

**INCLIVA | VLC**  
Instituto de Investigación Sanitaria

**VLC/**  
CAMPUS | **mci**  
TMG



**cibersam**  
Centro de Investigación Biomédica en Red  
Salud Mental



VNIVERSITAT  
D VALÈNCIA  
Facultat de Psicologia (Ψ)

PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN PSICOLOGÍA

**ENDOFENOTIPOS NEUROCOGNITIVOS POTENCIALES  
PARA EL TRASTORNO BIPOLAR:  
Velocidad Motora Manual, Memoria Visual, Velocidad de Procesamiento**

Tesis Doctoral

Presentada por:

PATRICIA CORREA GHISAYS

Dirigida por:

Dr. JUAN CARLOS RUIZ RUIZ  
Dr. VICENT BALANZÁ MARTÍNEZ  
Dr. GABRIEL SELVA VERA

Valencia, julio de 2017



## AGRADECIMIENTOS

A todos los que de una u otra manera han propiciado, promovido, favorecido o permitido el presente trabajo:

Dr. Vicent Balanzá Martínez, Dr. Juan Carlos Ruiz Ruiz, Dr. Gabriel Selva Vera, directores de la tesis.

Dr. Rafael Tabarés-Seisdedos fundador, investigador principal y director del grupo de investigación G24 del Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Salud Mental (CIBERSAM).

Dr. Joan Vila Francés, junto con todo su equipo del “Intelligent Data Analysis Laboratory” (IDAL), de la Universidad de Valencia.

Psicólogos Joan Vicent Sánchez Ortí y Candela Conforte Molina, colaboradores.

Cristina Amézcuca García, técnico de gestión de proyectos.

Los psiquiatras, psicólogos y otros profesionales de la salud; enfermeras y enfermeros, y el personal de apoyo de las unidades de salud mental (USM) de los centros de salud y hospitales de Valencia, Foios, Catarroja, Paterna, Gandía y Sagunto, donde he realizado las evaluaciones neurocognitivas: Juliana, Pilar, Rosana, María, Feli, Jose, Pepe, Eli, Fani y tantos otros que a lo largo de estos años de investigación han facilitado mi trabajo.

Y todas las demás personas que me han dado su apoyo y estímulo para que viera finalizada esta tarea.

Pero sobretodo agradezco a los imprescindibles:

Los pacientes, sus familiares y demás personas que participaron voluntaria y desinteresadamente en los estudios; sin ellos nunca hubiera sido posible esta tesis.



## **DEDICATORIA**

A mis padres

A mi familia y amigos de aquí y de allá

A mis pacientes y alumnos

A Carlos



## ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	3
<b>DEDICATORIA</b> .....	5
<b>ÍNDICE</b> .....	7
<b>TABLAS</b> .....	11
<b>FIGURAS</b> .....	13
<b>ILUSTRACIONES</b> .....	15
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	17
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	23
<b>1. LA NEUROPSICOLOGÍA EN LA INVESTIGACIÓN PSIQUIÁTRICA</b> .....	25
<b>1.1. Dominios Cognitivos</b> .....	28
<b>1.1.1. Memoria</b> .....	29
<b>1.1.2. Atención</b> .....	30
<b>1.1.3. Funciones ejecutivas</b> .....	31
<b>1.1.4. Memoria de trabajo</b> .....	31
<b>1.1.5. Fluidez verbal</b> .....	31
<b>1.1.6. Habilidades motoras</b> .....	32
<b>2. EL ESPECTRO BIPOLAR</b> .....	33
<b>3. ENDOFENOTIPOS</b> .....	37
<b>3.1. Endofenotipos Neurocognitivos del Trastorno Bipolar</b> .....	39
<b>3.2. Limitaciones de los Estudios Endofenotípicos del Trastorno Bipolar</b> .....	42
<b>3.3. Funciones Neurocognitivas Menos Estudiadas en el Trastorno Bipolar</b> .....	50
<b>3.1.1. Velocidad Motora Manual</b> .....	52
<b>3.1.2. Memoria Visual</b> .....	54
<b>3.1.3. Velocidad de procesamiento de la información</b> .....	55
<b>COMPENDIO DE ESTUDIOS</b> .....	57
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b> .....	59
<b>5. RESUMEN</b> .....	61
<b>6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	63
<b>6.1. Hipótesis</b> .....	63
<b>6.2. Objetivos</b> .....	64
<b>7. METODOLOGÍA</b> .....	65
<b>7.1. Ámbito del Estudio</b> .....	65
<b>7.2. Diseño</b> .....	65
<b>7.3. Población y Muestra</b> .....	66

7.4.	Exploraciones .....	70
7.5.	Variables incluidas en los estudios .....	73
7.5.1.	Variables sociodemográficas .....	73
7.5.2.	Variables clínicas .....	74
7.5.3.	Variables neurocognitivas .....	77
8.	ANÁLISIS ESTADÍSTICOS .....	87
9.	PROTOCOLO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ENDOFENOTIPOS .....	89
10.	ESTUDIO 1: Velocidad Motora Manual .....	93
10.1.	Resumen .....	93
10.2.	Introducción .....	94
10.3.	Método .....	96
10.3.1.	Diseño del estudio .....	96
10.3.2.	Participantes .....	96
10.3.3.	Evaluaciones .....	97
10.3.3.1.	Evaluación Sociodemográfica y Clínica .....	97
10.3.3.2.	Cociente Intelectual Estimado (CI) .....	98
10.3.3.3.	Evaluación de la Velocidad Motora Manual .....	98
10.3.4.	Análisis Estadísticos .....	99
10.4.	Resultados .....	100
10.5.	Discusión .....	104
10.6.	Conclusiones .....	107
11.	ESTUDIO 2: Memoria Visual .....	109
11.1.	Resumen .....	109
11.2.	Introducción .....	110
11.3.	Método .....	112
11.3.1.	Diseño .....	112
11.3.2.	Participantes .....	113
11.3.3.	Procedimientos .....	114
11.3.3.1.	Variables Sociodemográficas y Clínicas .....	114
11.3.3.2.	Variable neurocognitiva: Memoria Visual .....	115
11.3.4.	Identificación del endofenotipo .....	115
11.3.5.	Análisis Estadísticos .....	116
11.4.	Resultados .....	117
11.4.1.	Características sociodemográficas de la muestra .....	117
11.4.2.	Características clínicas de la muestra .....	118
11.4.3.	Identificación y cuantificación del rendimiento en la MV .....	119
11.4.4.	Cálculo de la variable del dominio cognitivo MV (fReyT) .....	120



11.4.5.	Ajuste por edad.....	121
11.4.6.	Análisis de las covariables.....	123
11.4.7.	Análisis comparativo de los rendimientos.....	125
11.4.7.1.	Análisis en T1.....	125
11.4.7.2.	Análisis en T2.....	126
11.4.7.3.	Análisis en T3.....	127
11.4.7.4.	Evolución entre tiempos.....	129
11.5.	Discusión.....	130
11.6.	Limitaciones del estudio.....	133
11.7.	Conclusiones.....	134
12.	<b>ESTUDIO 3: Velocidad de Procesamiento de la Información.....</b>	<b>135</b>
12.1.	Resumen.....	135
12.2.	Introducción.....	136
12.3.	Método.....	139
12.3.1.	Diseño.....	139
12.3.2.	Participantes.....	139
12.3.3.	Procedimientos.....	141
12.3.3.1.	Variables Sociodemográficas y Clínicas.....	141
12.3.3.2.	Variable neurocognitiva: Velocidad de Procesamiento.....	141
12.3.4.	Identificación del endofenotipo.....	142
12.3.5.	Análisis Estadísticos.....	143
12.4.	Resultados.....	144
12.4.1.	Características sociodemográficas de la muestra.....	144
12.4.2.	Características clínicas de la muestra.....	145
12.4.3.	Identificación y cuantificación del rendimiento en la VPI.....	145
12.4.4.	Ajuste por edad.....	146
12.4.5.	Análisis de las covariables.....	148
12.4.6.	Análisis comparativo de los rendimientos.....	150
12.4.6.1.	Análisis en T1.....	150
12.4.6.2.	Análisis en T2.....	151
12.4.6.3.	Análisis en T3.....	152
12.4.6.4.	Evolución entre tiempos.....	154
12.5.	Discusión.....	155
12.6.	Limitaciones del estudio.....	159
12.7.	Conclusiones.....	159
	<b>DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GENERALES.....</b>	<b>161</b>
13.	<b>PLANTEAMIENTO GENERAL DE LA DISCUSIÓN.....</b>	<b>163</b>

<b>14.</b>	<b>VERIFICACIÓN DE CRITERIOS</b> .....	165
14.1.	Primer criterio: Asociación .....	165
14.2.	Segundo criterio: Heredabilidad .....	165
14.3.	Tercer criterio: Estabilidad .....	166
14.4.	Cuarto criterio: Independencia.....	168
14.5.	Quinto criterio: Replicación .....	169
<b>15.</b>	<b>IDENTIFICACIÓN FINAL DE LOS ENDOFENOTIPOS</b> .....	173
15.1.	Velocidad Motora Manual: ENDOFENOTIPO POTENCIAL .....	173
15.2.	Memoria Visual: ENDOFENOTIPO VÁLIDO.....	173
15.3.	Velocidad de Procesamiento: ENDOFENOTIPO DUDOSO .....	174
<b>16.</b>	<b>CONCLUSIONES FINALES</b> .....	177
<b>17.</b>	<b>LIMITACIONES GENERALES</b> .....	179
<b>18.</b>	<b>APORTACIONES Y VENTAJAS DE LA PRESENTE TESIS</b> .....	181
	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	185
	<b>ANEXOS</b> .....	207

## TABLAS

Tabla 1: Publicaciones en 'pubmed' por diagnóstico _____	34
Tabla 2: Criterios para seleccionar endofenotipos (Hasler et al., 2006) _____	39
Tabla 3: Resultados de la búsqueda _____	51
Tabla 4: PROTOCOLO DE VERIFICACIÓN DE CRITERIOS _____	89
Tabla 5: Características sociodemográficas y clínicas de la muestra por grupos _____	101
Tabla 6: Puntuaciones medias de los grupos en las Subpruebas y en los tres tiempos _____	102
Tabla 7: Diferencias de los valores del FTT entre grupos en los tres tiempos _____	103
Tabla 8: Significancia estadística de factores sociodemográficos y clínicos _____	103
Tabla 9: PROTOCOLO DE VERIFICACIÓN DE CRITERIOS _____	116
Tabla 10: Características sociodemográficas de los grupos en T1 _____	118
Tabla 11: Características clínicas de los TB en T1 _____	119
Tabla 12: Puntuaciones medias en las subpruebas por grupos y tiempos _____	120
Tabla 13: Matriz de correlaciones de las subpruebas _____	120
Tabla 14: Significancia estadística entre el rendimiento y la edad _____	121
Tabla 15: ANCOVA con variables independientes del grupo TB _____	123
Tabla 16: ANCOVA con variables independientes del grupo TB-F _____	124
Tabla 17: ANCOVA con variables independientes del grupo CS _____	124
Tabla 18: Medias de los grupos en T1 _____	125
Tabla 19: Diferencias entre grupos en T1 _____	125
Tabla 20: Medias de los grupos en T2 _____	127
Tabla 21: Diferencias entre grupos en T2 _____	127
Tabla 22: Medias de los grupos en T3 _____	128
Tabla 23: Diferencias entre grupos en T3 _____	128
Tabla 24: Estabilidad de resultados entre tiempos _____	130
Tabla 25: Diferencias de las significancias entre tiempos _____	130
Tabla 26: VERIFICACIÓN DE CRITERIOS _____	131
Tabla 27: PROTOCOLO DE VERIFICACIÓN DE CRITERIOS _____	142
Tabla 28: Características sociodemográficas de los grupos en T1 _____	144
Tabla 29: Características clínicas de los TB en T1 _____	145

Tabla 30: Significancia estadística entre el rendimiento y la edad	146
Tabla 31: ANCOVA con variables independientes del grupo TB	148
Tabla 32: ANCOVA con variables independientes del grupo TB-F	149
Tabla 33: ANCOVA con variables independientes del grupo CS	149
Tabla 34: Medias de los grupos en T1	150
Tabla 35: Diferencias entre grupos en T1	151
Tabla 36: Medias de los grupos en T2	152
Tabla 37: Diferencias entre grupos en T2	152
Tabla 38: Medias de los grupos en T3	153
Tabla 39: Diferencias entre grupos en T3	153
Tabla 40: Estabilidad de resultados entre tiempos	154
Tabla 41: Diferencias de las significancias entre tiempos	154
Tabla 42: VERIFICACIÓN DE CRITERIOS	155
Tabla 43: CRITERIO DE ASOCIACIÓN - RESUMEN	165
Tabla 44: CRITERIO DE HEREDABILIDAD - RESUMEN	166
Tabla 45: CRITERIO DE ESTABILIDAD - RESUMEN	168
Tabla 46: CRITERIO DE INDEPENDENCIA - RESUMEN	169
Tabla 47: CRITERIO DE REPLICACIÓN - RESUMEN	172
Tabla 48: IDENTIFICACIÓN FINAL DE LOS ENDOFENOTIPOS	173

## FIGURAS

Figura 1: Publicaciones en 'pubmed' por diagnóstico _____	33
Figura 2: Porcentajes de los resultados de la búsqueda _____	51
Figura 3: Participantes en los tres estudios _____	69
Figura 4: Comparativa FTT vs. Edad _____	100
Figura 5: Evolución de los grupos a través de los tiempos _____	103
Figura 6: Participantes del Estudio 2 _____	114
Figura 7: Diagrama de correlaciones de las subpruebas _____	121
Figura 8: Tendencia lineal sobre la edad _____	122
Figura 9: Tendencia lineal sobre la edad corregida _____	122
Figura 10: Tendencia lineal sobre los años de educación _____	124
Figura 11: Distribución de los grupos en T1 _____	126
Figura 12: Distribución de los grupos en T2 _____	127
Figura 13: Distribución de los grupos en T3 _____	128
Figura 14: Evolución de los grupos entre T1 y T2 _____	130
Figura 15: Participantes del Estudio 3 _____	140
Figura 16: Tendencia lineal sobre la edad _____	147
Figura 17: Tendencia lineal sobre la edad corregida _____	147
Figura 18: Tendencia lineal sobre los años de educación _____	149
Figura 19: Distribución de los grupos en T1 _____	151
Figura 20: Distribución de los grupos en T2 _____	152
Figura 21: Distribución de los grupos en T3 _____	153
Figura 22: Evolución de los grupos entre T1 y T2 _____	155



## ILUSTRACIONES

Ilustración 1: YMRS _____	75
Ilustración 2: HRSD-17 _____	76
Ilustración 3: Instrucciones de la subprueba de Vocabulario _____	79
Ilustración 4: Subprueba Vocabulario del WAIS-III _____	79
Ilustración 5: Puntuación de la subprueba Vocabulario _____	79
Ilustración 6: FTT – Instrumento de medición _____	80
Ilustración 7: Figuras de REY A y B _____	81
Ilustración 8: Hoja de aplicación para la copia _____	83
Ilustración 9: Unidades de puntuación _____	83
Ilustración 10: Criterios de Puntuación _____	83
Ilustración 11: Ejemplo de puntuación de fRey2 _____	83
Ilustración 12: Subprueba ‘Símbolos’ del WAIS-R _____	84
Ilustración 13: Subprueba ‘Clave de Números’ del WAIS III _____	85





# INTRODUCCIÓN



El trabajo realizado como base para los tres estudios que conforman la presente tesis se enmarca dentro de algunos de los proyectos que lleva a cabo el grupo de investigación al cual pertenezco: G24 del Centro de Investigación Biomédica en Red, área de Salud Mental (CIBERSAM) y que a su vez forma parte de la Unidad de Evaluación en Autonomía Personal, Dependencia y Trastornos Mentales Graves (TMAP) de la Unidad Central de Investigación de Medicina (UCIM) de la Universitat de València.

Dichos proyectos son:

- “Identificación y validación de biomarcadores periféricos para el déficit neurocognitivo en el trastorno bipolar, depresión, esquizofrenia y diabetes”. Fondo de Investigación en Salud (FIS) del Instituto de Salud Carlos III. 2015 – 2018.
- “Impacto del ejercicio aeróbico (un programa de ejercicio) sobre el síndrome metabólico, la neurocognición y el empoderamiento en individuos con enfermedades mentales graves incluyendo depresión, trastorno bipolar y esquizofrenia: un estudio longitudinal”. Dentro del macro proyecto: “Understanding obesity (OB), metabolic syndrome (METS), type 2 diabetes (T2DM) and fatty liver disease (FL): a multidisciplinary approach”. Fondo de Investigación en Salud (FIS) del Instituto de Salud Carlos III - CIBERSAM. 2015 – 2017.
- “Disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y neurocognición en trastorno bipolar y diabetes mellitus tipo 2: un estudio comparativo”. Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO). 2015 – 2016.
- “Eficacia comparativa de dos estrategias de intervención psicosocial (neurocognitiva versus psicoeducativa) como tratamiento coadyuvante al farmacológico versus tratamiento habitual en el trastorno bipolar”. Fondo de Investigación en Salud (FIS) del Instituto de Salud Carlos III – CIBERSAM. 2009 – 2010.
- “Estudio de endofenotipos cognitivos en pacientes esquizofrénicos, bipolares y en sus familiares de 1º grado”. Fondo de Investigación en Salud (FIS) del Instituto de Salud Carlos III - Universidad de Valencia. 2007 – 2008.

El pertenecer como Investigadora / Neuropsicóloga, desde sus inicios a este grupo creado y dirigido por el profesor Rafael Tabarés-Seisdedos y al cual pertenecen como investigadores senior desde su creación dos de los directores de mi tesis, entre otros tantos investigadores de gran prestigio profesional con una amplia trayectoria investigativa y que figuran como principales autores en diversas publicaciones científicas de alto impacto nacional e internacional; además de ser un motivo de

satisfacción para mí, puede servir como un importante indicador de la calidad del trabajo realizado.

