupacional y cognitiva.

7. DISCUSIÓN

De la revisión de la literatura se desprende la existencia de un interés creciente en la definición y cuantificación de los déficits cognitivos en el TB. De este aspecto olvidado décadas atrás se puede decir que ya hay una evidencia suficiente como para decir que los pacientes bipolares tienen alteraciones en la memoria, FE, atención... no solamente en las fases de descompensación de la enfermedad (manía, depresión), sino que estos déficits persisten en las fases de eutimia.

Existen también un número creciente de estudios acerca de las dificultades funcionales de los pacientes con TB, pero solo los últimos años se ha definido exactamente que aspectos del funcionamiento están afectados en estos pacientes.

Igualmente, de la revisión de la literatura se desprende que hay pocos estudios que relacionen los déficits cognitivos con la funcionalidad, pero podemos concluir que estas alteraciones cognitivas son responsables en gran medida de los problemas a nivel laboral, social y familiar que tienen estos pacientes.

En primer lugar, abordaremos la evidencia existente acerca de cuales son las alteraciones cognitivas en el TB, tanto a nivel cuantitativo como cualitativo.

En general la literatura apoya la existencia de diferentes formas de deterioro cognitivo en pacientes con TB, pero otros estudios además afirman la existencia de heterogeneidad en cuanto al rendimiento cognitivo global en pacientes con TB, pudiendo haber grupos cuyo rendimiento se encuentre por encima de la población sana y otros por debajo de la misma (87). Asimismo, un estudio pudo objetivar específicamente mediante pruebas de imagen la existencia de estos deterioros, especialmente en el ámbito de la memoria de trabajo, en pacientes con TB durante las fases no sintomáticas de la enfermedad, pero no evidenció déficits en cuanto al rendimiento general (76, 99).

Además, a parte de los déficits en la memoria de trabajo, se han objetivado dificultades en otros dominios como la memoria general, la retardada, fluidez verbal, psicomotora, funciones ejecutivas, flexibilidad cognitiva, atención, inhibición y reconocimiento, entre otras, en pacientes adultos con TB. Estos déficits no están reconocidos en la totalidad de individuos eutímicos con TB, pero sí en una parte de ellos, los cuales suelen ser pacientes más graves, con enfermedad prolongada o que emplean medicación antipsicótica (7, 95). Esta prevalencia según algunos estudios sería alrededor del 12,4% (7).

En cuanto a la presencia de estos déficits cognitivos en el TB y su progresión a lo largo del tiempo, un gran número de estudios avalan su existencia en la mayoría de los pacientes, pero no apoyan la teoría de que progresen o empeoren a lo largo de los años, coincidiendo gran parte de autores en la naturaleza estable de estos déficits (77, 79, 80).

Otro de los datos que podemos extraer de la literatura revisada es que, además de reafirmar la presencia de estos déficits, se informa de que estos pueden predisponer las recaídas hipomaniacas en pacientes con TB y que el deterioro de las funciones ejecutivas y en la atención pueden predecir la posterior aparición de la enfermedad (78).

Sobre la evidencia de alteraciones funcionales, lo primero que extraemos es que para que su medición sea objetiva y acorde en todos los estudios realizados la mayoría de los estudios se basan en las escalas GAF y FAST (81). De todos modos, no todos los estudios se basan en las mismas escalas para medir el funcionamiento de los pacientes y de ahí las notables diferencias entre las conclusiones de algunos trabajos.

Diversos estudios afirman la existencia de deterioro funcional en pacientes con TB e informan de que, además de los déficits cognitivos ya mencionados, la clínica depresiva o maníaca, es decir, los estados de descompensación, producen notables alteraciones en la funcionalidad. Esto se ha visto sobre todo con la clínica depresiva, concluyendo que, no solo los déficits cognitivos, sino también la clínica, son los causantes de gran parte de las

dificultades funcionales en los individuos con TB (75). Esto es apoyado por otros trabajos donde ponen a la clínica como el mayor factor predictor de discapacidad funcional, por encima de los déficits cognitivos, aunque afirman que estos sí afectan también en gran medida al desempeño funcional, independientemente de que haya o no clínica (89).

Por otro lado, aparte de objetivar la presencia de deterioro cognitivo y funcional en estos pacientes, diversos estudios multicéntricos avalan la estrecha relación que existe entre ambos, poniendo énfasis el efecto predictor de las dificultades cognitivas sobre el desempeño funcional (90) y la similitud que tiene esta relación comparándola con la esquizofrenia, teniendo en cuenta siempre la mayor gravedad de los déficits en esta última (80, 86). Dentro del gran abanico de dominios afectados en la cognición, la memoria verbal es una de las candidatas a ser un factor predictor de peor pronóstico en cuanto a desempeño general (84, 92), aunque otros autores apuestan por los déficits en las funciones ejecutivas como el predictor más fuerte en el desempeño psicosocial (91). También hemos podido extraer que, dentro del funcionamiento general, el dominio ocupacional es uno de los más afectados, según varios estudios (82, 97), y que, el tener un puesto laboral es el factor que mejor predice un mayor funcionamiento social (autonomía, ocupacional, interpersonal). De ahí la importancia de que, a pesar de que presenten alteraciones cognitivas, estos individuos puedan tener la oportunidad de optar a un buen puesto de trabajo. Aparte del desempeño laboral, también se han observado otros condicionantes de un mal funcionamiento social como pueden ser las enfermedades psiquiátricas comórbidas, el estado civil, los síntomas subsindrómicos o el ser mujer, los cuales pueden condicionar una peor calidad de vida (75).

Varios trabajos coinciden también en afirmar que los síntomas subsindrómicos o residuales, sobre todo los depresivos son predictores de un mal funcionamiento, así como el rendimiento cognitivo percibido por el paciente (92, 93).

En cuanto a la presencia de estos déficits justo después del inicio de la enfermedad, ya sea de reciente o tardía aparición parece no haber evidencia de

ellos o esta no sería lo suficientemente significativa. Es decir, se respalda la premisa de que existe deterioro cognitivo en estos pacientes pero que éste no está presente desde un principio (78). Esta opinión difiere en gran parte con otros estudios ya mencionados donde se afirmaba que estos déficits podrían preceder a la aparición de la enfermedad, lo que nos da a entender que no solo podrían estar presentes al principio de esta, sino incluso antes. Además, otro estudio realizado en pacientes pediátricos si encontró evidencias de alteraciones cognitivas en pacientes eutímicos durante las primeras etapas de la vida y de la enfermedad (94).

Además de la evidencia en edad pediátrica, también se ha investigado sobre las etapas más avanzadas de la vida, en pacientes mayores de 55 años, donde advierte la presencia de deterioro cognitivo en casi todos los dominios (fluidez verbal, psicomotora, funciones ejecutivas, flexibilidad cognitiva, atención, inhibición) pero especialmente en la memoria (88).

Finalmente, centrándonos en los distintos tipos de TB, algunos estudios afirman que las diferencias en cuanto a deterioro cognitivo y funcional entre el TB I y el TB II son sutiles y no distintivas, aunque encontrándose ligeramente mayores dificultades en los pacientes con TB I. Pero esto puede ser debido también al historial de psicosis, que sí que se ha visto que es un factor determinante a la hora de sufrir este tipo de déficits y que se ha demostrado variar mucho de los pacientes que no sufren episodios psicóticos (98). De todos modos, otros estudios no concuerdan con estos resultados e informan de que, aunque los pacientes con TB II parecen clínicamente más leves, tienen déficits cognitivos más pronunciados incluso durante las fases de eutimia (99). Este es un aspecto en el que no se ha llegado a un consenso, pero donde la mayoría de los autores apuestan por la naturaleza más grave y evidente de los pacientes con TB I.