Mi implicación dentro de estos proyectos incluye labores de coordinación logística, selección, preparación y aplicación de test y otros instrumentos de evaluación y valoración (neurocognitivos, clínicos, psicológicos, psicosociales y funcionales); selección, reclutamiento y evaluación de casos; corrección de pruebas y obtención de resultados; preparación de bases de datos informatizadas e introducción de datos; análisis estadístico e interpretación de resultados; elaboración de informes, y participación como coautora de los siguientes artículos publicados en revistas de alto impacto y en su mayoría, directamente relacionados con el tema principal de la presente tesis:

- Looking again, and harder, for a link between molecules and severe mental disorders: A translational and integrated multi-disciplinary approach. Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Escámez T, Etxevarría D, Selva-Vera G, Salazar-Fraile J, Fuentes I, Correa Ghisays P, Gómez-Beneyto M, Ponce B, Geijo-Barrientos E, Martínez S. *European Journal of Psychiatry*. Vol. 23, Supl. (160-166). 2009.
- The switch from conventional to atypical antipsychotic treatment should not be based exclusively on the presence of cognitive deficits. A pilot study in individuals with schizophrenia. Selva-Vera G, Balanzá-Martínez V, Salazar-Fraile J, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Correa Ghisays P, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. *BioMed Central Psychiatry*. 10:47. 2010.
- P01-425 - Smoking and neurocognition in schizophrenia and bipolar disorder. Merino T, Balanzá V, Selva G, Salazar J, Correa P, Fuentes I, Tabarés R. *European Psychiatry*. Volume 26, Supplement 1, Pages 429. 2011.
- Suitable cognitive endophenotypes from a family and prospective study of schizophrenia and bipolar disorder. Balanzá-Martínez V, Selva G, Salazar J, Correa P, Martínez-Arán A, Torrent C, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. *International Clinical Psychopharmacology*. Volume 26. p e62–e63. 2011.
- Efficacy of Functional Remediation in Bipolar Disorder: A Multicenter Randomized Controlled Study. Torrent C, Bonnin C, + Correa P, + Vieta E. *American Journal of Psychiatry*. 170:852-859. 2013.
- Verbal memory as a mediator in the relationship between subthreshold depressive symptoms and functional outcome in bipolar disorder. Bonnin C, González-Pinto A, + CIBERSAM Functional Remediation Group: Alegría A, + Correa P, + Vega P. *Journal of Affective Disorder*. Mayo; 160:50-4. 2014.

- Functional remediation for patients with bipolar II disorder: improvement of functioning and subsyndromal symptoms. Solé B, Bonnín C, Mayoral M, Amann BL, Torres I, González-Pinto A, Jiménez E, Crespo JM, Colom F, Tabarés-Seisdedos R, Reinares M, Ayuso-Materos JL, Soria S, García-Portilla MP, Ibáñez A, Vieta E, Martínez-Aran A, Torrent C, CIBERSAM Functional Remediation Group: Alegría A, + Correa P, + Vega P. *European Neuropsychopharmacology*. Febrero; 25(2):257-64. 2015.
- Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. Anaya C, Torrent C, Caballero FF, Vieta E, Bonnín C, Ayuso-Materos JL, CIBERSAM Functional Remediation Group: Alegría A, +, Correa P, +, Vega P. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 133:386-398. 2016.



# MARCO TEÓRICO





## 1. LA NEUROPSICOLOGÍA EN LA INVESTIGACIÓN PSIQUIÁTRICA

La neuropsicología clínica es una ciencia aplicada que deriva de la conjunción de la neurología y la psicología (Lezak et al., 2012). La exploración neuropsicológica tiene como antecedentes los estudios que en la segunda mitad del siglo XIX se centraron en la relación que se podía establecer entre la topografía, el tipo de lesión y los déficits observados en el lenguaje, la memoria y otras funciones cognitivas en enfermos con lesiones cerebrales.

Los avances realizados por Wernicke y Broca en el conocimiento de las afasias y la diferenciación hemisférica impulsaron su desarrollo en el siglo XX, avanzando progresivamente hasta alcanzar uno de sus puntos culminantes con los trabajos de Luria en 1973; y experimentando un avance notable en las últimas décadas.

Fruto de este desarrollo es la creación de baterías neuropsicológicas cada vez más completas, sensibles y específicas para poner en evidencia los déficits neurocognitivos en los pacientes. Además, el campo de la neuropsicología, restringido en sus comienzos a los procesos traumáticos (daño cerebral sobrevenido) del Sistema Nervioso Central (SNC), ha ido ampliándose progresivamente a otras patologías cerebrales y, de forma especial, en el último cuarto de siglo, a los trastornos mentales graves (TMG).

También ha contribuido a este avance el cambio que los propios psiquiatras y otros profesionales de la salud mental han experimentado en la concepción de la etiología de los trastornos mentales. Así, en los años 80, la percepción que se tenía de la esquizofrenia cambió de forma dramática, pasando de ser considerada una enfermedad que conllevaba casi siempre un deterioro progresivo a entenderla como un trastorno del neurodesarrollo, en el cual, acontecimientos pre-, peri- y postnatales pueden suponer factores de riesgo para la aparición de la enfermedad (Lewis y Levitt, 2002). Más recientemente, en el cambio de siglo, diversos estudios (Green y Neuchterlein, 1999) han puesto de manifiesto las implicaciones que en el tratamiento de estos trastornos tiene la neuropsicología como disciplina aplicada.

Actualmente, esta disciplina se ocupa principalmente de la expresión comportamental de las alteraciones cerebrales, siendo una de sus principales funciones el diagnóstico, por medio del cual se aporta, por una parte, un apoyo inestimable a la discriminación entre enfermedades neurológicas y psiquiátricas, y por otra, una ayuda en la localización de las lesiones en el SNC. Además, otras de sus principales aplicaciones prácticas son la intervención, la planificación, la remediación-rehabilitación, la evaluación de intervenciones, el peritaje forense y la investigación (Lezak et al., 2012).

Precisamente, como herramienta de investigación ha tenido un gran auge en los últimos años y los datos que aporta generan hipótesis que conducen a modelos y teorías que intentan explicar la etiología de las enfermedades del SNC.

Las medidas estandarizadas o demográficamente representativas permiten la estimación del rendimiento o nivel de funcionamiento de un paciente con respecto a la “norma” en un dominio cognitivo particular. Esto sirve tanto al investigador como al clínico para establecer los niveles particulares de deterioro o integridad de las regiones cerebrales involucradas en la ejecución de la tarea medida, demarcando la naturaleza exacta de los déficits. Por ejemplo, el análisis de la afasia puede incluir el examen de muchas áreas especializadas del lenguaje, tales como el habla espontánea, las habilidades para denominar, el reconocimiento y la respuesta a los comandos verbales, entre otras (La Marre, 2014).

La evaluación neuropsicológica se fundamenta en el modelo psicométrico, con el fin de evaluar las funciones neurocognitivas superiores. Para ello se sirve de la ejecución de ciertas tareas que se supone son reflejo directo del funcionamiento cognitivo cerebral del sujeto. Con ella, se parte del conocimiento de la alteración cognitiva que cursa con una enfermedad para llegar a hacer inferencias respecto al funcionamiento del cerebro humano (Costa, 1995), convirtiéndose así en un medio integral con el cual se puede evaluar de manera sensible la mayor parte de las funciones cerebrales y la cognición humana.

Los diversos procedimientos evaluativos que esta involucra son utilizados en múltiples contextos y variedad de poblaciones de pacientes, de manera ampliamente aceptada en los gremios de neurólogos, neurocirujanos, psiquiatras, psicólogos clínicos y otros profesionales médicos y de la salud, para proporcionar un conocimiento profundo de la neurocognición tanto de pacientes como de personas sanas (Cullum, 1998).

Este tipo de evaluación no debe ser considerada un fin en sí misma, sino que debe entenderse como, además de ser la base de la investigación científica psiquiátrica, psicosocial y psicológica, el requisito sine qua non de la planificación e implementación de programas, terapias y tareas de rehabilitación cognitiva.

Cuando se conocen los procesos que ya no funcionan normalmente en los individuos a tratar, se puede estructurar la forma y el tipo de intervención necesaria para cada caso o grupo de casos. Igualmente, durante los tratamientos se hace imprescindible el seguimiento y la evaluación final para efectuar las modificaciones que sean necesarias durante el tiempo de la intervención y esclarecer si se ha llegado o no al nivel óptimo deseado al finalizar la terapia.

Con una adecuada evaluación neurocognitiva final, también se podrá hacer un mejor pronóstico del curso de la enfermedad y de lo que se espera sea el rendimiento máximo posible de alcanzar por el individuo o grupo intervenido (Beaumont, 2004).

Para evaluar si los déficits cognitivos son generales (difusos) o focales, es necesario responder a la cuestión de si un paciente o grupo de casos tiene ese deterioro en comparación con un grupo de referencia, y adicionalmente, se deberá interpretar adecuadamente el patrón de ese deterioro, es decir, si los déficits pertenecen a uno o más dominios cognitivos.

Aunque la evaluación neuropsicológica por sí misma no puede determinar de manera independiente o precisa si existen lesiones orgánicas y dónde están localizadas, en conjunto con otras herramientas de diagnóstico, es un instrumento de detección altamente confiable (Kessels y Hendriks, 2016).

Entre las diversas técnicas clínicas para detectar, evaluar y diagnosticar los daños cerebrales, la evaluación con test neuropsicológicos representa una de las formas más económicas y en ocasiones menos complicadas para conocer el alcance de una lesión o deterioro y la manifestación conductual y/o cognitiva de los déficits asociados.

Concretamente, dentro de las aplicaciones de la neuropsicología en la psiquiatría se incluyen la identificación de lesiones cerebrales, la evaluación del deterioro neurocognitivo y la propuesta de teorías acerca de la localización anatómica de síntomas en distintas patologías psiquiátricas (Keefe, 1995).

Asimismo, cabe mencionar el impulso que están experimentando los programas de rehabilitación en algunos trastornos como la esquizofrenia y el trastorno bipolar basados en los hallazgos de la exploración neurocognitiva, los cuales están permitiendo la mejoría o el retraso en el avance de sus déficits cognitivos (Fuentes-Durá et al., 2012; Torrent et al., 2013).

Adicionalmente, las pruebas neuropsicológicas pueden proporcionar información sobre el nivel actual, el funcionamiento psicosocial global o su pronóstico en términos de autocuidado, relaciones interpersonales, desempeño académico o profesional (Winiarski y Whitaker, 2015).

El nivel de funcionamiento de cada sujeto estudiado se obtiene por comparación estadística con los del grupo normativo de referencia, teniendo en cuenta variables como el sexo, la edad y el número de años de educación, entre otras.

El control de todas estas variables es uno de los problemas metodológicos más importantes a la hora de valorar adecuadamente los rendimientos en las pruebas. También es preciso tener en cuenta que múltiples factores como el abuso de sustancias y otras comorbilidades, el estado clínico, los antecedentes de gravedad clínica o los efectos secundarios de los tratamientos farmacológicos, pueden afectar los rendimientos neurocognitivos (Balanzá-Martínez et al., 2010 y 2015; Dias et al., 2012).

El desempeño durante una evaluación neuropsicológica, por ser esta una actividad altamente exigente para la persona a la que se le realiza, depende en gran medida de

su motivación y nivel de cooperación, pero, adicionalmente requiere que el evaluado tenga la capacidad de entender y seguir las instrucciones, y sea capaz de concentrarse durante un determinado período de tiempo; en este sentido, la ansiedad es un factor de gran influencia sobre el rendimiento cognitivo.

Pero es en el campo de la psiquiatría donde el mismo nivel cognitivo de partida del paciente representa el mayor reto para la investigación ya que las personas con trastornos mentales presentan alteraciones neurocognitivas que son mayores de las esperadas en otras enfermedades médicas (Lezak et al., 2012; Uekermann y Daum, 2001). Es por esto por lo que, si se pretende hacer una evaluación neuropsicológica completa y lo más acertadamente posible en la investigación psiquiátrica, se deberían tener en cuenta el mayor número de variables sociodemográficas, sociales, clínicas, biológicas y psicológicas posibles, y la combinación con otras técnicas y procedimientos médicos para lograr el mayor nivel de validez y confiabilidad en los resultados de los estudios.

En todo caso, las pruebas neuropsicológicas no son mejores que los profesionales que las aplican e interpretan. Por tanto, las mejores pruebas en manos inadecuadas pueden dejar de dar las conclusiones precisas y correctas para las que han sido diseñadas (Cullum, 1998).

En resumen, en el estudio de las enfermedades psiquiátricas, la neuropsicología ha suscitado un interés creciente por una serie de motivos:

En primer lugar, ha permitido demostrar de forma clara la presencia de déficit cognitivos concomitantes a estos trastornos, explicando que no son estáticos, sino que tienden a fluctuar a lo largo de evolución de la enfermedad, aunque mantienen de base una afectación persistente.

Por otra parte, ha facilitado la explicación de que muchos de ellos se comportan como marcadores de vulnerabilidad, que pueden aparecer ya desde la infancia de una manera incipiente, y que se van haciendo más evidentes al llegar a la edad adulta.

Por último, y en el lugar más importante, en la última década la evaluación neurocognitiva está haciendo una especial contribución al estudio y aplicación del concepto “endofenotipo neurocognitivo” como centro de las principales investigaciones en salud mental (Balanzá-Martínez et al., 2008; Tabarés-Seisdedos et al., 2008; Verdejo-García y Tirapu-Ustároz, 2012).

### **1.1. Dominios Cognitivos**

Existen muchas formas de clasificar las funciones o dominios cognitivos y las pruebas o tests que sirven para evaluarlos.

Retomando algunos términos utilizados en la nueva forma de clasificación del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5ª. Edición (DSM 5) de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) (2014), sobre los “trastornos neurocognitivos”, se pueden extraer los siguientes dominios cognitivos:

- La *atención compleja*, que incluye tanto la atención simple como la velocidad de procesamiento de la información.
- La *habilidad o funcionamiento ejecutivo*, compuesto a su vez por otras funciones como la planificación, la toma de decisiones, la capacidad de corregir los propios errores y la flexibilidad para modificar los hábitos, entre otras.
- El *aprendizaje* y la *memoria*: inmediata, diferida, interferida, de trabajo y sus subtipos.
- El *lenguaje*, en sus vertientes expresiva y receptiva.
- La *percepción y la construcción visual*.
- La *cognición social* o capacidad para regular el comportamiento y las emociones en el contexto social.

Aunque los distintos dominios y funciones neurocognitivas no son independientes entre sí, hay algunas que, por ser objeto frecuente de investigaciones psiquiátricas, se pueden explicar separadamente (Balanzá-Martínez, 2005):

### **1.1.1. Memoria**

En los primeros modelos explicativos, se consideraba que los procesos cognitivos implicados en la memoria eran la atención, la codificación, el almacenamiento, la consolidación y la recuperación de la información. En este modelo clásico (Squire, 1987) se establecía además una distinción entre la memoria sensorial, memoria a corto plazo y memoria a largo plazo.

Actualmente, la neuropsicología entiende que la memoria es una función mucho más compleja, la cual puede subdividirse en diversas tareas y clasificarse de distintas maneras (Kopelman, 2002):

- Por el tiempo en que se recuerda algo: se refiere al tiempo en que una información se retiene. Podemos hablar así de “memoria inmediata” la cual es retenida unos pocos segundos y de “memoria diferida”, la cual puede ser retenida hasta varias horas después de recibida la información; en esta tipología, también se puede

clasificar a la memoria como “reciente” o “remota”. La memoria inmediata se puede evaluar mediante tareas de repetición de series de estímulos (p.ej. números), y la diferida, mediante el aprendizaje de estímulos repetidos una o varias veces, y pasado un tiempo determinado, con o sin interferencia, se le pide al sujeto que evoque lo aprendido.

- Por el tipo de información que se recuerda: en esta categorización se pueden encontrar la “memoria semántica” (información impersonal) que incluye conocimientos sobre el significado de palabras, hechos y conceptos, los objetos y sus interrelaciones, así como información general sobre el mundo; y la “memoria episódica” (información autobiográfica), la cual hace referencia a los acontecimientos del pasado, especificados por características de tiempo y lugar (Tulving, 1972).
- Por la forma en que se recuerda: se encuentran aquí la “memoria explícita” o *declarativa*, mediada por la memoria episódica, y la “memoria implícita” o de *procedimientos*, que depende de las capacidades personales y las técnicas con que se recupera la información (condicionamiento clásico, aprendizaje de habilidades perceptivo-motoras, y *priming* o facilitación de respuestas).

También se puede clasificar la memoria por la naturaleza de la información que deberá ser recordada (verbal o no verbal), la forma en que se accede a ella (visión, audición, tacto, gusto, olfato, cinestesia; individualmente o de manera combinada), y el tipo de tarea (recuerdo libre, guiado o de reconocimiento).

### 1.1.2. Atención

Es considerada como una “meta-función” cognitiva, ya que es indispensable para el funcionamiento cognitivo general de los individuos. Se encarga de seleccionar y filtrar la información que procesarán otras funciones cognitivas complejas como la memoria.

La mayoría de los sistemas cognitivos pueden funcionar más o menos de manera independiente, pero ninguno podría hacerlo sin que medie la “atención”. Específicamente, la atención está involucrada en procesos de selección, distribución y mantenimiento de la actividad cognitiva en general.

Es difícil separar la atención de la concentración o del seguimiento mental o tracking (Lezak et al., 2012) ya que es un conjunto multidimensional de procesos que involucra diversos dominios cognitivos, variedad de componentes (focalización, alternancia, codificación y vigilancia) y múltiples niveles jerárquicos (focalizada, sostenida, selectiva, alternante y dividida) (Sohlberg y Mateer, 1989; Mirsky et al., 1991).

### **1.1.3. Funciones ejecutivas**

Son un conjunto de habilidades cognitivas superiores que se relacionan entre sí para establecer metas, diseñar planes y programas, iniciar actividades y hacer operaciones mentales. Estas funciones, mediante la retroalimentación, facilitan la auto-regulación y la supresión de respuestas o conductas inadecuadas y la comprobación de errores o la monitorización de estrategias.