8. CONCLUSIONES

1. Los déficits cognitivos son predictores de un peor funcionamiento general en el TB. La memoria verbal y las funciones ejecutivas son los dominios de la cognición sobre los que hay más evidencia.
2. No hay consenso acerca de la presencia de déficits cognitivos al inicio de la enfermedad. Sí hay un mayor acuerdo acerca de que los déficits no son progresivos y que su curso es similar al de la esquizofrenia, aunque con menor gravedad. No obstante, parece haber evidencia suficiente para afirmar que un subgrupo importante de pacientes bipolares no llegaría a manifestar estos déficits.
3. No hay evidencia suficiente para afirmar un rendimiento cognitivo más pobre en TB tipo I sobre el tipo II, aunque variables como la presencia de síntomas psicóticos o el empleo de antipsicóticos, así como un mayor número de recaídas o tiempo de enfermedad se asocian a una mayor alteración en las funciones cognitivas.
4. Existe una evidencia contradictoria acerca de la presencia de los déficits cognitivos en el momento del diagnóstico de la enfermedad. Se ha demostrado un deterioro cognitivo tanto población pediátrica como en adultos mayores.
5. En el trastorno bipolar se han demostrado alteraciones en varios ámbitos del funcionamiento general como son los problemas laborales, disfunción en las relaciones familiares o aislamiento social. La ausencia de un puesto laboral es la variable que se asocia a un peor pronóstico de funcionamiento general.
6. Los síntomas depresivos subsindrómicos parecen ser el factor predictor más importante de estas dificultades de funcionamiento, además de los déficits cognitivos.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial sobre Discapacidad: Resumen. (2011). 2011, OMS/NMH/VIP/11.01 www.refworld.org/docid/50854a322.html.
2. Cipriani G, Danti S, Carlesi C, Cammisuli DM, Di Fiorino M. Bipolar Disorder and Cognitive Dysfunction. *J Nerv Ment Dis*. 2017;205(10):743–56.
3. Stern TA, Fava M, Wilens TE, Rosenbaum JF. Massachusetts General Hospital. Tratado de Psiquiatría Clínica [Internet]. Elsevier Health Sciences; 2017. Available from: <https://books.google.es/books?id=NdzQDwAAQBAJ>.
4. Yildiz A, Ruiz P, Nemeroff C, eds. *The Bipolar Book: History, Neurobiology, and Treatment*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2015. 9780199300532.
5. Crespo Blanco JM. Trastorno bipolar. *Medicine* [Internet]. 2003 [citado el 3 de marzo de 2022];8(105):5645–53. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/trastorno-bipolar>.
6. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, Sadock VA. Kaplan y Sadock. *Psiquiatría Clínica* [Internet]. Wolters Kluwer España; 2018. Available from: <https://books.google.es/books?id=WsTMAQAACAAJ>.
7. Bhatia P, Sidana A, Das S, Bajaj MK. Neuropsychological Functioning in Euthymic Phase of Bipolar Affective Disorder. *Indian J Psychol Med* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2021 Dec 14];40(3):213–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29875527/>.
8. Risco L. Disforia: ¿un estado específico en la bipolaridad? *Medwave* [Internet]. 2006 [citado el 3 de marzo de 2022];6(8). Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Reuniones/Actaspsiquiatria/septiembre2006/2281>.
9. Marwaha S, Durrani A and Singh S. Employment outcomes in people with bipolar disorder: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2013; 128: 179–193.

10. Krahn GL. WHO World Report on Disability: a review. *Disabil Health J* 2011; 4: 141–142.
11. Hayes JF, Miles J, Walters K, et al. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 131: 417–425.
12. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, et al. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 931–939.
13. Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacology* [Internet]. 2018 Sep [cited 2021 Dec 6];8(9):251. Available from: [/pmc/articles/PMC6116765/](#).
14. Bebbington P and Ramana R. The epidemiology of bipolar affective disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995; 30: 279– 292.
15. Pini S, De Queiroz V, Pagnin D, et al. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 425–434.
16. Merikangas KR, Jin R, He JP, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 241–251.
17. Tsuchiya KJ, Byrne M and Mortensen PB. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord* 2003; 5: 231–242.
18. Johnson KR and Johnson SL. Cross-national prevalence and cultural correlates of bipolar I disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014; 49: 1111–1117.
19. Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R, et al. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Rev Bras Psiquiatr* 2015; 37: 155–161.
20. Kessing LV. Diagnostic subtypes of bipolar disorder in older versus younger adults. *Bipolar Disord* 2006; 8: 56–64.
21. Kroon JS, Wohlfarth TD, Dieleman J, et al. Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study. *Bipolar Disord* 2013; 15: 306–313.

22. Joyce K, Thompson A and Marwaha S. Is treatment for bipolar disorder more effective earlier in illness course? A comprehensive literature review. *Int J Bipolar Disord* 2016; 4: 19.
23. Cassidy F and Carroll BJ. Vascular risk factors in late onset mania. *Psychol Med* 2002; 32: 359–362.
24. Johnson SL, Murray G, Fredrickson B, et al. Creativity and bipolar disorder: ¿touched by fire or burning with questions? *Clin Psychol Rev* 2012; 32: 1–12.
25. Weissman MM and Myers JK. Affective disorders in a US urban community: the use of research diagnostic criteria in an epidemiological survey. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 1304–1311.
26. Petterson U. Manic-depressive illness. A clinical, social and genetic study. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1977; 56: 1–93.
27. Krabbendam L and Van Os J. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence—conditional on genetic risk. *Schizophr Bull* 2005; 31: 795–799.
28. Kaymaz N, Krabbendam L, de Graaf R, et al. Evidence that the urban environment specifically impacts on the psychotic but not the affective dimension of bipolar disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2006; 41: 679–685.
29. Johansson V, Kuja-Halkola R, Cannon TD, Hultman CM, Hedman AM. A population-based heritability estimate of bipolar disorder—in a Swedish twin sample. *Psychiatry Res* 2019; 278: 180–87.
30. Fabbri C. The role of genetics in bipolar disorder. *Curr Top Behav Neurosci* 2020; published online August 7. https://doi.org/10.1007/7854_2020_153.
31. Barnett JH, Smoller JW. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience* 2009; 164: 331–43.
32. Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, et al. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet* 2019; 51: 793–803.
33. Chen DT, Jiang X, Akula N, et al. Genome-wide association study meta-analysis of European and Asian-ancestry samples identifies three novel loci associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 195–205

34. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1078–90.
35. Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 53: 23–34.
36. Dargél AA, Godin O, Kapczinski F, Kupfer DJ, Leboyer M. C-reactive protein alterations in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 142–50.
37. Rowland T, Perry BI, Upthegrove R, et al. Neurotrophins, cytokines, oxidative stress mediators and mood state in bipolar disorder: systematic review and meta-analyses. *Br J Psychiatry* 2018; 213: 514–25.
38. McIntyre RS, Danilewitz M, Liauw SS, et al. Bipolar disorder and metabolic syndrome: an international perspective. *J Affect Disord* 2010; 126: 366–87.
39. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2015; 14: 339–47.
40. McIntyre RS, Rong C, Mansur RB, Brietzke E. Does obesity and diabetes mellitus metastasize to the brain? “Metaboptosis” and implications for drug discovery and development. *CNS Spectr* 2019;24: 467–69.
41. Hajek T, Calkin C, Blagdon R, Slaney C, Alda M. Type 2 diabetes mellitus: a potentially modifiable risk factor for neurochemical brain changes in bipolar disorders. *Biol Psychiatry* 2015; 77: 295–303.
42. Da Silva EG, Pfaffenseller B, Walz J, et al. Peripheral insulin-like growth factor 1 in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2017; 250: 30–34.
43. Milanese E, Zanardini R, Rosso G, et al. Insulin-like growth factor binding protein 2 in bipolar disorder: an expression study in peripheral tissues. *World J Biol Psychiatry* 2018; 19: 610–18.
44. Alageel A, Tomasi J, Tersigni C, et al. Evidence supporting a mechanistic role of sirtuins in mood and metabolic disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 86: 95–101.