Igualmente, permiten la resolución de problemas, la utilización de conceptos abstractos, la toma de decisiones y la selección de acciones correctas. Son responsables de la flexibilidad y el cambio cognitivo frente a situaciones nuevas o complejas, consiguiendo mantener la conducta bajo control y orientada hacia los objetivos preestablecidos.

En términos de Lezak et al. (2012), “las funciones ejecutivas son aquellas capacidades mentales esenciales para realizar una conducta eficaz, creativa y socialmente aceptada”.

### **1.1.4. Memoria de trabajo**

Es también llamada memoria operativa. Aunque es uno de los subtipos de la memoria, se explica separadamente debido a su complejidad. Este tipo de memoria necesita de la coordinación con otras funciones cognitivas o subsistemas como el “bucle articulatorio” para mantener activa la información verbal, la “agenda visoespacial” para mantener y manipular imágenes y el sistema ejecutivo central para regular y seleccionar estrategias (Baddeley, 1986).

Algunos autores consideran que debe ser incluida dentro de la clasificación de funciones ejecutivas ya que es de vital importancia para organizar los pensamientos y las acciones futuras a partir del pasado reciente (Morice y Delahunty, 1996).

Representa una variante de la memoria a corto plazo en la cual no sólo se retiene la información durante unos segundos, sino que, adicionalmente se realiza una manipulación de dicha información para emitir una respuesta.

### **1.1.5. Fluidez verbal**

Este dominio cognitivo está directamente relacionado con el nivel educativo y el almacén léxico.

Se refiere a la velocidad y facilidad de producción verbal, es decir, es la capacidad que un individuo tiene para recuperar información verbal o generar palabras a partir de estrategias o consignas que pueden ser de aspecto semántico por generación de categorías o la organización de la información en grupos significativos, o de índole fonémica, las cuales se basan en criterios léxicos o fonológicos para la recuperación verbal.

Esta función depende directamente de otras funciones cognitivas como la velocidad de respuesta, la organización mental, las estrategias de búsqueda y las memorias a corto, largo plazo y de trabajo (Rubiales et al., 2013).

#### **1.1.6. Habilidades motoras**

Más que a las habilidades motoras en sí mismas, esta función se refiere a aquellos procesos cognitivos complejos como la planificación y representación motora de la acción, que son imprescindibles para la realización de tareas motoras como la fuerza, la velocidad, la precisión o la coordinación (Esparza et al., 2008).

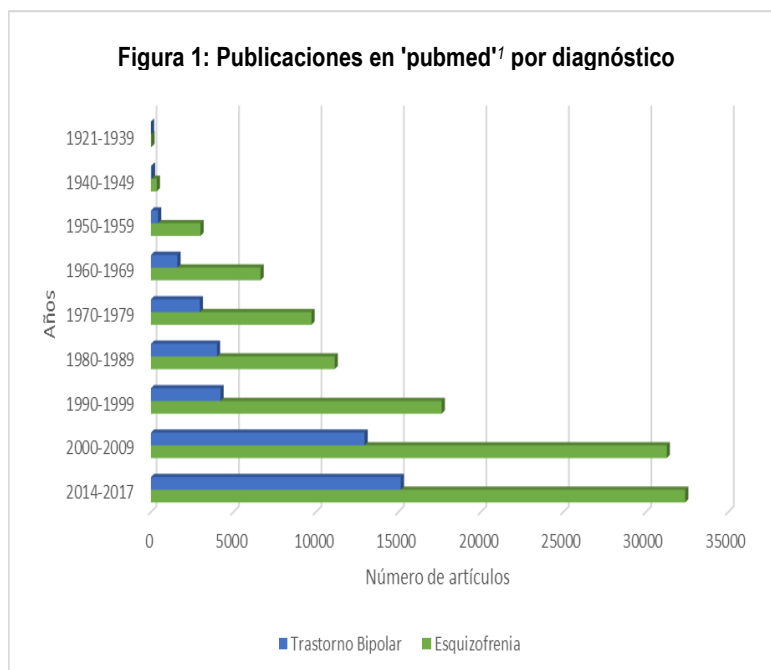


## 2. EL ESPECTRO BIPOLAR

Tradicionalmente el trastorno bipolar, frente a la esquizofrenia, ha tendido a ocupar un lugar secundario en el ámbito investigativo, siendo este el principal motivo de su elección como población diana de la presente tesis.

Esta desventaja se puede constatar al hacer una búsqueda sencilla en Pubmed<sup>1</sup>, donde se observa que, desde 1921 hasta el 13 de febrero de 2017, hay 124.780 resúmenes de artículos o citas científicas y médicas que contienen el término “esquizofrenia” (schizophrenia) mientras que sólo hay 44.133 con el término “trastorno bipolar” (bipolar disorder), diferencias que se pueden ver más claramente al subdividir la búsqueda en rangos de diez años (**Figura 1** y **Tabla 1**).

Sin embargo, cabe destacar el notorio aumento en el interés por la segunda en detrimento de la primera, a comienzos de 2017, año en el cual, a pesar de sólo haber transcurrido unas pocas semanas en el momento en que se realizó la búsqueda, se encontraron 97 publicaciones con la palabra “esquizofrenia” y 406 con las palabras “trastorno bipolar” en el mencionado buscador.



<sup>1</sup> Pubmed: National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine 8600 Rockville Pike, Bethesda MD, 20894 USA. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

**Tabla 1: Publicaciones en 'pubmed'<sup>1</sup> por diagnóstico**

Años	Esquizofrenia	Trastorno Bipolar
2014-2017	32388	15144
2000-2009	31272	12950
1990-1999	17627	4217
1980-1989	11138	4003
1970-1979	9731	2963
1960-1969	6643	1604
1950-1959	3004	432
1940-1949	356	56
1921-1939	26	0

<sup>1</sup>Datos obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Pubmed ©. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. 8600 Rockville Pike, Bethesda MD, 20894 USA

En la mayoría de los artículos encontrados sobre el trastorno bipolar, se observa un incremento en el interés por aportar más conocimiento a los procesos neurobiológicos que subyacen a esta enfermedad, los mecanismos que están asociados a las fluctuaciones afectivas, los síntomas diferenciales, los déficits neurocognitivos y los efectos que tiene esta sobre el funcionamiento interpersonal y psicosocial de quienes la padecen.

Desde muy antiguo en la literatura médica, ya Hipócrates (Isla de Cos, actual Grecia, 460 a.C. - Larisa, *ídem*, 370 a.C.) se refería a la manía y la melancolía como rasgos o estados del ser humano; en el siglo XVI el médico español Andrés Piquer Arrufat (Fórnoles, Teruel, 6 de noviembre de 1711 - Madrid, 3 de agosto de 1772) al reseñar la enfermedad del Rey Fernando VI (Madrid, 23 de septiembre de 1713 - Villaviciosa de Odón, 10 de agosto de 1759), la describe como “afecto melancólico-maníaca”.

A pesar de este comienzo explicativo conjunto de la manía y la depresión, en la búsqueda de factores heredados, biológicos o del desarrollo que den explicación a este tipo de enfermedades se trataron en la mayoría de los libros de medicina separadamente (Vieta y Barcia, 2000), pero englobadas en una conceptualización general llamada “trastornos del ánimo”.

Posteriormente surge el concepto de “espectro afectivo-bipolar”, el cual pretende diferenciar dos tipos de enfermedades que se manifiestan fenotípicamente igual, pero con distinta expresión: trastornos unipolares y bipolares (Angst et al., 2003). Partiendo de este concepto, ulteriormente, en el campo más específico de la bipolaridad, surge el llamado “espectro bipolar” como un término amplio que sirve para abarcar los diferentes tipos del trastorno bipolar (Vázquez, 2014).

De esta forma, solo aparece oficialmente como una entidad médica unitaria alrededor de 1850, cuando Jean Pierre Falret (Francia, 26 de mayo de 1794 - 28 de octubre de

1870) la describió como una “locura circular”, con una forma de alineación que alternaba periodos de melancolía con otros de excitación y la planteó como una enfermedad que cursa con deterioro mental, y casi al mismo tiempo, Jules Gabriel François Baillarger (Francia, 25 de marzo de 1809 - 31 de diciembre de 1890) la llamó “locura de doble forma” y la caracterizó con episodios de excitación y depresión.

Pero, es la descripción de la “psicosis manícodepresiva” de Emil Kraepelin (Neustrelitz, 15 de febrero de 1856 - Múnich, 7 de octubre de 1926), la que más influencia ha tenido en las clasificaciones de esta enfermedad psiquiátrica. Kraepelin emplea expresiones como “disposición a la depresión” y “disposición a la manía” a la vez que describe una “disposición a la ciclotimia”, caracterizada por fluctuaciones del humor entre los polos depresivo y maníaco en una misma persona, y a diferencia de Falret, la definió como una enfermedad que no evoluciona hacia el deterioro mental.

El término “bipolar” se menciona por primera vez en la década de los años 50 cuando Karl Leonhard (Alemania, 21 de marzo de 1904 - 23 de abril de 1988) hace una diferenciación entre la depresión y el trastorno bipolar.

El primer manual oficial en incluirla como una entidad unitaria es la primera versión del DSM (APA, 1952). Aunque esta primera versión representó un avance importante en la búsqueda de un conjunto estandarizado de criterios diagnósticos de las enfermedades mentales, la presenta en términos demasiado inespecíficos llamándola “reacción maníaco-depresiva”. Es esta obra la que marca una nueva tendencia científica hacia la categorización y especificidad del “Espectro Bipolar”, englobando definitivamente así, tipologías clínicamente diferenciadas. En su actualización de 1980 (DSM-III) se presenta por primera vez el término que aún hoy se utiliza: “Trastorno Bipolar”, como una categoría que incluye tipos diferentes de esta enfermedad. En su última versión publicada en español en 2014 (DSM-5), esta tipología se mantiene, con pocas variaciones:

- Trastorno Bipolar I (TB I): es necesario que se cumplan los criterios para un episodio maníaco. Antes o después de este, pueden haber existido episodios hipomaníacos o episodios de depresión mayor. En esta clasificación, el DSM-5 plantea como consecuencia funcional que “los pacientes con TB I realizan peor los test cognitivos que las personas sanas. Las alteraciones cognitivas pueden contribuir a que se produzcan dificultades vocacionales e interpersonales y persisten a lo largo de la vida, incluso durante los períodos eutímicos” (APA, 2014).
- Trastorno Bipolar II (TB II): es necesario que se cumplan los criterios para un episodio hipomaníaco actual o pasado y los criterios para un episodio de depresión mayor actual o pasado. En esta clasificación, el DSM-5 plantea como consecuencia funcional del TB II que “los pacientes con TB II realizan peor los test cognitivos que los individuos sanos, con la excepción de los de la memoria y de fluidez semántica, y tienen un deterioro cognitivo similar al de los pacientes con TB I. Las alteraciones cognitivas presentes en el TB II pueden contribuir a generar problemas

vocacionales. El desempleo prolongado en los pacientes con trastorno bipolar se asocia a más episodios de depresión, a una edad más avanzada, a un aumento de las tasas actuales del trastorno de pánico y a antecedentes de trastorno por abuso de alcohol a lo largo de la vida.” (APA, 2014).

A pesar de la aceptación general de esta diferenciación entre ambos tipos de trastorno bipolar, tradicionalmente ha existido un debate que aún hoy se mantiene sobre la validez de esta separación, en el cual muchos autores llegan a opinar que es más lo que une que lo que separa a estas dos entidades nosológicas (Vázquez, 2014).

En ambas, a pesar de algunos síntomas diferenciales, cuando se trata del espectro maníaco, tanto la hipomanía como la manía comparten varios de sus síntomas principales: ánimo anormalmente elevado, expansivo o irritable, acompañado del aumento persistente de la actividad o energía.

Además, ambos tipos, en las fases de manía comparten otros tantos síntomas como, autoestima exagerada o grandiosidad, disminución de la necesidad de dormir, verborrea, fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado, distraibilidad, agitación psicomotora e implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias negativas graves.

Ya que en ambos tipos de trastorno bipolar, al compararlos con individuos sanos, el deterioro cognitivo es similar, pero principalmente por la dificultad de encontrar muestras representativas para cada uno de los dos grupos, en general, dentro de la investigación sobre el Trastorno Bipolar se le suele tomar como una *única entidad a analizar* (‘Pubmed’<sup>1</sup>: 21.191 resultados con “bipolar disorder” en el título o en el resumen, frente a 178 resultados con “bipolar disorder I” y/o “bipolar disorder II”).

### 3. ENDOFENOTIPOS

Para entender qué es un endofenotipo, debemos comenzar por aclarar la diferencia entre genotipo y fenotipo. Wilhelm Ludvig Johannsen (Dinamarca, 3 de febrero de 1857 - 11 de noviembre de 1927) nos propone una distinción bastante clara de estos dos conceptos:

- El genotipo es el conjunto de instrucciones que todo organismo trae por herencia en su código genético: LA HERENCIA, LOS GENES.
- El fenotipo, es la expresión de ese genotipo, modificada o influenciada por condiciones ambientales y del desarrollo: EL PRODUCTO DE LA HERENCIA, LA EXPRESIÓN DE LOS GENES.

Francis Harry Compton Crick (Reino Unido, 8 de junio de 1916 - 28 de julio de 2004) nos presenta una descripción más detallada al proponer que el Fenotipo es toda aquella característica o rasgo “observable” de un organismo (morfología, desarrollo, propiedades bioquímicas, fisiología y comportamiento).

Sin embargo, el término “observable” debe ser ampliado a: que se pueda hacer visible mediante procedimientos técnicos, ya que la mayoría de las estructuras que han sido codificadas por el material genético, como las moléculas, o el grupo sanguíneo, por ejemplo, no son observables a simple vista.

En el fenotipo, también se podría incluir la mayor parte del “comportamiento” de un individuo, ya que, como es bien sabido, este está determinado tanto por los genes como por el entorno.

A partir de estos dos conceptos, aparece el término **ENDOFENOTIPO**, como alternativa fenotípica intermedia entre el genoma y su expresión comportamental.

El concepto “endofenotipo” fue acuñado en 1966 por Bernard John y Kenneth R. Lewis, en un estudio que relaciona la variabilidad cromosómica y geográfica de los saltamontes (John y Lewis, 1966). Este término posteriormente se siguió retomando en múltiples vertientes de la medicina para clarificar la etiología y patofisiología de diversas condiciones clínicas.

El endofenotipo, también denominado "fenotipo intermedio", "marcador biológico", "rasgo subclínico" o "marcador de vulnerabilidad", ha adquirido especial relevancia en la investigación psiquiátrica desde que Gottesman y Gould en 2003 lo utilizaron para

ayudar a entender la genómica de la esquizofrenia y otras enfermedades mentales complejas, convirtiéndose en una excelente herramienta potencial para múltiples estudios en neurobiología, neuropsiquiatría, neuropsicología y heredabilidad de las funciones cognitivas (Braff et al., 2017).

Los endofenotipos o fenotipos intermedios aparecen en la escena investigativa psiquiátrica como una serie de rasgos subclínicos, neurofisiológicos, endocrinos, bioquímicos, neuroanatómicos y neurocognitivos que se asocian al trastorno (Gottesman y Gould, 2003; Egan et al., 2003); y aunque el término ha sido utilizado de muchas maneras, la mayoría se refiere a él como un fenotipo que está más cercano a la etiología biológica de los trastornos, que a los signos o síntomas afectados por uno o más de los genes asociados a la enfermedad (Gottesman y Gould, 2003).

Los endofenotipos son especialmente útiles para entender la etiología de enfermedades complejas en los cuales el fenotipo está afectado por una amplia variedad de factores genéticos y medioambientales.

Ya que se asume que este es menos complejo genéticamente que el fenotipo, su estudio, reduce la complejidad en la cadena de eventos que subyacen a la creación de déficits fisiopatológicos que generan el fenotipo clínico.

En teoría, el endofenotipo está determinado por un menor número de factores de riesgo medioambientales que la enfermedad en sí misma vista como un todo; lo cual es especialmente útil, estadísticamente hablando, para detectar los efectos individuales de la genética de una enfermedad. Se plantea entonces que, ya que el endofenotipo es considerado como causa genética de una patología, debería aparecer tanto en personas que compartan los mismos genes de otros individuos que la padecen, aunque en ellos no se haya manifestado la enfermedad. El que un endofenotipo esté presente en familiares no afectados es un factor que aumenta el poder estadístico de estudios que pretenden aclarar la etiología de diversas enfermedades, a la vez que evita la confusión creada por otros factores intervinientes como el tratamiento farmacológico o el estado clínico. El estudio de endofenotipos en familiares, además de permitir aclarar factores propios de una patología, pueden contribuir a identificar cuáles son los procesos que moderan o influyen tempranamente en el desarrollo futuro de dicha enfermedad (Doyle et al., 2005).

Aunque no existe un criterio general para determinar la elección de un endofenotipo, es imprescindible que, en su búsqueda y aceptación definitiva, exista un sustento neurocientífico, el cual cada vez es más fácil de encontrar debido al incremento constante en los estudios que incluyen este concepto como base para sus investigaciones (Castellanos y Tannock, 2002)

En todo caso, para establecer que una característica específica podría ser considerada un endofenotipo de una patología, es necesario que esta aparezca concomitantemente con la patología a estudiar, es decir, que se pueda considerar

como un elemento concreto de dicha enfermedad, aunque no necesariamente sea un requisito de ella, es decir, que tenga una alta probabilidad de manifestarse (Freedman et al., 1999; Faraone et al., 2002).

Otro criterio que debería tenerse en cuenta para la selección del endofenotipo es que pueda ser “medible” y “temporalmente estable”, es decir, deberá ser más un “marcador de rasgo” que un “marcador de estado” de la enfermedad (Doyle et al., 2009).

Glahn en 2014, además agrega que, un endofenotipo deberá ser observable en posteriores mediciones, es decir, introduce el punto de vista longitudinal en la búsqueda y comprobación de los endofenotipos.