45. Garno JL, Goldberg JF, Ramirez PM, Ritzler BA. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 121–25.
46. Post RM, Altshuler LL, Kupka R, et al. Verbal abuse, like physical and sexual abuse, in childhood is associated with an earlier onset and more difficult course of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2015;17: 323–30.
47. Leclerc E, Mansur RB, Grassi-Oliveira R, et al. The differential association between history of childhood sexual abuse and body mass index in early and late stages of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2018; 227: 214–18.
48. McIntyre RS, Soczynska JK, Liauw SS, et al. The association between childhood adversity and components of metabolic syndrome in adults with mood disorders: results from the international mood disorders collaborative project. *Int J Psychiatry Med* 2012; 43: 165–77.
49. Al-Haddad BJS, Oler E, Armistead B, et al. The fetal origins of mental illness. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221: 549–62.
50. Asociación Americana de Psiquiatría, *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5)*, 5ª Ed. Arlington, V, Asociación Americana de Psiquiatría, 2014.
51. Baldessarini RJ, Tondo L, Vázquez GH. Pharmacological treatment of adult bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2018 242 [Internet]. 2018 Apr 20 [cited 2021 Dec 7];24(2):198–217. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41380-018-0044-2>.
52. Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, et al. Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2006;67(4):509-16.
53. Tohen M, Zarate CA Jr, Hennen J, Kaur-Khalsa HM, Strakowski SM, Gebre-Medhin P, et al. The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: Prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry*. 2003;160:2099–107.
54. Yildiz A, Vieta E, Tohen M, Baldessarini RJ. Factors modifying drug and placebo responses in randomized trials for bipolar mania. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14:863–75.
55. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2007.

56. Ösby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparén P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58:844–50.
57. Tondo L, Lepri B, Baldessarini RJ. Suicidal risks among 2826 Sardinian major depressive disorder patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;116:419–28.
58. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, et al. International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task-force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*. 2013;170:1249.
59. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(11):1079-88.
60. Perlis RH, Sachs GS, Lafer B, et al. Effect of abrupt change from standard to low serum levels of lithium: a reanalysis of double-blind lithium maintenance data. *Am J Psychiatry* 2002;159(7):1155-9.
61. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65(3):432-41.
62. Solé B, Jiménez E, Torrent C, Reinares M, Del Mar Bonnin C, Torres I, et al. Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Treatment and Prevention Strategies. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2021 Dec 14];20(8):670. Available from: /pmc/articles/PMC5570032/.
63. Lima IMM, Peckham AD, Johnson SL. Cognitive deficits in bipolar disorders: Implications for emotion. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2021 Nov 5]; 59:126. Available from: /pmc/articles/PMC6404979/.
64. Fountoulakis KN. Neurocognitive impairment and evidence-based treatment options in bipolar disorder. [cited 2022 Jan 16]; Available from: <https://doi.org/10.1186/s12991-020-00304-4>.
65. Basso MR, Lowery N, Ghormley C, Ward T, Purdie R, Neel J, Combs DR, Bornstein RA. Neuropsychological impairment and psychosis in mania. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2009;31(5):523–32.
66. Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar

- depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord*. 2007;9(1–2):114–25.
67. Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*. 2009;23(5):551–62.
68. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive impairment in affective psychoses: a meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2010;36(1):112–25.
69. Dittmann S, Seemuller F, Grunze HC, Schwarz MJ, Zach J, Fast K, Born C, Dargel S, Engel RR, Bernhard B, et al. The impact of homocysteine levels on cognition in euthymic bipolar patients: a cross-sectional study. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(6):899–906.
70. Barbosa IG, Rocha NP, Huguet RB, Ferreira RA, Salgado JV, Carvalho LA, Pariante CM, Teixeira AL. Executive dysfunction in euthymic bipolar disorder patients and its association with plasma biomarkers. *J Affect Disord*. 2012;137(1–3):151–5.
71. Samame C, Martino DJ, Strejilevich SA. Social cognition in euthymic bipolar disorder: systematic review and meta-analytic approach. *Acta Psychiatrica Scand*. 2012;125(4):266–80.
72. Manove E, M. L, Levy B. Psychosocial Functioning in Bipolar Disorder from a Social Justice Perspective. *Bipolar Disord – A Portrait a Complex Mood Disord*. 2012.
73. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: A prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(12):1322–30.
74. Vlad M, Raucher-Chéné D, Henry A, Kaladjian A. Functional outcome and social cognition in bipolar disorder: Is there a connection? *Eur Psychiatry* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jan 29];52:116–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.05.002>.
75. Sylvia LG, Montana RE, Deckersbach T, Thase ME, Tohen M, Reilly-Harrington N, et al. Poor quality of life and functioning in bipolar disorder. *Int J Bipolar Disord* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Jan 29];5(1):10. Available from: [/pmc/articles/PMC5366290/](http://pmc/articles/PMC5366290/).

76. Saldarini F, Gottlieb N, Stokes PRA. Neural correlates of working memory function in euthymic people with bipolar disorder compared to healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 2022 Jan 15 [cited 2022 Mar 1];297:610–22. Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.
77. Samamé C, Cattaneo BL, Richaud MC, Strejilevich S, Aprahamian I. The long-term course of cognition in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of patient-control differences in test-score changes. *Psychol Med* [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 1];52(2):217–28. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/longterm-course-of-cognition-in-bipolar-disorder-a-systematic-review-and-metaanalysis-of-patientcontrol-differences-in-testscore-changes/E2FFAFF3A1B1E0780EDE1155CC1CBFC0>.
78. Miskowiak KW, Mariegaard J, Jahn FS, Kjærstad HL. Associations between cognition and subsequent mood episodes in patients with bipolar disorder and their unaffected relatives: A systematic review. *J Affect Disord*. 2022 Jan 15;297:176–88.
79. Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: A meta-analytic study. *J Affect Disord*. 2014;164:130–8.
80. Bora, E., & Özerdem, A. (2017). Meta-analysis of longitudinal studies of cognition in bipolar disorder: Comparison with healthy controls and schizophrenia. *Psychological Medicine*, 47(16), 2753-2766. doi:10.1017/S0033291717001490.
81. M C, HM F, JJ M, M T. Functional outcome assessment in bipolar disorder: A systematic literature review. *Bipolar Disord* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2021 Sep 16];21(3):194–214. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30887632/>.
82. Léda-Rêgo G, Bezerra-Filho S, Miranda-Scippa Â. Functioning in euthymic patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis using the Functioning Assessment Short Test. *Bipolar Disord*. 2020;22(6):569–81.