En definitiva, a pesar de no haberse definido aún un algoritmo estandarizado, los elementos tenidos en cuenta en los estudios clínicos más recientes parten de la revisión hecha por Hasler et al., en 2006 en la cual plantean que para seleccionar endofenotipos se pueden tener en cuenta criterios como (**Tabla 2**):

**Tabla 2: Criterios para seleccionar endofenotipos (Hasler et al., 2006)**

<i>Que estén asociados con la enfermedad dentro de una población.</i>
<i>Que sean heredables.</i>
<i>Que se manifiesten independientemente de si la enfermedad está activa o no.</i>
<i>Que cosegreden con la enfermedad dentro de las familias.</i>
<i>Que, si se encuentran en miembros afectados de una familia, se encuentren también en los familiares no afectados a mayor escala que en la población general.</i>

### 3.1. Endofenotipos Neurocognitivos del Trastorno Bipolar

Aunque los estudios endofenotípicos abarcan una amplia gama de rasgos subclínicos, por ser esta una investigación en el área de la neuropsicología, y ya que las medidas neurocognitivas además de ser valiosos indicadores de los déficits temporales detectados en las enfermedades mentales graves, son un método rentable y más fácil de implementar (Faraone et al., 2002), se hace aquí un énfasis explicativo de los “endofenotipos neurocognitivos” o *endofenocognitipos* (Tabarés-Seisdedos et al., 2008; Balanzá-Martínez et al., 2008).

Es aún bastante incierto el origen de las alteraciones neurocognitivas asociadas con diversas enfermedades psiquiátricas, como la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Sin embargo, la presencia de déficits similares en los familiares biológicos sanos de estos pacientes (Sitskoorn et al., 2004) habla a favor de un substrato genético para los mismos (Glahn et al., 2010; Balanzá-Martínez et al., 2008). Diversos estudios han demostrado que existen déficits en la atención, la memoria y funciones ejecutivas

tanto en pacientes bipolares eutímicos como en sus familiares de primer grado, aunque en estos de forma atenuada (Volkert et al., 2016; Bora et al., 2009; Arts et al., 2008; Balanzá-Martínez et al., 2008).

Al igual que con la esquizofrenia, a partir de estudios con gemelos, adopciones y familiares de primer grado, para el trastorno bipolar se ha establecido una poligenia compleja con un predominio del componente genético lo cual facilita la búsqueda de endofenotipos vinculados a esta enfermedad a partir de estudios con familiares.

Como ya se ha comentado anteriormente, el TB es una enfermedad crónica caracterizada por fluctuaciones extremas del estado de ánimo, que adicionalmente suele cursar con deterioro neurocognitivo (Grande et al., 2016). Por ello, la identificación de endofenotipos neurocognitivos se convierte en una estrategia potencialmente útil para mejorar su comprensión (Hasler et al., 2006; B. Kerner, 2015).

Caracterizar un perfil endofenotípico para el trastorno bipolar, además de servir como base científica de la etiopatología de la enfermedad, también podría ser útil a la hora de identificar sujetos con riesgo de presentarla, incrementar la eficacia del diagnóstico temprano, mejorar la subtipificación del trastorno y proponer estrategias terapéuticas para disminuir los efectos negativos de sus síntomas (Hasler et al., 2006).

DelBello, al hablar del trastorno bipolar, se refiere a él como un trastorno psiquiátrico caracterizado por inestabilidad afectiva y déficits cognitivos, presentes principalmente durante los episodios de ánimo, con un alto nivel de heredabilidad, para el cual se podrían desarrollar estrategias de tratamiento racionales a partir de la identificación de endofenotipos con técnicas combinadas de neuroimagen, genéticas o neurocognitivas (DelBello et al., 2009).

Cada vez más, en diversos estudios se viene intentando establecer un perfil endofenotípico del TB, correlacionando variados de estos métodos de identificación. Sin embargo, aunque en la mayoría de las investigaciones recientes se puede ver cómo ha aumentado la inclusión de la evaluación neurocognitiva, junto con los estudios genéticos y de morfología cerebral para tratar de identificar algunos endofenotipos, aún parece quedar lejos la estandarización de un procedimiento evaluativo que permita una descripción integral de esta compleja enfermedad mental.

Una revisión sistemática de los estudios neurocognitivos del TB que incluyen familiares, realizada por el grupo de investigación al cual pertenezco (Balanzá-Martínez et al., 2008) proporciona una ayuda más en la búsqueda del perfil endofenotípico al enumerar los más comúnmente estudiados para el trastorno bipolar:

- Memoria inmediata
- Aprendizaje y memoria verbal
- Aprendizaje y memoria visoespacial
- Memoria de trabajo



- Atención dividida, atención sostenida y atención selectiva
- Flexibilidad cognitiva
- Fluidez verbal
- Inteligencia general.

Se concluye que, a pesar de esta larga lista, aún no hay evidencia suficiente para establecer cuáles disfunciones neurocognitivas pueden ser tenidas en cuenta como endofenocognitipos válidos del trastorno bipolar; pero nos plantean que los mejores candidatos hasta ahora podrían ser la memoria y el aprendizaje verbal, así como la memoria de trabajo dentro de las funciones ejecutivas (Balanzá-Martínez et al., 2008; Glahn et al., 2010).

Más recientemente, otra revisión sistemática (Miskowiak et al., 2017) describe cuáles podrían ser los candidatos más acertados a incluir dentro del perfil endofenotípico definitivo del TB. En primer lugar, el más importante sería, los déficits cognitivos en sí mismos. En dicha revisión se recogen separadamente estudios sobre la cognición “fría”, es decir, “no emocional” y la cognición “caliente”, o sea, la que está emocionalmente cargada, a la vez que incluyen aquellos que aportan medidas de neuroimagen (Roiser y Sahakian, 2013). La importancia del análisis presentado por Miskowiak et al. en su artículo, es que recoge información de aquellos estudios que incluyen pacientes con TB, familiares sanos de primer grado de los pacientes y controles sanos. Se puede ver en este análisis que, los déficits neurocognitivos más estudiados en familiares de pacientes con TB son: velocidad de procesamiento, atención sostenida / vigilancia, memoria y aprendizaje verbal, memoria y aprendizaje visual (caras), razonamiento y resolución de problemas, memoria de trabajo, fluidez verbal y función ejecutiva (Miskowiak et al., 2017).

A partir de esta revisión, se puede concluir que hasta ahora, existen evidencias significativas de que los déficits en las siguientes funciones pueden ser tenidos en cuenta como los endofenotipos neurocognitivos más prometedores para el TB:

- Memoria verbal.
- Resolución de problemas.
- Funciones ejecutivas.

En todos los estudios recogidos por esta revisión, excepto uno, se encontró que no existen diferencias significativas en la inteligencia general de familiares sanos y controles sanos, lo cual podría indicar que este déficit no es un rasgo propio de la enfermedad y no deberá ser incluido como endofenotipo neurocognitivos de este trastorno bipolar, sin embargo, las pruebas de inteligencia general son aplicadas frecuentemente ya sea en su totalidad o seleccionando algunas de las subpruebas que determinan el nivel de inteligencia premórbida o inteligencia cristalizada, como variable independiente o factor influyente sobre las otras funciones cognitivas que se están estudiando.

### **3.2. Limitaciones de los Estudios Endofenotípicos del Trastorno Bipolar**

En el intento general de los investigadores por establecer los endofenotipos neurocognitivos válidos para el trastorno bipolar, se suelen encontrar diversas dificultades y obstáculos aparentemente insalvables:

El escollo principal cuando se intenta replicar hallazgos de estudios anteriores, se debe a la heterogeneidad del trastorno en sí, y a la variabilidad de factores intervinientes como la edad de comienzo de la enfermedad, el número y tipo de episodios, el número y tipo de fármacos administrados y otras variables independientes que afectan por igual a los tres grupos tradicionalmente incluidos en estudios endofenotípicos (pacientes, familiares sanos y controles sanos): la edad, el sexo, nivel educativo alcanzado, el cociente intelectual, el estado civil y laboral, las comorbilidades y el estado clínico (Volkert et al., 2016; Balanzá-Martínez et al., 2010 y 2015).

En cuanto a los estudios neurocognitivos longitudinales, los cuales, de acuerdo con los criterios para seleccionar endofenotipos, aportarían mayor fiabilidad a los resultados, suelen presentar dificultades e inconsistencias con respecto a la progresión de los déficits por algunos de los siguientes motivos (Balanzá-Martínez et al., 2009):

- Heterogeneidad y variabilidad en el diagnóstico.
- Pérdida natural de casos y el abandono a lo largo del tiempo.
- Varios evaluadores y/o la falta de fiabilización entre ellos.
- Interpretación de los resultados por distintos equipos de investigación.
- No se controla el tiempo mínimo recomendado entre evaluaciones y se utilizan períodos de seguimiento muy breves o pocas repeticiones. La mayoría realizan sólo dos evaluaciones, una basal y otra final en períodos cortos de tiempo (1 o 2 años). Esto es una gran limitante para la detección de los cambios en el funcionamiento neurocognitivo que podrían aparecer de forma solapada o lenta en el tiempo, y para evitar el efecto de la práctica o aprendizaje.
- En algunos trabajos, los intervalos de evaluación no son uniformes y no se realiza un ajuste estadístico de la duración.

Otras dificultades:

- Tamaño inicial de las muestras: poco representativas.
- No diferenciación entre los dos tipos del trastorno.
- Muestras mixtas de pacientes con trastorno bipolar y con otros trastornos.
- No incluir familiares.
- No incluir controles sanos.

- Incluir controles sanos, pero sin parear por variables sociodemográficas tan importantes como la edad, el sexo o el nivel educativo.
- No controlar variables intervinientes.
- Falta de certeza sobre la adherencia a los tratamientos.
- Diversidad en cuanto a los instrumentos neurocognitivos empleados para las mediciones de una misma función o funciones similares.

Con respecto a esta última limitación, aunque existe una propuesta de batería de consenso de la Sociedad Internacional para los Trastornos Bipolares llamada ISBD-BANC por sus siglas en inglés (*The International Society for Bipolar Disorders - Battery for Assessment of Neurocognition*) (Yatham et al., 2010) todavía hoy se siguen utilizando, de manera rutinaria, una gran variedad de instrumentos, con respecto a los cuales no hay criterios unificados acerca de lo que se pretende medir con cada uno, ya que algunos abarcan más de una función cognitiva, y a su vez, varias funciones cognitivas pueden estar actuando sobre pruebas diseñadas en principio para medir otras funciones distintas. Por todo esto, quizás sería preferible hablar de enfermos que tienen dificultades en pruebas concretas, antes que de pacientes con alteraciones en funciones neurocognitivas específicas.

Al interpretar comparativamente, los rendimientos en las distintas pruebas, otro de los problemas que surge es el diverso grado de dificultad de cada una de ellas, así como la dispersión de sus resultados.

De hecho, en algunas pruebas es muy improbable puntuar por debajo de una o dos desviaciones estándar, y otras en las que es mucho más común este fenómeno. Esto hace que sea bastante complicado hablar de diferencias de afectación de una manera cuantitativa. Es decir, se podrá afirmar que un grupo clínico rinde peor en un test asociado a una determinada función cognitiva que el grupo control, sin embargo, sería aventurado afirmar que esta diferencia es más o menos importante que otra obtenida en otro test distinto que refleja el desempeño en dicha función.

Asimismo, se puede ver que, mientras que en algunos estudios se utilizan las versiones oficiales y completas de los tests, en otros, debido a las características sociodemográficas de la muestra (idioma, edad, nivel cultural, etc.), se recurre a las ediciones o versiones adaptadas de estos. En otros casos se ha tomado una parte o una de las subpruebas de un test más amplio, debido a la necesidad de evaluar una única función o simplemente por economizar tiempo.

Para ilustrar mejor este punto, a continuación, se presenta un listado de funciones y los tests más frecuentemente utilizados para medir dichas funciones (nombres de los tests en inglés) extraído de la revisión sistemática de Miskowiak et al. (2017). Para evitar repeticiones, los test que evalúan varias de las funciones listadas se incluyen en la categoría más amplia o más específica para dicho test.

## Inteligencia y Funcionamiento Cognitivo General

### **Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS®)<sup>2</sup>:**

#### Escala Wechsler de inteligencia del adulto

David Wechsler (1896-1981) plantea que la inteligencia es un constructo hipotético, que designa la capacidad global de un individuo para actuar con propósito, pensar racionalmente y tratar en forma efectiva con el entorno. El WAIS desde su creación en 1955 hasta nuestros días, se ha convertido en el test de inteligencia general más utilizado en la investigación y los diferentes ámbitos del ejercicio profesional de psicólogos, psiquiatras, educadores y otras profesiones similares en las áreas de la salud, la enseñanza y la empresa. Se creó para evaluar la capacidad cognitiva de los adultos, además de permitir examinar la relación entre funcionamiento intelectual y memoria. Esta prueba, que en su aplicación tiene una duración de entre 60 y 90 minutos, incluye 11 subpruebas a partir de las cuales se pueden obtener cuatro puntuaciones independientes: Comprensión Verbal, Razonamiento Perceptivo, Memoria de Trabajo y Velocidad de Procesamiento; y una quinta que se denomina Cociente Intelectual Total (CI), el cual define un nivel de inteligencia al comparar la ejecución de un sujeto de cualquier edad con los puntajes promedio obtenidos por sujetos de su mismo grupo etario, es decir, la razón entre el rendimiento logrado por un sujeto y el esperado (Wechsler, 1955).

### **Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI®)<sup>2</sup>:**

#### Escala abreviada de inteligencia Wechsler

Este test derivado del WAIS se desarrolló como una versión corta e igualmente confiable para medir el funcionamiento intelectual de personas con edades entre los 6 y los 89 años. Tradicionalmente se ha utilizado en la investigación como instrumento de cribado o como herramienta de reevaluación de sujetos que previamente hubiesen sido evaluados con el test WAIS completo. Aunque antes de la creación de esta versión abreviada del WAIS-III (1997) había muchas formas de acortar las subpruebas, su construcción se plantea como una estrategia para evitar el lento camino de “revisión literaria” necesario para decidir cuál sería la forma corta más apropiada a cada necesidad investigativa. La prueba, que se administra en 15 minutos aproximadamente, se compone de cuatro subpruebas, dos verbales y dos manipulativas, que se correlacionan más fuertemente con el funcionamiento intelectual general. Específicamente, las subpruebas de Vocabulario y Similitudes se usan para estimar el CI verbal, mientras que el Diseño de Bloques y la Matriz de Razonamiento se usan para estimar el CI de desempeño. El rendimiento en cada subprueba se convierte en una puntuación estandarizada ajustada por edad (Psychological Corporation, 1999),

---

<sup>2</sup> Copyright 2017 - Pearson Clinical and Talent Assessment España

***Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC®)<sup>2</sup>:***

***Escala de inteligencia Wechsler para niños.***

Esta versión del WAIS, utilizada tradicionalmente en todo el mundo para evaluar la capacidad cognitiva de niños y adolescentes, puede proporcionar información valiosa en cuanto a las habilidades cognitivas verbales y no verbales como justificación o guía para la educación, el tratamiento o la planificación de programas adaptados a necesidades específicas y así facilitar el desarrollo adecuado. Consta de 15 subpruebas, 10 principales: similitudes, vocabulario, comprensión, diseño de bloques, imagen conceptual, matrices de razonamiento, dígitos, secuenciación de números y letras, y, codificación y búsqueda de símbolos; y 5 suplementarias: información, razonamiento verbal, completado de imágenes, aritmética y cancelación. De estas 15 subescalas se pueden obtener cuatro índices o áreas de funcionamiento intelectual: comprensión verbal, razonamiento perceptivo, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento. Adicionalmente se puede obtener un CI o puntuación global, que oscila entre 40 (excepcionalmente bajo) hasta 160 (excepcionalmente superior) (Wechsler, 1949).

***Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztes (MWT®)<sup>3</sup>:***

***Test de Inteligencia Verbal de selección múltiple.***

Evalúa la inteligencia general premórbida o inteligencia cristalizada de adultos. Está constituido por varias subpruebas que pueden ser utilizadas individualmente o en su conjunto (Lehrl, 2005).

***Halstead-Reitan Neuropsychological Battery***

***Batería Neuropsicológica Halstead-Reitan***

Es un conjunto de pruebas neuropsicológicas utilizadas para evaluar el funcionamiento del cerebro en general y el daño o lesiones en particular, permitiendo identificar su tipo y localización. Esta batería incluye algunas de las pruebas neuropsicológicas más ampliamente utilizadas a nivel mundial para evaluar las funciones cognitivas y sus déficits: trazo, categorías (conteo, razonamiento posicional y espacial, razonamiento proporcional, memoria incidental), desempeño táctil, ritmo, percepción de los sonidos del habla, oscilación dactilar, sensorio-perceptiva y dominancia lateral (Reitan, 1985).

***CANTAB®<sup>4</sup>***

***Batería de Pruebas Neuropsicológicas de Cambridge.***

Incluye medidas altamente sensibles, precisas y objetivas de la función cognitiva: memoria de trabajo, aprendizaje, función ejecutiva, memoria visual, memoria verbal y memoria episódica, atención, procesamiento de la información, tiempo de reacción, reconocimiento social y emocional, toma de decisiones y control de la respuesta.

---

<sup>3</sup> Copyright-Jahr. 1991. Ref-ID: 20154

<sup>4</sup> Copyright © 2017. Cambridge Cognition Ltd. All rights reserved. Registered in England and Wales. Company no. 4338746

## Velocidad de Procesamiento

### ***Trial Making Test (TMT):***

#### *Test de trazado.*

Este test que forma parte de la batería neuropsicológica Halstead-Reitan antes mencionada, mide el tiempo para conectar una secuencia de números en su parte A y una secuencia alternada de números y letras en su parte B, evaluando la atención visual entre otras funciones ejecutivas y específicamente la velocidad de procesamiento de la información, siendo sensible a la detección del deterioro cognitivo general. En su parte A proporciona información sobre la velocidad de búsqueda visual o escaneo, además evalúa la velocidad de procesamiento cognitivo-psicomotor sencillo, y en su parte B, sirve como medida de representación de la flexibilidad mental y además de medir una velocidad psicomotora más compleja, requiere una mayor participación de la memoria de trabajo y evalúa el cambio de conjuntos cognitivos. (Reitan, 1985).