83. Dickinson T, Becerra R, Coombes J. Executive functioning deficits among adults with Bipolar Disorder (types I and II): a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2017;218:407–427.
84. Szmulewicz AG, Valerio MP, Lomastro J, Smith JM, Chiappe V, Martino DJ, et al. Neurocognitive functioning in first-episode Bipolar Disorder: Relationship with functional status. *J Affect Disord* [Internet]. 2018;228(July 2017):97–100. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.015>.
85. Ott C, Miné H, Petersen JZ, Miskowiak K. Relation between functional and cognitive impairments in remitted patients with bipolar disorder and suggestions for trials targeting cognition: An exploratory study. *J Affect Disord* [Internet]. 2019;257(June):382–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.030>.
86. Depp CA, Mausbach BT, Harmell AL, Savla GN, Bowie CR, Harvey PD, et al. Meta-Analysis of the Association Between Cognitive Abilities and Everyday Functioning in Bipolar Disorder. *Bipolar Disord* [Internet]. 2012 May [cited 2021 Sep 16];14(3):217. Available from: </pmc/articles/PMC3396289/>.
87. Roux P, Raust A, Cannavo AS, Aubin V, Aouizerate B, Azorin JM, et al. Cognitive profiles in euthymic patients with bipolar disorders: results from the FACE-BD cohort. *Bipolar Disord* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2022 Apr 3];19(2):146–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28421717/>.
88. Montejo L, Torrent C, Jiménez E, Martínez-Arán A, Blumberg HP, Burdick KE, et al. Cognition in older adults with bipolar disorder: An ISBD task force systematic review and meta-analysis based on a comprehensive neuropsychological assessment. *Bipolar Disord* [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 1]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bdi.13175>.
89. Tsapekos D, Strawbridge R, Cella M, Wykes T, Young AH. Predictors of psychosocial functioning in euthymic patients with bipolar disorder: A model selection approach. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 May 1];143:60–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34455193/>.

90. Ehrminger M, Brunet-Gouet E, Cannavo AS, Aouizerate B, Cussac I, Azorin JM, et al. Longitudinal relationships between cognition and functioning over 2 years in euthymic patients with bipolar disorder: A cross-lagged panel model approach with the FACE-BD cohort. *Br J Psychiatry*. 2021 Feb 1;218(2):80–7.
91. Soni A, Singh P, Shah R, Bagotia S. Impact of Cognition and Clinical Factors on Functional Outcome in Patients with Bipolar Disorder. *East Asian Arch Psychiatry*. 2017 Mar;27(1):26-34. PMID: 28387210.
92. Baş TÖ, Poyraz CA, Baş A, Poyraz BÇ, Tosun M. The impact of cognitive impairment, neurological soft signs and subdepressive symptoms on functional outcome in bipolar disorder. *J Affect Disord [Internet]*. 2015 Mar 15 [cited 2022 May 1];174:336–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25545601/>.
93. Samalin L, Boyer L, Murru A, Pacchiarotti I, Reinares M, Bonnin CM, et al. Residual depressive symptoms, sleep disturbance and perceived cognitive impairment as determinants of functioning in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord [Internet]*. 2017 Mar 1 [cited 2022 Apr 3];210:280–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28068616/>.
94. Elias LR, Miskowiak KW, Vale AMO, Köhler CA, Kjærstad HL, Stubbs B, et al. Cognitive Impairment in Euthymic Pediatric Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry [Internet]*. 2017 Apr 1 [cited 2022 May 1];56(4):286–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28335872/>.
95. Cullen B, Ward J, Graham NA, Deary IJ, Pell JP, Smith DJ, et al. Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord [Internet]*. 2016;205:165–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.063>.
96. Samalin L, de Chazeron I, Vieta E, Bellivier F, Llorca PM. Residual symptoms and specific functional impairments in euthymic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord [Internet]*. 2016 Mar 1 [cited 2022 May 1];18(2):164–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26946486/>.

97. Liu X, Ma X, Wang W, Zhang J, Sun X, Luo X, et al. The functional impairment of different subtypes and occupational states in euthymic patients with bipolar disorder. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 May 1];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33957876/>.
98. Bora E. Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 2018;229(1606):125–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.057>.
99. Turkish Journal of Psychiatry [Internet]. [cited 2022 May 1]. Available from: <https://www.turkpsikiyatri.com/Summary?Id=1173>.
100. Szmulewicz A, Valerio MP, Martino DJ. Longitudinal analysis of cognitive performances in recent-onset and late-life Bipolar Disorder: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord*. 2020;22(1):28–37.
101. Cotrena C, Damiani Branco L, Ponsoni A, Samamé C, Milman Shansis F, Paz Fonseca R. Executive functions and memory in bipolar disorders I and II: new insights from meta-analytic results. *Acta Psychiatr Scand*. 2020;141(2):110–30.
102. Batinic B, Djokic V, Ivkovic M. Assessment of Cognitive Function, Social Disability and Basic Life Skills in Euthymic Patients with Bipolar Disorder. *Psychiatr Danub* [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 3];33(3):320–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34795173/>.