### ***WAIS<sup>®2</sup> Digit Symbol subtest:***

#### *Subtest Símbolos o Clave de Números del WAIS.*

Esta subprueba del test WAIS, evalúa la memoria de trabajo, la atención sostenida o focalizada, la atención dividida o selectiva, la concentración, la velocidad de procesamiento de información y la velocidad visomotora. Con el mismo formato y ligeras variaciones, se han creado pruebas independientes que se encuentran en la literatura con nombres como: *Digit Symbol Coding test*, *Digit Symbol Search test*, *Digit substitution test*.

## Atención / Vigilancia

### ***Continuous Performance Test (CPT):***

#### *Test de ejecución continua.*

Es una de las medidas de laboratorio más utilizadas para evaluar los problemas de atención e impulsividad, de la cual existen diversas versiones en función de la modalidad, el tipo de estímulo, la naturaleza de la tarea y el tipo de datos evaluados: *Conners' CPT*, *Flanker' CPT*, *Seidman auditory CPT*, *Auditory and visual CPT*, *Degraded stimulus CPT*. Son útiles para el diagnóstico del trastorno de déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH) y otras condiciones neurológicas relacionadas con la atención.

### ***Test of variables of attention (TOVA®)*<sup>5</sup>**

#### **Test de variables de atención.**

Es un instrumento informatizado y objetivo de atención y control inhibitorio de respuesta para edades de 4 a 80 años. Mide componentes clave de la atención como el autocontrol, la variabilidad o consistencia en la respuesta, el tiempo de respuesta o velocidad, las comisiones de errores (impulsividad) y las omisiones de respuestas correctas (concentración y vigilancia).

### ***The Eriksen Flanker Task***

#### **Tareas de flanqueo de Eriksen.**

Es un conjunto de tareas de inhibición de respuesta utilizadas para evaluar la capacidad de que tiene una persona para suprimir las respuestas que son inapropiadas en un contexto particular. (Eriksen B y Eriksen C, 1974). Existen varias versiones con diversos estímulos (letras, números, colores, flechas, etc.), diferente orientación o ubicación espacial y otras opciones de respuesta.

### ***Dichotic Listening task (DLT)***

#### **Tareas dicóticas de escucha.**

Útil para investigar la atención auditiva selectiva, permitiendo identificar la lateralización hemisférica de la percepción del sonido o del habla (Ingram, 2007).

## **Memoria y Aprendizaje**

### ***Babcock Story Recall Test***

#### **Test de recuerdo de historias de Babcock.**

Se trata de una prueba de memoria verbal que valora la memoria inmediata y la memoria diferida (Lezak et al., 2012).

### ***Weschler Memory Scale (WMS®)*<sup>2</sup>**

#### **Escala de Memoria de Wechsler.**

Mide diferentes funciones de memoria en personas entre 16 y 90 años. Se pueden extraer de ella cinco índices o tipos de memoria: auditiva, visual, de trabajo visual, inmediata y diferida.

### ***Rey auditory-verbal learning test (RAVLT™)*<sup>6</sup>**

#### **Test de Aprendizaje Verbal Auditivo de Rey.**

Evalúa memoria verbal y auditiva a corto plazo, tasa de aprendizaje, estrategias de aprendizaje, interferencia retroactiva y proactiva, confabulación de confusión en

<sup>5</sup> Copyright © 1991 - 2015 by The TOVA Company, 3321 Cerritos Ave., Los Alamitos, CA 90720 U.S.A. All rights reserved.

<sup>6</sup> (RAVLT™) Rey Auditory Verbal Learning Test™. Copyright © 2017 WPS, All Rights Reserved.

procesos de memoria, retención de información y las diferencias entre el aprendizaje y la recuperación de información (Schacter, 199).

**California Verbal Learning Test (CVLT®)<sup>7</sup>**

Test de Aprendizaje Verbal-Complutense TAVEC.

Medida del aprendizaje verbal episódico y de la memoria verbal (inmediata, interferida y diferida).

**Rey-Osterreich Complex Figure (ROCF)**

Figura compleja de Rey-Osterreich.

Desarrollado por Rey en 1941 y estandarizado por Osterreich en 1944, es una prueba neuropsicológica ampliamente utilizada para la evaluación de la capacidad constructiva visoespacial, la memoria visual y funciones ejecutivas (Rey, 1999).

**Otras medidas de los diversos tipos de memoria y del aprendizaje:**

*Miller-Selfridge Context Memory.*

*Hopkins verbal learning test (HVLТ).*

*PGI memory scale (patient global impression).*

*Biber Figure Learning Test-Extended (Biber).*

*Benton Facial Recognition.*

**Memoria de trabajo:**

Para medir este tipo de memoria se suelen utilizar subpruebas de algunos de los tests que se han explicado antes, y versiones o adaptaciones de los mismos como los siguientes:

*Digit span (orden inverso) del WAIS.*

*Trail-Making Test - B.*

*Digit span forward and backward test (DST).*

*Spatial Span test.*

*Auditory Consonant Trigrams test (ACTT).*

*Letter-Number Sequencing test.*

*Verbal Working Memory N-Back test.*

*Corsi (working memory).*

*2-back and 0-back control working memory task.*

Funciones Ejecutivas, Razonamiento y Resolución de Problemas

**Stroop Colour and Word test (SCWT)**

Test de colores y palabras de Stroop.

Es el instrumento por excelencia para evaluar la atención selectiva. Además, explora la inhibición de respuesta y la flexibilidad cognitiva. Se ejecutan tres tareas: lectura de

---

<sup>7</sup> Copyright © 2017 TEA Ediciones, S.A.U.



palabras, nominación de colores, interferencia palabra-color, esta última requiere que el sujeto suprima de manera activa una respuesta más rápida y automática (leer) y en su lugar produzca una respuesta menos habitual y menos automática (nombrar el color). El efecto de interferencia o efecto Stroop que se produce en la última tarea se traduce como una medida de la atención selectiva, la inhibición de respuesta o del conflicto de respuesta (Lezak et al., 2012).

***Tower of London test (TOL) – Tower of Hanoi test***

**Torre de Londres - Torre de Hanoi.**

Sirven para evaluar el funcionamiento ejecutivo, especialmente cuando se trata de detectar déficits en la planificación y resolución de problemas (Phillips, 2001).

***Balloon Analogue Risk Task (BART)***

**Tarea de Riesgo Analógico de Balones.**

Medida informatizada del comportamiento de tomar riesgos, como proceso relacionado con la planificación, la toma de decisiones, la resolución de problemas y la impulsividad (Lejuez et al., 2002).

***Wisconsin Card Sorting Test (WCST)<sup>8</sup>***

**Test de clasificación de tarjetas Wisconsin.**

Utilizado principalmente para evaluar el pensamiento abstracto y la perseverancia (tendencia a la repetición o incapacidad para cambiar de conjunto cognitivo). Permite evaluar la planificación estratégica, la búsqueda organizada, la capacidad de utilizar la retroalimentación ambiental para cambiar y dirigir la conducta hacia el logro de una meta, y para modular la respuesta impulsiva. Como tarea compleja, evalúa distintas funciones ejecutivas, como la capacidad de formar conceptos abstractos, cambiar y mantener el conjunto perceptivo, probar hipótesis y responder al feedback verbal. Además, para realizar adecuadamente esta prueba se precisa del concurso de la memoria de trabajo.

**Fluidez Verbal**

***Tests de Fluidez Verbal:***

Existen diferentes pruebas de fluidez verbal en las que las personas tienen que decir tantas palabras como sea posible de una categoría específica, en un tiempo dado (generalmente 60 segundos). Esta tarea que requiere la puesta en marcha de los mecanismos de acceso al léxico, también demanda el uso de funciones ejecutiva como la atención focalizada y sostenida, la velocidad de procesamiento, la inhibición de respuestas y la memoria de trabajo (Huff, 1990). Usualmente, para evaluar esta función, se utilizan dos categorías, la fluidez verbal semántica y la fluidez verbal

<sup>8</sup> Copyright PAR, Inc. 2012

fonémica (ver apartado 1.1.5). Con similares formatos y ligeras variaciones se han creado pruebas independientes que se encuentran en la literatura con nombres similares: *Verbal Associative Fluency Test*, *Letter fluency Task Controlled word association test*, *Verbal fluency test*, *Letter fluency Test*, *Semantic fluency Test*, *Verbal fluency task*. A continuación, se describen las dos que más se utilizan actualmente.

### ***Controlled Oral Word Association Test (COWAT)***

#### **Test de asociación controlada de palabras.**

También conocido como “FAS”, este test que forma parte de la batería neuropsicológica Halstead-Reitan antes mencionada, es una prueba de fluidez verbal fonémica, que mide la producción espontánea de palabras pertenecientes a una misma categoría. Se pide a las personas que digan tantas palabras como puedan, que empiecen por las letras F, A y S, en tandas consecutivas de un minuto.

### ***Category Instant Generation test***

#### **Test de generación instantánea de categorías**

Este test que evalúa la fluidez verbal semántica, pide a las personas que nombren elementos pertenecientes a una categoría conceptual dada (animales, frutas, pájaros, razas de perros, vegetales, colores, artículos para el hogar, herramientas, vehículos, tipos de barco) durante un minuto cada vez. Las instrucciones iniciales con la categoría de “animales” (la actualmente más utilizada en investigación) se remontan a un primer estudio de investigación sobre fluidez verbal en el envejecimiento y demencia por Wilma Rosen (1980).

## **3.3. Funciones Neurocognitivas Menos Estudiadas en el Trastorno Bipolar**

Para la presente tesis, cuando se pensó en la forma de decidir cuáles serían las disfunciones a incluir en el compendio de estudios, buscando la originalidad recomendada en este tipo de investigaciones, e intentando reducir al máximo las limitaciones mencionadas en el apartado anterior, se siguió este procedimiento:

- 1) Se hizo una búsqueda bibliográfica que incluyera los nombres de los test que utiliza habitualmente el grupo de investigación al cual pertenezco, asociados a estudios del trastorno bipolar.
- 2) Se seleccionaron los tres test menos mencionados en dicha búsqueda.
- 3) Ya que dichos test evaluaban más de una función cognitiva, se eligió la función principal o más representativa de cada uno de ellos.
- 4) Se buscó en la base de datos propia, el mayor número de casos de tres de los grupos muestrales: 1-pacientes diagnosticados de trastorno bipolar, 2-sus

familiares sanos de primer grado y 3-controles sanos no relacionados genéticamente con estos.

5) De estos casos, se buscó el mayor número de medidas repetidas de dichas pruebas.

6) Se incluyó el mayor número posible de variables sociodemográficas y clínicas.

La revisión se realizó por la internet, en inglés, en la página web de la base de datos 'Pubmed'<sup>1</sup>. Se incluyeron como criterios de búsqueda las palabras "*bipolar disorder and*", seguido del nombre en inglés más comúnmente utilizado para cada una de las pruebas neurocognitivas o una parte de su nombre, por ejemplo, en vez de poner "Controlled Oral Word Association Test", "COWA" o "Verbal Fluency Test", se puso "Verbal fluency".

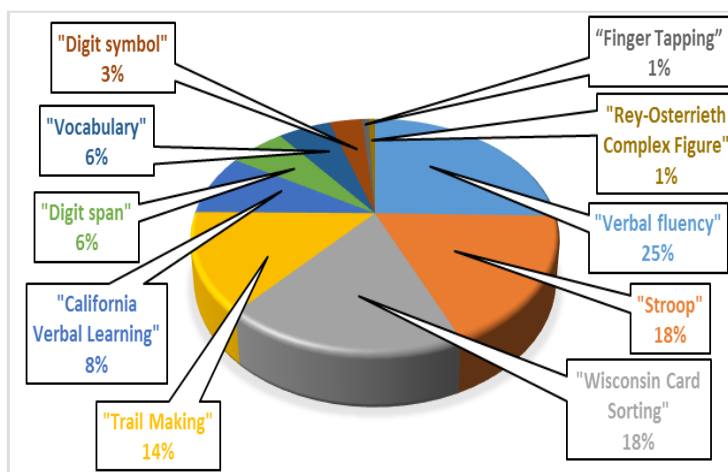
El resto de test se buscó de la siguiente manera: "Stroop", "Wisconsin Card Sorting", "Trail Making", "California Verbal Learning", "Digit span", "Vocabulary", "Digit symbol", "Finger Tapping", "Rey-Osterreich Complex Figure".

**Tabla 3: Resultados de la búsqueda**

Criterio de búsqueda	Resultado
"Verbal fluency"	146
"Stroop"	105
"Wisconsin Card Sorting"	103
"Trail Making"	79
"California Verbal Learning"	49
"Digit span"	34
"Vocabulary"	32
"Digit symbol"	20
"Finger Tapping"	4
"Rey-Osterreich Complex Figure"	4

<sup>1</sup>Datos obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.  
 Pubmed ©. National Center for Biotechnology Information,  
 U.S. National Library of Medicine. 8600 Rockville Pike,  
 Bethesda MD, 20894 USA

**Figura 2: Porcentajes de los resultados de la búsqueda**



A partir de los resultados de la búsqueda (**Tabla 3 y Figura 2**) se realizó la siguiente selección:

- 1) Finger Tapping Test o Test de golpeteo dactilar.
- 2) De este se seleccionó como función a medir la Velocidad Motora Manual.
- 3) Rey-Osterreich Complex Figure Test o REY - Test de copia y reproducción de memoria de una figura compleja.
- 4) De este se seleccionó como función a medir la Memoria Visual.
- 5) Digit Symbol, subprueba del WAIS. Cuando en la presente tesis se utiliza la abreviatura “CN”, es una referencia a dos versiones de la prueba, equiparadas después de transformar sus puntuaciones en escalares o típicas; por el contrario, cuando es necesario hacer alguna referencia a alguna de ellas por separado, se utiliza el nombre original completo de su versión en español: “Símbolos” y “Clave de Números”.
- 6) De esta se seleccionó como función a medir la Velocidad de Procesamiento de la Información. Esta función resulta particularmente interesante para nosotros, ya que involucra a la vez, la coordinación entre la velocidad motora manual y la memoria visual, funciones medidas en los dos test anteriores.

Más adelante, en el capítulo de metodología, se describirá y explicará el procedimiento de aplicación de cada una de las pruebas.

A continuación, se describen las tres funciones cognitivas seleccionadas para hacer parte de esta tesis doctoral:

### **3.1.1. Velocidad Motora Manual**

Para explicar el concepto de Velocidad Motora Manual es necesario recurrir a una de las áreas del desarrollo humano denominada “motora”, la cual se explica como la capacidad para usar y controlar los músculos del cuerpo.

Basándonos en la descripción que se hace en el inventario de desarrollo BATTELLE (Newborg et al., 1998) de esta área del desarrollo, vemos que a su vez se divide en otras dos áreas:

1) El desarrollo motor grueso, el cual incluye:

- El control muscular o capacidad para establecer y mantener el control principalmente sobre los músculos que utiliza una persona para sentarse, estar de pie, pasar objetos de una mano a otra y realizar otras tareas semejantes.
- La coordinación corporal o capacidad para utilizar el sistema muscular y establecer un control y coordinación corporal cada vez mayores (cambiar la posición del cuerpo, rodar en el suelo, dar patadas, tirar y recoger objetos, dar brincos, hacer flexiones y realizar saltos de longitud).
- La locomoción o capacidad para utilizar los sistemas de la musculatura de forma integrada con el fin de trasladarse de un sitio a otro (arrastrarse, gatear, andar, correr, saltar o subir y bajar escaleras).

2) El desarrollo motor fino, el cual incluye:

- El control y la coordinación de la musculatura fina de brazos y manos para llevar a cabo tareas cada vez más complejas como coger y soltar objetos, abrir y cerrar puertas y cajones, ensartar cuentas, pasar página, cortar, doblar papel y utilizar el lápiz correctamente.
- La motricidad perceptiva o capacidad para integrar la coordinación muscular y las habilidades perceptivas en actividades concretas como formar torres, colocar anillas en un soporte, copiar, dibujar y escribir.

La velocidad motora manual y más específicamente de los dedos de la mano, se podría considerar como una de las capacidades del área motora fina, también llamada psicomotricidad fina, por ser una función que involucra tanto aspectos motores como cognitivos.

Un factor importante a tener en cuenta cuando se estudia la motricidad humana, es la edad, ya que, en casi todas las pruebas motoras o que incluyen algún nivel de manipulación y que además son cronometradas, se encuentra que dicho factor presenta una correlación negativa con el rendimiento, debido al enlentecimiento evidente asociado al envejecimiento.

En estudios sobre el envejecimiento y enfermedades relacionadas con la edad o que cursan con deterioro cognitivo y motor es un hecho bastante probado que los adultos mayores tienen una velocidad motora más lenta que los adultos jóvenes ya que los rendimientos motores están muy influidos por la edad (Spreeen y Strauss, 2006).

Por ejemplo, los adultos mayores tienden a ser ligeramente más lentos que los adultos jóvenes en pruebas de conducción cuando tienen que frenar ante la luz roja; sin embargo, las diferencias de tiempo de reacción entre adultos jóvenes y adultos mayores aumentan significativamente cuando se debe decidir entre frenar o acelerar cuando se aproximan a la luz amarilla. Esta ralentización probablemente es debida al número mayor de procesos cognitivos involucrados en la toma de la decisión (Kensinger, 2009).

Debido a que la función que nos interesa implica la respuesta de pulsado de teclas simples, con solo uno de los dedos de la mano, y a que el funcionamiento motor al que hacemos referencia es la velocidad de la ejecución del pulsado en la tecla de respuesta, lo que comúnmente se conoce como tiempo de respuesta manual, aunque esta es una forma limitada de funcionamiento motor, muchos investigadores tienden a asumir que de alguna manera esta tarea refleja la integridad del sistema nervioso central, reportado correlaciones estadísticamente significativas entre ciertas medidas del tiempo de reacción y las puntuaciones en diversas pruebas neurocognitivas (Salthouse, 1988).

### **3.1.2. Memoria Visual**

Partiendo de la definición de la memoria como la "capacidad neurocognitiva para codificar, almacenar y recuperar información" (Tulving, 2002), nos referimos aquí a la memoria visual como el proceso de almacenamiento de la información transmitida a través del sistema visual.

Es un tipo de memoria que puede compararse con las de los otros sistemas sensoriales (auditivo, táctil, olfativo, gustativo, kinestésico), aunque con algunas características diferenciales.

Por ejemplo, en la organización de la información, cuando se solicita a sujetos que recuerden una serie de ítems presentados sucesivamente, si la presentación es auditiva, la memoria es mejor para el primero y el último de los elementos, que para los elementos medios (efectos de primacía y de retroceso), mientras que si la presentación es visual sólo se observa el efecto de primacía (Magnussen, 2015).

Cuando se intenta memorizar visualmente, antes de que se pongan en marcha los procesos involucrados en la memoria visual per se, es necesario un primer proceso perceptivo de reconocimiento de colores, texturas, formas, objetos y escenas visuales, que es rápido, automático y en su mayor parte no consciente o implícito, el cual es imprescindible para el almacenamiento de la información visual (Schacter et al., 1999).

El segundo proceso o almacenamiento visual de objetos y escenas crea una gran colección de representaciones familiares, coherentes o significativas, disponibles para su ulterior reconocimiento, identificación, descripción o reproducción de memoria

(Magnussen, 2015). Este proceso se ve incrementado cuando la información que se presenta está relacionada con la almacenada, aún durante períodos largos de tiempo (memoria a largo plazo), pero se ralentiza cuando se presenta otra información o interferencia que entra en conflicto con ella (Magnussen, 2015).

El recuerdo visual en sí, es un tercer proceso que corresponde a un sistema de memoria separado, llamado sistema de representación perceptual (SRP), mediante el cual la información almacenada en el sistema visual deberá corresponderse con la recuperación semántica y episódica que se haga de ella (descripción estructural).

### 3.1.3. Velocidad de procesamiento de la información

La velocidad de procesamiento de la información es la capacidad de realizar de manera automática y fluida tareas cognitivas que son simples, fáciles y/o aprendidas, las cuales requieren de atención focalizada y de concentración (Dickinson et al., 2007).

Esta función que a su vez es la base principal de otros procesos cognitivos, resulta útil para predecir la automaticidad, la fluidez, el control ejecutivo y la variabilidad del desempeño cognitivo general, a través de una gran variedad de tareas (Bryan y Luszcz, 2001; Diamond, 2002; Finkel et al., 2005).

Pero es precisamente su característica de ser una base multifuncional, la que resulta ser también una limitante al tratar de estudiarla y explicarla, por varias razones:

- Cuando se le intenta explicar conceptualmente, se encuentra en la literatura diversos nombres para ella, haciendo énfasis en alguno de sus componentes o de sus niveles, por ejemplo, en cuanto al factor motor, se le puede llamar "velocidad psicomotriz o psicomotora", "velocidad sensorio-motora" o "procesos sensorio-motores"; si la perspectiva es desde un nivel más o menos complejo, se le puede llamar "velocidad perceptual", "velocidad cognitiva" o "procesos de orden superior", siendo las definiciones de cada una de ellas **no uniformes o inconsistentes** (Cerella, 1985; Myerson, 1993; Hale y Jansen, 1994; Hale et al., 1995; Salthouse, 1996).
- Si se le quiere estudiar separadamente de otras funciones cognitivas, es casi imposible eliminar su influencia recíproca, ya que es difícil encontrar tareas ejecutivas que no involucren este factor asociado a una o más de las otras funciones (Fry y Hale, 2000).
- Cuando se pretende hacer un metaanálisis con ella, por estar asociada íntimamente a otras funciones, se encuentran mediciones en áreas tan dispares como: velocidad de procesamiento verbal (COWA), velocidad de procesamiento visual (Stroop Test) o velocidad de procesamiento motor (Trail Making Test).

- En el mismo sentido, si se persigue unificar resultados para un meta-análisis, aunque los procesos complejos medidos sean similares, las tareas y formas de puntuarlas pueden resultar tan diferentes como por ejemplo en la velocidad de procesamiento asociada a la coordinación viso-motora: la tarea de asociar números con símbolos donde se puntúa el número de aciertos (CN), y la tarea de unir linealmente números y letras (Trail Making Test - B) donde se contabiliza el tiempo de ejecución; o tareas donde se registra el número de aciertos pero el proceso requerido para ejecutarlas es diferente, como en las subpruebas Clave de Números y Búsqueda de Símbolos (ambas del WAIS) (Earles y Salthouse, 1995). Pero, a pesar de que se intente superar esta barrera con la utilización de puntuaciones transformadas o baremadas de las diversas pruebas creadas para medir la velocidad de procesamiento de la información, aún sigue quedando la duda de si los resultados son realmente equiparables, ya que el “proceso” requerido para la ejecución de cada una de sus tareas podría no ser el mismo.
- Por último, retomando las palabras de Cepeda et al., cuando asegura que “la velocidad no lo es todo” porque “las medidas complejas de velocidad de procesamiento enmascaran diferencias individuales y cambios en el desempeño del control ejecutivo” (Cepeda et al., 2013), el mayor obstáculo que se presenta al estudiar la velocidad de procesamiento de la información, es intentar dilucidar si las pruebas o tareas empleadas para medirla, representan realmente el desempeño de esta función, ya que muchas de estas mediciones requieren de otras funciones como el mantenimiento de metas, la manipulación de información, la memoria de trabajo, la toma de decisiones o la velocidad motora simple, entre otras, lo cual plantea varias preguntas: ¿cuál de las funciones evaluadas predomina sobre el desempeño cognitivo?, ¿qué influye más sobre el desempeño: el control ejecutivo o la velocidad de procesamiento?, en las pruebas donde se involucra el desempeño motor, ¿el efecto de la edad podría estar representando un factor distorsionador?

En todo caso, ya que la velocidad de procesamiento tiene una alta implicación subyacente al funcionamiento cognitivo general, y debido a que no existen dudas acerca de su influencia sobre la eficiencia en el desempeño de tareas cotidianas simples o complejas, teniendo en cuenta que es uno de los indicadores más sensibles de las “disfunciones cerebrales adquiridas” (Hawkins, 1997), resulta de extremada utilidad estudiar y entender los factores que la afectan y el impacto que ejerce sobre otras funciones, e incluirla como factor interviniente o foco central en cualquier estudio clínico en el área de la neurocognición humana.



# COMPENDIO DE ESTUDIOS



#### 4. JUSTIFICACIÓN

Esta tesis doctoral se presenta como un “Compendio de Estudios”, cuyo formato es una vía intermedia entre una tesis tradicional y una tesis por compendio de artículos.

Se incluyen aquí tres estudios que, aunque independientes entre sí, siguen una misma línea investigativa. Cada uno de ellos está previamente perfilado como artículo, hallándose en las fases finales de preparación y edición, para su envío a revistas internacionales de interés científico.

El principal motivo para la elección de este formato es evitar que los hallazgos pierdan originalidad e interés, ante la imposibilidad de publicar a tiempo, antes de la inminente extinción del programa doctoral en el cual está circunscrita la tesis<sup>9</sup>.

Este trabajo, que en su conjunto sigue un modelo tradicional, aunque presenta globalmente un marco teórico introductorio, una descripción metodológica común y una discusión y conclusiones generales, a diferencia de las tesis tradicionales, muestra a modo de resultados los tres estudios, cada uno de los cuales debido a su preparación para ser publicados como artículos, aunque resulte a veces monótono incluye nuevamente pero de manera sucinta, sus correspondientes planteamientos teóricos, método, resultados, conclusiones y discusión. Las referencias de cada estudio, para no ser demasiado repetitivos, se han incluido dentro de las referencias bibliográficas generales del trabajo.

En cuanto a la elección del tema, es bien sabido que el Trastorno Bipolar se encuentran entre las enfermedades más persistentes y devastadoras, con unas enormes consecuencias tanto para los pacientes que la sufren como para sus familias y para la sociedad en general (Balanzá, 2005). Este trastorno es una de las principales causas de morbilidad, mortalidad y discapacidad en el mundo (Murray y López, 1996).

Adicionalmente, desde hace algún tiempo se viene asegurando que los déficits cognitivos predicen mejor el pronóstico funcional de los pacientes que la propia sintomatología (Green et al., 2000; Martínez-Arán et al., 2002), y aunque este es un enfoque de investigación que se encuentra en auge actualmente, se plantea la necesidad de seguir avanzando mucho más en la búsqueda de nuevos y adecuados marcadores susceptibles de ser incluidos como endofenotipos neurocognitivos confiables del trastorno bipolar.

---

<sup>9</sup> A pocos días de presentar ante el comité del doctorado la primera versión de esta tesis, el primero de los estudios fue aceptado y publicado como artículo en la revista “Journal of Affective Disorders”, por tanto, lo que figura como estudio 1 es una traducción literal de dicho artículo, y es por esto que, con respecto a los otros dos, existen algunas variaciones en el formato y en el número de los casos incluidos en dicho estudio. Se anexa al final una copia de la publicación (Correa-Ghisays et al., 2017).



## 5. RESUMEN

Antecedentes: Son pocas las investigaciones que se centran en el estudio de las disfunciones neurocognitivas en pacientes con trastorno bipolar (TB) como posibles marcadores de rasgo para esta enfermedad, menos aún son las que comparan el rendimiento motor, la memoria visual o la velocidad de procesamiento de la información, en estudios transversales o longitudinales, incluyendo a la vez, controles (CS) y familiares sanos de primer grado de los pacientes (TB-F); hasta la redacción de esta tesis, aunque el número va en aumento, en la investigación psiquiátrica el trastorno bipolar sigue ocupando un lugar secundario frente a la esquizofrenia, siendo insuficientes los estudios que buscan evidencias sobre posibles endofenotipos neurocognitivos de esta enfermedad mental. El objetivo de la presente tesis, en formato de “compendio de estudios”, es contribuir a esclarecer si tres de las disfunciones neurocognitivas menos estudiadas actualmente en el trastorno bipolar: 1- Velocidad Motora Manual (VMM), 2- Memoria Visual (MV) y 3- Velocidad de Procesamiento de la Información (VPI), podrían ser incluidas dentro del perfil endofenotípico de esta enfermedad mental, siguiendo los criterios tradicionalmente utilizados para su selección.

Método: Se presentan separadamente 3 estudios, en cada uno de los cuales se siguió similar metodología investigativa, pero se utilizaron pruebas neurocognitivas diferentes: 1- Finger-Tapping Test (FTT), 2- Test de Copia y de Reproducción de Memoria de Figuras Geométricas Complejas (REY) y 3- subtest “Símbolos” o “Clave de Números” del WAIS (CN). Las evaluaciones se realizaron en tres tiempos investigativos a lo largo de cinco años, con tres grupos: pacientes con trastorno bipolar, sus familiares sanos de primer grado y controles sanos no relacionados genéticamente. La influencia de la edad sobre el desempeño de los participantes en las pruebas, fue controlada con un modelo de regresión lineal sobre las medias de los CS. Las diferencias entre los grupos se compararon con un test ANOVA. Para determinar los endofenotipos, se creó y siguió una lista de verificación o protocolo propio, con los criterios de selección más utilizados en este campo de investigación.

Resultados: En los tres estudios se observa que los pacientes siempre presentan peores rendimientos que los controles, manteniéndose estas diferencias a lo largo de los tres tiempos de estudio con independencia de la mayoría de las variables sociodemográficas y clínicas. Las puntuaciones medias de los familiares, a pesar de presentar un comportamiento inestable, equiparándose a las de los pacientes en algunos momentos y en otros a las de los controles, siempre conservaron el mismo perfil o patrón intermedio ( $TB \leq TB-F \leq CS$ ).

**Limitaciones:** En el estudio 1 sólo se incluyeron sujetos diestros. En los estudios 2 y 3 se detectó una disminución importante en el número de casos de familiares en el tiempo 3 por lo cual fuera necesario excluir del análisis los resultados de este grupo en ese momento del estudio.

**Conclusiones:** Los pacientes con trastorno bipolar presentan déficits cognitivos en la VMM, en la MV y en la VPI, con independencia de la mayoría de los factores sociodemográficos y clínicos. Los familiares de los pacientes presentan déficits en la VMM y en la MV en T1. Además, en todos los momentos y pruebas utilizadas, los rendimientos de los familiares presentan un perfil o patrón intermedio entre los rendimientos de los otros dos grupos. Teniendo en cuenta estos hallazgos y el cumplimiento de algunos otros criterios para seleccionar endofenotipos, podemos concluir que, el déficit en la velocidad de procesamiento de la información es un endofenotipo potencial, la disfunción en la velocidad motora manual es un endofenotipo bastante probable, y el déficit en la memoria visual es de los tres el más adecuado para ser incluido dentro del perfil endofenotípico del Trastorno Bipolar. Todo esto a la espera de nuevos estudios con resultados similares que apoyen estas conclusiones.

**Palabras clave:** Trastorno bipolar, endofenotipo, perfil endofenotípico, criterios de selección de endofenotipos, cognición, neurocognición, estudio longitudinal, estudio con familiares, velocidad motora manual, memoria visual, velocidad de procesamiento de la información.

## 6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 6.1. Hipótesis

- 1) Los pacientes diagnosticados con trastorno bipolar presentarán déficits en las funciones neurocognitivas evaluadas.
- 2) Los déficits neurocognitivos del trastorno bipolar presentes durante los episodios afectivos, no remitirán totalmente a pesar de la resolución clínica, sino que tenderán a persistir a lo largo de la evolución de la enfermedad, aún en la fase eutímica.
- 3) Las personas sanas relacionadas genéticamente en primer grado de consanguinidad con pacientes que padecen trastorno bipolar, mostrarán rendimientos cognitivos intermedios entre los de sus familiares afectados y los de la población general.
- 4) En la evolución del funcionamiento cognitivo a través del tiempo, las diferencias y correlaciones entre grupos de personas sanas con respecto a grupos de pacientes con trastorno bipolar y sus familiares no afectados, serán persistentes.
- 5) Las disfunciones en la velocidad motora manual, la memoria visual y la velocidad de procesamiento de la información, podrán ser consideradas como endofenotipos neurocognitivos del trastorno bipolar al cumplir la mayoría de los criterios de selección utilizados para ello, es decir: 1) Criterio de asociación (presencia del déficit asociado al diagnóstico), 2) Criterio de heredabilidad (presencia del déficit en familiares), 3) Criterio de estabilidad (presencia del déficit en cualquier estado o momento evolutivo de la enfermedad), 4) Criterio de independencia (presencia del déficit sin la influencia de otros factores o covariables) y 5) Criterio de replicación (corroboración de los hallazgos con otros estudios de la misma función cognitiva y/o con la misma prueba).

## **6.2. Objetivos**

### **6.2.1. Objetivos Generales:**

- 1) Contribuir en la búsqueda e identificación de nuevos candidatos a endofenotipos neurocognitivos para el trastorno bipolar con base en estudios neurocognitivos de diseño longitudinal y familiar.
- 2) Esclarecer si los déficits en la velocidad motora manual, la memoria visual y la velocidad de procesamiento de la información, cumplen los criterios necesarios para ser considerados endofenotipos neurocognitivos del trastorno bipolar.

### **6.2.2. Objetivos Específicos:**

- 1) Cuantificar y comparar transversal y longitudinalmente, el rendimiento en la velocidad motora manual medida con el “Finger Tapping Test”, de pacientes con trastorno bipolar y de sus familiares de primer grado de consanguinidad no afectados por el trastorno, con respecto al rendimiento medio de controles sanos no relacionados genéticamente con ellos, controlando el efecto de algunos factores que pudieran resultar influyentes sobre el funcionamiento cognitivo, con el fin de identificar si existen criterios suficientes para esclarecer si su déficit representa o no, un marcador biológico de vulnerabilidad.
- 2) Cuantificar y comparar transversal y longitudinalmente, la memoria visual de figuras complejas evaluada con el test “REY”, de pacientes con trastorno bipolar y de sus familiares de primer grado de consanguinidad no afectados por el trastorno, con respecto al rendimiento medio de controles sanos no relacionados genéticamente con ellos, controlando el efecto de algunos factores que pudieran resultar influyentes sobre el funcionamiento cognitivo, con el fin de identificar si existen criterios suficientes para esclarecer si su déficit representa o no, un marcador biológico de vulnerabilidad.
- 3) Cuantificar y comparar transversal y longitudinalmente, el rendimiento en la velocidad de procesamiento de la información medida con la subprueba “Símbolos” o “Clave de Números” del WAIS, de pacientes con trastorno bipolar y de sus familiares de primer grado de consanguinidad no afectados por el trastorno, con respecto al rendimiento medio de controles sanos no relacionados genéticamente con ellos, controlando el efecto de algunos factores que pudieran resultar influyentes sobre el funcionamiento cognitivo, con el fin de identificar si existen criterios suficientes para esclarecer si su déficit representa o no, un marcador biológico de vulnerabilidad.



## **7. METODOLOGÍA**

Se presenta a continuación el método investigativo y procedimientos comunes a los tres estudios.

### **7.1. Ámbito del Estudio**

Los tres estudios se desarrollaron en las unidades de salud mental (USM) de los centros de salud situados en las poblaciones de Foios, Catarroja, Paterna, Gandía, Sagunto, de la provincia de Valencia (España), y en la ciudad de Valencia, en la consulta externa de psiquiatría del Hospital Universitario Doctor Peset y en la USM del centro de salud Miguel Servet, perteneciente al Hospital Universitario La Fe.

### **7.2. Diseño**

En los tres estudios se utiliza un diseño longitudinal, naturalístico, con comparaciones entre tres grupos:

- Pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar.
- Familiares de primer grado de los pacientes (padres, hermanos, hijos), no afectados por la enfermedad.
- Controles sanos no relacionados genéticamente con los pacientes.

Con el objetivo principal de conocer la evolución neurocognitiva de los pacientes con TB y sus familiares, en comparación con la evolución de los CS en las siguientes áreas:

- La velocidad motora manual (estudio 1).
- La memoria visual (estudio 2).
- La velocidad de procesamiento de la información (estudio 3).