DETERIORO COGNITIVO Y FUNCIONAL EN EL TRASTORNO BIPOLAR

INTRODUCCIÓN

El trastorno bipolar es considerado una de las patologías psiquiátricas más prevalentes y que producen mayor sufrimiento tanto en el paciente como en sus familias. Además del amplio abanico de síntomas, estos pacientes van a presentar déficit cognitivos y funcionales que se traducirán en dificultades en los ámbitos laboral, familiar y social.

La caracterización de estas alteraciones y su detección precoz nos ayudarán a implementar estrategias de prevención, tratamiento y rehabilitación que complementarán los tratamientos clínicos que se les ofrecen.

OBJETIVOS

- Relacionar los déficits cognitivos y las dificultades funcionales en el trastorno bipolar.
- Definir la evolución del deterioro cognitivo a lo largo de las diferentes fases de la enfermedad, de la edad y de los diferentes subtipos de la enfermedad.
- Describir las dificultades en las diversas áreas del funcionamiento en el trastorno bipolar.

RESULTADOS

Se incluyeron 29 artículos para su síntesis cualitativa en esta revisión, incluyendo: 16 metaanálisis, 6 estudios exploratorios, 2 estudios de cohortes, 2 estudios transversales multicéntricos, 1 ensayo clínico, 1 artículo original, y 1 estudio longitudinal multicéntrico.

Montejo et al. 2022	Metaanálisis	Disfunción cognitiva presente en adultos mayores con TB, con importantes déficits en casi todos los dominios, especialmente la memoria.
Ehrminger et al. 2021	Longitudinal multicéntrico	Efecto causal ascendente entre cognición y resultado funcional en pacientes eutímicos.
Samamé et al. 2022	Metaanálisis	No hay diferencias significativas entre pacientes y controles respecto a la evolución del deterioro cognitivo.
Miskowiak et al. 2022	Metaanálisis	Las alteraciones cognitivas pueden predecir la recurrencia de episodios hipomaniacos. Asociación entre atención y función ejecutiva deterioradas y posterior inicio de la enfermedad.
Sylvia et al. 2017	Metaanálisis	Depresión, irritabilidad y condiciones psiquiátricas comórbidas: impacto negativo en la calidad de vida y el funcionamiento.
Tsapekos et al. 2021	Ensayo clínico	Dificultades ejecutivas se asociaron con el funcionamiento independientemente de los síntomas.
Bas et al. 2015	Estudio exploratorio	Síntomas depresivos residuales y las alteraciones de memoria verbal: factores más asociados con el nivel de funcionamiento.



CONCLUSIONES

- ✓ Los déficits cognitivos son predictores de un peor funcionamiento en el TB, sobre todo la memoria verbal y las funciones ejecutivas.
- ✓ No hay consenso sobre la presencia de déficits cognitivos al inicio de la enfermedad. Estos no son progresivos y su curso es similar al de la esquizofrenia. Un subgrupo de pacientes no llegaría a manifestar déficits. No hay evidencia sobre un rendimiento cognitivo más pobre en TB tipo I sobre el tipo II, aunque variables como la psicosis, el empleo de antipsicóticos, el número de recaídas o tiempo de enfermedad asocian mayores alteraciones.
- ✓ Existen alteraciones en varios ámbitos del funcionamiento: problemas laborales, disfunción en las relaciones familiares y aislamiento social. Los síntomas depresivos subsindrómicos son el factor predictor más importante.