Los participantes fueron evaluados en tres tiempos o momentos investigativos, a lo largo de cinco años:

- Tiempo 1 (T1): Evaluación basal, al comienzo del estudio.
- Tiempo 2 (T2): Segunda evaluación, pasado un lapso no inferior a un año ni superior a dos años a partir de la primera evaluación.
- Tiempo 3 (T3): Tercera evaluación, no antes de cinco años después de la primera evaluación.

Además, en T1 se comparó transversalmente a los tres grupos, controlando un conjunto de variables sociodemográficas y clínicas que podrían estar relacionadas con la variable neurocognitiva candidata a endofenotipo en la que se centra cada uno de los estudios.

### **7.3. Población y Muestra**

La población de los tres estudios la constituye una cohorte general de participantes adultos, que forman parte de una investigación multidisciplinar más amplia sobre la salud mental y la neurocognición, y que incluye, además del grupo de pacientes con trastorno bipolar, a otros grupos de pacientes psiquiátricos o con enfermedades crónicas que cursan con deterioro cognitivo y que están en tratamiento médico, a sus familiares no afectados de primer grado de consanguinidad (padres, hermanos e hijos) y controles sanos no relacionados genéticamente con los anteriores.

Esta macro-investigación es llevada a cabo por el grupo G24 del CIBERSAM / TMAP – UV en Valencia, España. El reclutamiento de casos comenzó en 2001 y aún continúa.

Los pacientes y sus familiares son reclutados en sus centros de salud de referencia. Los controles son residentes de las mismas zonas de donde proceden los pacientes. En la medida de lo posible se busca su equiparación en sexo, edad y años de educación.

Los pacientes son diagnosticados y remitidos por psiquiatras experimentados en base a los criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) más actualizado al momento de la inclusión en el estudio (APA, 1996; APA, 2000; APA, 2014). Estos profesionales, además de comprobar que todos estén clínicamente estables, proporcionan los datos de la historia clínica pertinentes.

Se aplican los siguientes criterios de exclusión para los tres grupos:

- Padecer trastorno por consumo y/o abuso de sustancias en los últimos seis meses, o estar bajo la influencia de sustancias tóxicas en el momento de la evaluación.
- Analfabetismo y/o discapacidad intelectual.

- Haber padecido traumatismo craneal, déficits motores, afecciones neurológicas, deterioro cognitivo compatible con demencia, tratamiento con terapia electroconvulsiva (TEC) o cualquier otra condición médica que pudiera obstaculizar el correcto desempeño de las pruebas.

Otro criterio de exclusión, aplicado únicamente a los grupos de controles y familiares es:

- Padecer trastorno mental grave.

Y uno más, aplicado únicamente al grupo de controles:

- Tener antecedentes psiquiátricos en familiares de primer grado.

Después de explicar el procedimiento del estudio, cada participante debe firmar un documento de consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Hasta diciembre de 2016 se han incluido en la Cohorte 814 casos, de los cuales 504 son pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno esquizoafectivo, primeros episodios psicóticos, depresión, diabetes y hepatitis; 185 son familiares de primer grado de estos y 125 son voluntarios sanos no relacionados genéticamente con los anteriores.

En cuanto al procedimiento para obtener la muestra de los dos tiempos de seguimiento, pasados entre uno y dos años para el T2, y pasados cinco años para el T3, en el caso de los pacientes se contacta con sus psiquiatras responsables y se les pide nuevamente su colaboración para los estudios.

Se obtiene de ellos información sobre el estado clínico y sobre la idoneidad de repetir las evaluaciones neurocognitivas en ese momento, así como las probabilidades de colaboración por parte del paciente. En los casos en que ésta se prevea complicada, se solicita al profesional que aproveche una de las visitas más cercanas, para conseguir su colaboración. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la comunicación telefónica es suficiente.

Al mismo tiempo, se solicita a los psiquiatras que aporten información clínica relevante y la pauta de psicofármacos prescrita en ese momento. Además, se accede a las historias clínicas, con el fin de contrastar los datos previos al seguimiento y de obtener datos sobre la evolución de la enfermedad durante dicho período.

Cuando se contacta con un participante de cualquiera de los grupos, tras recordarle las pruebas realizadas anteriormente, se le explica que ya se ha cumplido el tiempo para la evaluación de seguimiento, y se le pide nuevamente su colaboración para poder realizarla. En caso afirmativo, se acuerda un día y hora para realizar la reevaluación.

En algunos casos, especialmente con los pacientes, es necesario desplazarse hasta el domicilio para conseguir su colaboración. El resto de evaluaciones se realiza en las USM o en las consultas externas de los hospitales.

En el caso de familiares y controles, se les contacta directamente a partir de los datos personales que ha dejado para el archivo durante la primera evaluación.

El proceso de reclutamiento de la muestra de seguimiento a uno y cinco años suele tener una dificultad mayor que el reclutamiento inicial ya que muchos participantes pueden haber cambiado su número de teléfono, su dirección o en el caso de los pacientes, haber cambiado de terapeuta.

Los casos que no pueden ser localizados, están ausentes de la ciudad, rechazan colaborar temporalmente, o son pacientes no estables, se les vuelve a contactar al cabo de un tiempo.

Cuando la persona comunica su negativa definitiva en el primer contacto o tras varios aplazamientos, se le contabiliza como un rechazo.

En el supuesto de que haya fallecido, se haya traslado a otro lugar de residencia alejado de los centros del estudio, sea imposible localizarle de una manera definitiva, o haya aumentado el deterioro cognitivo a niveles de exclusión, se considera como una pérdida.

En algunos casos hay un cierto retraso en el tiempo de seguimiento inicialmente preestablecido debido a las dificultades ya mencionadas y en otras ocasiones a dificultades logísticas o por parte de los evaluadores.

Con el fin de obtener la máxima tasa de seguimiento posible, se prima retrasar la evaluación antes que acumular pérdidas, lo cual en ocasiones genera variación y solapamiento del tiempo de seguimiento mínimo estipulado.

En la **Figura 3**, anidada a una tabla con datos, se presenta el número (N) de casos incluidos en cada estudio por grupos y tiempos.

De esta gran cohorte de casos preexistente, se seleccionaron para los tres estudios los siguientes:

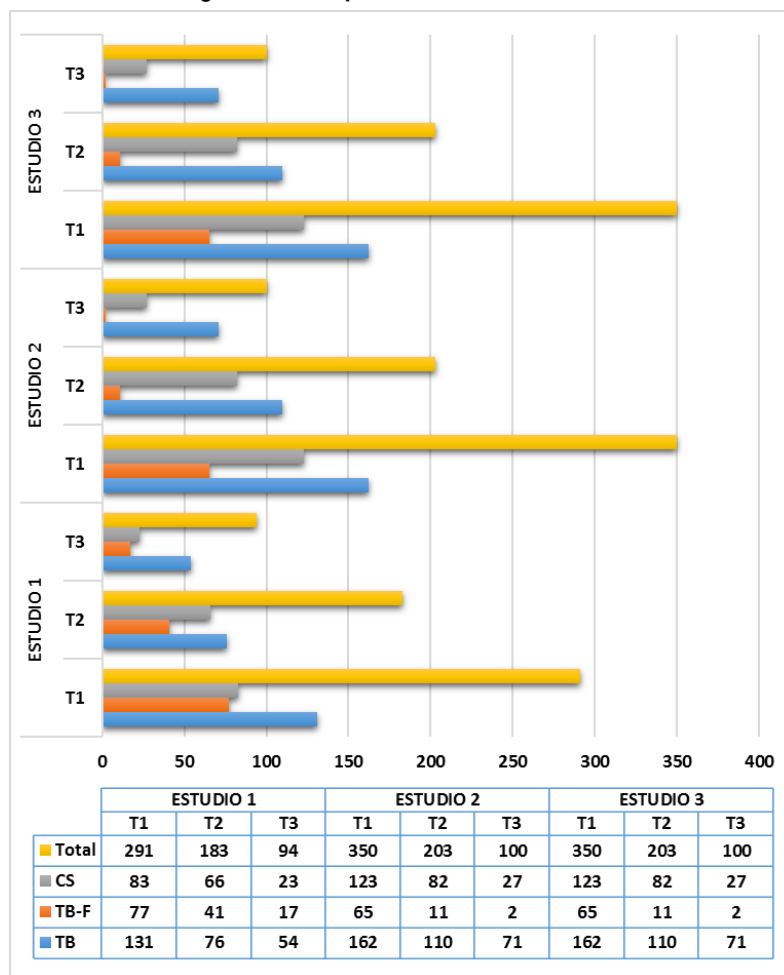
- 1) Todos los casos del grupo de controles (CS).
- 2) Los casos del grupo de pacientes que tienen diagnóstico de trastorno bipolar (TB).
- 3) Los casos del grupo de familiares que están emparentados con pacientes con trastorno bipolar (TB-F).

De esta submuestra de casos, separadamente para cada estudio, se seleccionaron los siguientes:

- 1) Estudio 1: Todos los casos que tuviesen puntuaciones en el FTT.
- 2) Estudio 2: Todos los casos que tuviesen puntuaciones en REY.
- 3) Estudio 3: Todos los casos que tuviesen puntuaciones en CN.

No se buscó ni se tuvo en cuenta, la coincidencia de casos en los tres estudios.

**Figura 3: Participantes en los tres estudios**



T1, T2 y T3: Momentos del estudio.  
 CS: Controles. TB-F: Familiares de pacientes. TB: Pacientes con Trastorno

## **7.4. Exploraciones**

En la primera exploración (T1), como se explicó antes, los pacientes son evaluados cognitivamente cuando se encuentran clínicamente estables a juicio del médico responsable de su tratamiento.

Se intenta que se hallen en estado eutímico un mínimo de dos meses antes de la evaluación neuropsicológica. Con esta estrategia se pretende reducir, aunque no eliminar, las posibles alteraciones cognitivas transitorias asociadas exclusivamente al estado del paciente.

Además, se verifica en el momento que todos los participantes realicen las pruebas con suficiente interés y esfuerzo.

La segunda y tercera evaluaciones o seguimientos (T2 y T3) se realizan, en la medida de lo posible, con los mismos instrumentos clínicos y cognitivos que en T1 y se recoge la misma información para poder hacer comparaciones longitudinales confiables.

Dado que entre los momentos o tiempos de exploración transcurren más de seis meses hasta varios años, se considera que la influencia de la práctica repetida o aprendizaje sobre el desempeño neurocognitivo no es relevante.

Se intenta siempre que las exploraciones clínica y cognitiva coincidan en el mismo día.

Con el fin de evitar la pérdida de motivación o el cansancio, a pesar de ser una exploración amplia, se intenta optimizar el tiempo al máximo y seguir el ritmo del participante.

El tiempo promedio necesario para completar la evaluación es de unos 60 a 90 minutos. En ocasiones, dependiendo del caso, es necesario incluir uno o varios descansos o hacer la exploración en días consecutivos.

Durante cada exploración se recoge un gran número de variables. Las variables sociodemográficas se obtienen a partir de la información proporcionada por los mismos participantes. En el caso de las variables clínicas de los pacientes, además de su propia información, también se consulta a familiares, psiquiatras y se revisan las historias clínicas.

### Variables sociodemográficas y psicosociales:

- Sexo.
- Edad.
- Educación.
- Estatus de Convivencia.
- Estatus ocupacional: trabajos o estudios.
- Varias escalas de funcionamiento social.

De estas se incluyeron todas excepto el funcionamiento social por no ser uno de los criterios de selección de endofenotipos tradicionalmente utilizado.

Variables de Fragilidad:

- Talla.
- Peso.
- Perímetro abdominal.
- Índice de masa corporal.
- Pérdida o aumento de peso en el último año.
- Tensión.
- Síndrome metabólico.
- Consumo de tóxicos y adicciones (incluido tabaco).
- Motoras: fuerza, velocidad y equilibrio, entre otras.

De estas solo se utilizó el “consumo de tóxicos” como criterio de exclusión y la VMM como función neurocognitiva a evaluar en el estudio 1.

Variables clínicas:

- Diagnóstico: En el caso de los pacientes con TB, tipo del mismo.
- Antecedentes psiquiátricos en familiares.
- Edad de comienzo de la enfermedad o aparición de los primeros síntomas.
- Tratamiento farmacológico: tipo, número y dosis (tanto psicofármacos como cualquier otro tipo de medicamento pautado por un clínico).
- Adherencia al tratamiento, cumplimiento de la pauta médica y/o automedicación.
- Comorbilidades con otras enfermedades o condiciones médicas.
- Impresión clínica y mejoría global.
- Estado eutímico: separadamente se evalúa manía y depresión en todos los casos.
- Síntomas psicóticos.

Cabe destacar que, todas estas variables se analizaron inicialmente como covariables de las funciones cognitivas de cada estudio, pero, ya que en su mayoría:

- ✓ No ejercían ninguna influencia sobre la variable cognitiva estudiada.

- ✓ Su subdivisión para el análisis de influencia no generaba sub-muestras lo suficientemente representativas.
- ✓ No eran pertinentes al tema (endofenotipos neurocognitivos).
- ✓ Eran factores que coexisten o interactúan entre sí en un mismo sujeto imposibilitando por tanto la labor de hacer un análisis mucho más detallado.
- ✓ Tenían muchos valores perdidos.

Para facilitar la presentación de los análisis se seleccionaron únicamente: el “diagnóstico” como criterio de inclusión (no se tuvo en cuenta el tipo de TB), el “estado eutímico” y el “tratamiento psicofarmacológico”.

A pesar que el tratamiento psicofarmacológico habitual para el TB, es uno de los factores más difíciles de aislar, se incluyen como covariables por haberse encontrado que algunos de ellos ejercen una alta influencia sobre el desempeño en las pruebas. Se tomaron datos del tipo de medicamento, pero no de su dosis. Tampoco se tuvo en cuenta el número total de medicamentos tomados por cada paciente.

#### Variables neurocognitivas:

Se obtienen a partir de una amplia batería neuropsicológica, que incluye once pruebas (descripciones más detalladas en el apartado 3.2):

- 1) TAVEC: Memoria y aprendizaje verbal.
- 2) FAS y Animal naming: Fluidez verbal.
- 3) Símbolos o Clave de Números: Velocidad de procesamiento de la información, atención focalizada y coordinación visomotora.
- 4) Stroop: Atención selectiva, atención dividida, atención focalizada, concentración.
- 5) REY: Memoria visual.
- 6) Dígitos inverso y directo: Memoria inmediata y memoria de trabajo.
- 7) TMT A y B: Atención selectiva, atención dividida, atención focalizada, concentración, coordinación visomotora y velocidad de procesamiento psicomotor.
- 8) Vocabulario: Inteligencia premórbida.
- 9) WAT -test de lectura-: Inteligencia premórbida.



10) Winsconsin: Razonamiento abstracto y flexibilidad cognitiva.

11) FTT: Velocidad motora y velocidad de procesamiento psicomotor.

Únicamente se incluyeron los resultados de los tres test neurocognitivos seleccionados para los estudios de la tesis.

## **7.5. Variables incluidas en los estudios**

En todos los análisis de covarianza se usaron las mismas covariables y factores fijos. Se decidió este abordaje por ser más conservador y porque, con independencia de que existieran o no diferencias entre las parejas contrastadas, tradicionalmente la edad, el CI premórbido (representado por los años de estudios o un test de inteligencia) y el sexo, han demostrado ampliamente que ejercen efectos significativos sobre el funcionamiento cognitivo (Filskov y Catanese, 1986; Lezak et al., 2012).

### **7.5.1. Variables sociodemográficas**

#### **- Parentesco:**

Esta variable indica el tipo de relación familiar del TB-F con respecto al paciente con TB. Sólo se incluyen familiares de primer grado de consanguinidad: padres, madres, hermanos, hermanas, hijos e hijas. Es exclusiva del grupo de familiares y se menciona a modo descriptivo, pero no interviene en los análisis.

#### **- Sexo:**

Esta variable cualitativa interesaba para los estudios por ser tradicionalmente incluida en la investigación científica con humanos, pero especialmente por su influencia altamente demostrada sobre el desempeño de algunas funciones neurocognitivas de los pacientes con TB. Se registran valores dicotómicos: Hombre, Mujer.

#### **- Edad:**

Esta variable continua se obtiene a partir de la fecha de nacimiento y la fecha de la evaluación. Es un factor que interesa por su demostrada influencia sobre el rendimiento neurocognitivo. Como criterio de inclusión, los valores extremos permitidos dentro de esta variable fueron: mínimo 18 y máximo 80 años.

- Años de Educación:

Esta variable continua equivale a lo que en otras publicaciones se conoce como “estudios”, “formación” o “nivel educativo”. Se recoge el número total de años durante los que el participante ha estado escolarizado hasta el momento de la evaluación. No se tiene en cuenta el tipo o la clase de estudios. Se obtiene a partir la edad que tenía el participante al terminar el nivel máximo de estudios alcanzado, incluyendo la formación reglada y cualquier otro curso de formación que tuviera una duración mínima continua de un año. A esta cifra se le resta 6, que es la edad a la que tradicionalmente se comienzan los estudios primarios obligatorios; para afinar mejor el cálculo también se indaga si la persona ha repetido cursos o dejado de estudiar durante años concretos. Se registran puntuaciones entre 0 años de educación (no equivalente a analfabeta ya que es un criterio de exclusión) hasta  $\geq$  a 20 años de educación. Para los análisis estadísticos se dicotomizó así: P=estudios primarios o sin estudios y S=estudios secundarios o más. Esta variable, para los estudios 2 y 3 de la tesis, representa el nivel intelectual premórbido máximo alcanzado por el sujeto; en el estudio 1, a petición de uno de los revisores del artículo, se incluyó la subprueba de Vocabulario del WAIS para recoger este factor (se explica más adelante).

- Estatus de convivencia:

Esta variable cualitativa se asemeja a la tradicional situación socioeconómica, pero haciendo énfasis en el nivel de independencia o autonomía, más que en el estatus económico. Se registra como variable binaria: “Sí” = 1, cuando la persona vive sola o con su propia familia y “No” = 0, si la persona vive con su familia de origen o con otras personas, pero dependiendo de ellas.

- Estatus ocupacional:

Esta variable cualitativa hace referencia a la situación ocupacional y representa el nivel de actividad o grado de funcionamiento psicosocial. Se registra como variable binaria: la persona se considera “activa” = 1, si está trabajando o estudiando y “no activa” = 0, cuando no realiza ninguna actividad laboral o formativa.

### 7.5.2. Variables clínicas

- Estado Eutímico:

Representa el estado de ánimo normal o fase de normalidad situada entre episodios en los casos de pacientes con Trastorno Bipolar. Esta variable cualitativa se incluyó como criterio para describir el estado clínico del grupo de pacientes.

Los datos de esta variable se recogen a partir de dos escalas clínicas que se describen más abajo, una para detectar síntomas de manía y otra para síntomas depresivos. Se


registra como variable binaria: “Estado eutímico” = 1, cuando el resultado total en la escala de manía es menor o igual a 6, y en la de depresión es menor o igual a 8. Resultados más altos en una o ambas escalas arrojan una puntuación de “Estado no eutímico” = 0, lo cual significa que un determinado paciente no está eutímico.

Las escalas de gravedad clínica utilizadas para la valoración del estado eutímico son:

1) Escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS) (Young et al., 1978):

Es el instrumento más utilizado para medir los síntomas maníacos en pacientes bipolares. Se utiliza la versión adaptada al castellano la cual ha demostrado ser un instrumento válido y fiable para la evaluación de la intensidad de los síntomas maníacos en una amplia muestra de pacientes (Colom et al., 2002) (Ilustración 1). Esta escala puntúa con pesos diferentes cada una de las alternativas de respuesta de los ítems. La puntuación de la prueba va de 0 a 60 puntos. A mayor puntuación mayor gravedad de los síntomas.


Ilustración 1: YMRS

																																																																				
<p><b>YMRS Manía - Versión Española (Colom et al., 2002)</b> (Síntomas durante el último mes)</p>																																																																				
<p>En la primera columna poner una X (equis) en la casilla correspondiente.</p>																																																																				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td><b>1. EUFORIA</b></td> </tr> <tr> <td>0. Ausente</td> </tr> <tr> <td>1. Posible o moderada, sólo cuando se le pregunta</td> </tr> <tr> <td>2. Clara aunque subjetiva y apropiada al contenido: optimista, seguro de si mismo, alegre.</td> </tr> <tr> <td>3. Elevada e inapropiada</td> </tr> <tr> <td>4. Claramente eufónico, risa inadecuada, canta durante la entrevista, etc.</td> </tr> <tr> <td><b>2. HIPERACTIVIDAD</b></td> </tr> <tr> <td>0. Ausente</td> </tr> <tr> <td>1. Subjetivamente aumentada</td> </tr> <tr> <td>2. Vigoroso, hiper gestual</td> </tr> <tr> <td>3. Energía excesiva, hiperactividad fluctuante, inquietud (puede ser calmado)</td> </tr> <tr> <td>4. Agitación o hiperactividad constante (no puede ser calmado)</td> </tr> <tr> <td><b>3. IMPULSO SEXUAL</b></td> </tr> <tr> <td>0. Normal, no aumentado</td> </tr> <tr> <td>1. Posible o moderadamente aumentado</td> </tr> <tr> <td>2. Claro aumento al preguntar</td> </tr> <tr> <td>3. Referido como elevado de forma espontánea, contenido sexual del discurso, preocupación por temas sexuales</td> </tr> <tr> <td>4. Actos o incitaciones sexuales evidentes (hacia pacientes, personal o entrevistador)</td> </tr> <tr> <td><b>4. SUENO</b></td> </tr> <tr> <td>0. No reducido</td> </tr> <tr> <td>1. Disminución en menos de una hora</td> </tr> <tr> <td>2. Disminución en más de una hora</td> </tr> <tr> <td>3. Refiere disminución de la necesidad de dormir</td> </tr> <tr> <td>4. Niega necesidad de dormir</td> </tr> <tr> <td><b>5. IRRITABILIDAD</b></td> </tr> <tr> <td>0. Ausente</td> </tr> <tr> <td>2. Subjetivamente aumentada</td> </tr> <tr> <td>4. Irritabilidad fluctuante durante la entrevista, episodios recientes de rabia o enfado</td> </tr> <tr> <td>6. Predominantemente irritable durante la entrevista, brusco y cortante</td> </tr> <tr> <td>8. Hostil, no colaborador, entrevista imposible</td> </tr> <tr> <td><b>6. EXPRESIÓN VERBAL (ritmo y cantidad)</b></td> </tr> <tr> <td>0. No aumentada</td> </tr> <tr> <td>2. Sensación de locuacidad</td> </tr> <tr> <td>4. Aumentada de forma fluctuante, verborrea ocasional</td> </tr> <tr> <td>6. Claramente aumentada en ritmo y cantidad, difícil de interrumpir, intrusiva</td> </tr> <tr> <td>8. Verborrea ininterrumpible y continua</td> </tr> </table>	<b>1. EUFORIA</b>	0. Ausente	1. Posible o moderada, sólo cuando se le pregunta	2. Clara aunque subjetiva y apropiada al contenido: optimista, seguro de si mismo, alegre.	3. Elevada e inapropiada	4. Claramente eufónico, risa inadecuada, canta durante la entrevista, etc.	<b>2. HIPERACTIVIDAD</b>	0. Ausente	1. Subjetivamente aumentada	2. Vigoroso, hiper gestual	3. Energía excesiva, hiperactividad fluctuante, inquietud (puede ser calmado)	4. Agitación o hiperactividad constante (no puede ser calmado)	<b>3. IMPULSO SEXUAL</b>	0. Normal, no aumentado	1. Posible o moderadamente aumentado	2. Claro aumento al preguntar	3. Referido como elevado de forma espontánea, contenido sexual del discurso, preocupación por temas sexuales	4. Actos o incitaciones sexuales evidentes (hacia pacientes, personal o entrevistador)	<b>4. SUENO</b>	0. No reducido	1. Disminución en menos de una hora	2. Disminución en más de una hora	3. Refiere disminución de la necesidad de dormir	4. Niega necesidad de dormir	<b>5. IRRITABILIDAD</b>	0. Ausente	2. Subjetivamente aumentada	4. Irritabilidad fluctuante durante la entrevista, episodios recientes de rabia o enfado	6. Predominantemente irritable durante la entrevista, brusco y cortante	8. Hostil, no colaborador, entrevista imposible	<b>6. EXPRESIÓN VERBAL (ritmo y cantidad)</b>	0. No aumentada	2. Sensación de locuacidad	4. Aumentada de forma fluctuante, verborrea ocasional	6. Claramente aumentada en ritmo y cantidad, difícil de interrumpir, intrusiva	8. Verborrea ininterrumpible y continua	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td><b>7. TRASTORNOS DEL CURSO DEL PENSAMIENTO Y EL LENGUAJE</b></td> </tr> <tr> <td>0. Ausentes</td> </tr> <tr> <td>1. Circunstancialidad, distraibilidad moderada, aceleración del pensamiento</td> </tr> <tr> <td>2. Distraibilidad clara, descarrilamiento, taquipsiquia</td> </tr> <tr> <td>3. Fuga de ideas, tangencialidad, discurso difícil de seguir, rimas, ecolalia</td> </tr> <tr> <td>4. Incoherencia, ininteligibilidad, comunicación imposible</td> </tr> <tr> <td><b>8. TRASTORNOS DEL CONTENIDO DEL PENSAMIENTO</b></td> </tr> <tr> <td>0. Ausentes</td> </tr> <tr> <td>2. Planes discutibles, nuevos intereses</td> </tr> <tr> <td>4. Proyectos especiales, misticismo</td> </tr> <tr> <td>6. Ideas grandiosas o paranoides, ideas de referencia</td> </tr> <tr> <td>8. Delirios, alucinaciones</td> </tr> <tr> <td><b>9. AGRESIVIDAD</b></td> </tr> <tr> <td>0. Ausente, colaborador</td> </tr> <tr> <td>2. Sarcástico, enfático, lacónico</td> </tr> <tr> <td>4. Querulante, pone en guardia</td> </tr> <tr> <td>6. Amenaza al entrevistador, habla a gritos, entrevista difícil</td> </tr> <tr> <td>8. Claramente agresivo, destructivo, entrevista imposible</td> </tr> <tr> <td><b>10. APARIENCIA</b></td> </tr> <tr> <td>0. Higiene e indumentaria apropiadas</td> </tr> <tr> <td>1. Ligeramente descuidada</td> </tr> <tr> <td>2. Mal arreglado, moderadamente despeinado, indumentaria sobrecargada</td> </tr> <tr> <td>3. Despeinado, semidesnudo, maquillaje llamativo</td> </tr> <tr> <td>4. Completamente desaseado, adornado, indumentaria bizarra</td> </tr> <tr> <td><b>11. CONCIENCIA DE ENFERMEDAD</b></td> </tr> <tr> <td>0. No está enfermo o está presente y admite la enfermedad, acepta tratamiento</td> </tr> <tr> <td>1. Según el posiblemente enfermo</td> </tr> <tr> <td>2. Admite cambio de conducta, pero niega enfermedad</td> </tr> <tr> <td>3. Admite posible cambio de conducta, niega enfermedad</td> </tr> <tr> <td>4. Niega cualquier cambio de conducta</td> </tr> <tr> <td><b>TOTAL</b></td> </tr> </table>	<b>7. TRASTORNOS DEL CURSO DEL PENSAMIENTO Y EL LENGUAJE</b>	0. Ausentes	1. Circunstancialidad, distraibilidad moderada, aceleración del pensamiento	2. Distraibilidad clara, descarrilamiento, taquipsiquia	3. Fuga de ideas, tangencialidad, discurso difícil de seguir, rimas, ecolalia	4. Incoherencia, ininteligibilidad, comunicación imposible	<b>8. TRASTORNOS DEL CONTENIDO DEL PENSAMIENTO</b>	0. Ausentes	2. Planes discutibles, nuevos intereses	4. Proyectos especiales, misticismo	6. Ideas grandiosas o paranoides, ideas de referencia	8. Delirios, alucinaciones	<b>9. AGRESIVIDAD</b>	0. Ausente, colaborador	2. Sarcástico, enfático, lacónico	4. Querulante, pone en guardia	6. Amenaza al entrevistador, habla a gritos, entrevista difícil	8. Claramente agresivo, destructivo, entrevista imposible	<b>10. APARIENCIA</b>	0. Higiene e indumentaria apropiadas	1. Ligeramente descuidada	2. Mal arreglado, moderadamente despeinado, indumentaria sobrecargada	3. Despeinado, semidesnudo, maquillaje llamativo	4. Completamente desaseado, adornado, indumentaria bizarra	<b>11. CONCIENCIA DE ENFERMEDAD</b>	0. No está enfermo o está presente y admite la enfermedad, acepta tratamiento	1. Según el posiblemente enfermo	2. Admite cambio de conducta, pero niega enfermedad	3. Admite posible cambio de conducta, niega enfermedad	4. Niega cualquier cambio de conducta	<b>TOTAL</b>
<b>1. EUFORIA</b>																																																																				
0. Ausente																																																																				
1. Posible o moderada, sólo cuando se le pregunta																																																																				
2. Clara aunque subjetiva y apropiada al contenido: optimista, seguro de si mismo, alegre.																																																																				
3. Elevada e inapropiada																																																																				
4. Claramente eufónico, risa inadecuada, canta durante la entrevista, etc.																																																																				
<b>2. HIPERACTIVIDAD</b>																																																																				
0. Ausente																																																																				
1. Subjetivamente aumentada																																																																				
2. Vigoroso, hiper gestual																																																																				
3. Energía excesiva, hiperactividad fluctuante, inquietud (puede ser calmado)																																																																				
4. Agitación o hiperactividad constante (no puede ser calmado)																																																																				
<b>3. IMPULSO SEXUAL</b>																																																																				
0. Normal, no aumentado																																																																				
1. Posible o moderadamente aumentado																																																																				
2. Claro aumento al preguntar																																																																				
3. Referido como elevado de forma espontánea, contenido sexual del discurso, preocupación por temas sexuales																																																																				
4. Actos o incitaciones sexuales evidentes (hacia pacientes, personal o entrevistador)																																																																				
<b>4. SUENO</b>																																																																				
0. No reducido																																																																				
1. Disminución en menos de una hora																																																																				
2. Disminución en más de una hora																																																																				
3. Refiere disminución de la necesidad de dormir																																																																				
4. Niega necesidad de dormir																																																																				
<b>5. IRRITABILIDAD</b>																																																																				
0. Ausente																																																																				
2. Subjetivamente aumentada																																																																				
4. Irritabilidad fluctuante durante la entrevista, episodios recientes de rabia o enfado																																																																				
6. Predominantemente irritable durante la entrevista, brusco y cortante																																																																				
8. Hostil, no colaborador, entrevista imposible																																																																				
<b>6. EXPRESIÓN VERBAL (ritmo y cantidad)</b>																																																																				
0. No aumentada																																																																				
2. Sensación de locuacidad																																																																				
4. Aumentada de forma fluctuante, verborrea ocasional																																																																				
6. Claramente aumentada en ritmo y cantidad, difícil de interrumpir, intrusiva																																																																				
8. Verborrea ininterrumpible y continua																																																																				
<b>7. TRASTORNOS DEL CURSO DEL PENSAMIENTO Y EL LENGUAJE</b>																																																																				
0. Ausentes																																																																				
1. Circunstancialidad, distraibilidad moderada, aceleración del pensamiento																																																																				
2. Distraibilidad clara, descarrilamiento, taquipsiquia																																																																				
3. Fuga de ideas, tangencialidad, discurso difícil de seguir, rimas, ecolalia																																																																				
4. Incoherencia, ininteligibilidad, comunicación imposible																																																																				
<b>8. TRASTORNOS DEL CONTENIDO DEL PENSAMIENTO</b>																																																																				
0. Ausentes																																																																				
2. Planes discutibles, nuevos intereses																																																																				
4. Proyectos especiales, misticismo																																																																				
6. Ideas grandiosas o paranoides, ideas de referencia																																																																				
8. Delirios, alucinaciones																																																																				
<b>9. AGRESIVIDAD</b>																																																																				
0. Ausente, colaborador																																																																				
2. Sarcástico, enfático, lacónico																																																																				
4. Querulante, pone en guardia																																																																				
6. Amenaza al entrevistador, habla a gritos, entrevista difícil																																																																				
8. Claramente agresivo, destructivo, entrevista imposible																																																																				
<b>10. APARIENCIA</b>																																																																				
0. Higiene e indumentaria apropiadas																																																																				
1. Ligeramente descuidada																																																																				
2. Mal arreglado, moderadamente despeinado, indumentaria sobrecargada																																																																				
3. Despeinado, semidesnudo, maquillaje llamativo																																																																				
4. Completamente desaseado, adornado, indumentaria bizarra																																																																				
<b>11. CONCIENCIA DE ENFERMEDAD</b>																																																																				
0. No está enfermo o está presente y admite la enfermedad, acepta tratamiento																																																																				
1. Según el posiblemente enfermo																																																																				
2. Admite cambio de conducta, pero niega enfermedad																																																																				
3. Admite posible cambio de conducta, niega enfermedad																																																																				
4. Niega cualquier cambio de conducta																																																																				
<b>TOTAL</b>																																																																				

2) Escala de Hamilton para Evaluación de la Depresión (HRSD-17) (Hamilton, 1960):

Al igual que la YMRS, es uno de los instrumentos más utilizados para recoger los síntomas depresivos en estudios con pacientes bipolares. Esta escala tiene por objetivo, evaluar cuantitativamente la gravedad de la depresión y valorar los cambios del paciente. Se aplica la versión reducida con 17 ítems (**Ilustración 2**), en su versión castellana (Ramos-Brieva y Cordero-Villafáfila, 1986), de la cual se ha comprobado en múltiples ocasiones su alta validez discriminante, fiabilidad y sensibilidad al cambio, tanto en poblaciones hospitalizadas como ambulatorias (Grupo de Trabajo sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto, 2006). Esta escala puntúa con pesos diferentes cada una de las alternativas de respuesta de los 17 ítems que la componen. La puntuación de la prueba va de 0 a 51 puntos. A mayor puntuación, mayor gravedad de los síntomas.

Ilustración 2: HRSD-17

																																																																																							
<b>ESCALA DE HAMILTON PARA LA DEPRESIÓN (Validada por Ramos-Brieva, 1986)</b> (Síntomas durante el último mes)																																																																																							
En la primera columna poner una X (equis) en la casilla correspondiente.																																																																																							
<table border="1"> <tr><td><b>1) Humor deprimido</b></td></tr> <tr><td>0- Ausente</td></tr> <tr><td>1- Se indica solamente al ser preguntado</td></tr> <tr><td>2- Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente</td></tr> <tr><td>3- Sensaciones no comunicadas verbalmente</td></tr> <tr><td>4- Manifiesta en comunicación verbal y no verbal</td></tr> <tr><td><b>2) Sensación de culpabilidad</b></td></tr> <tr><td>0- Ausente</td></tr> <tr><td>1- Se culpa, cree haber decepcionado a la gente</td></tr> <tr><td>2- Medita mucho sobre errores o malas acciones</td></tr> <tr><td>3- Ideas delirantes de culpabilidad</td></tr> <tr><td>4- Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras</td></tr> <tr><td><b>3) Suicidio</b></td></tr> <tr><td>0- Ausente</td></tr> <tr><td>1- Le parece que la vida no merece la pena ser vivida</td></tr> <tr><td>2- Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse</td></tr> <tr><td>3- Ideas de suicidio o amenazas</td></tr> <tr><td>4- Intentos de suicidio (cualquier intento serio)</td></tr> <tr><td><b>4) Insomnio precoz</b></td></tr> <tr><td>0- Ausente</td></tr> <tr><td>1- Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo le toma más de media hora el conciliar el sueño</td></tr> <tr><td>2- Dificultad para dormirse cada noche</td></tr> <tr><td><b>5) Insomnio intermedio</b></td></tr> <tr><td>0- Ausente</td></tr> <tr><td>1- Está inquieto durante la noche en forma espontánea</td></tr> <tr><td>2- Está despierto durante la noche, cualquier ocasión de levantarse de la cama le impide volver a dormir.</td></tr> <tr><td><b>6) Insomnio tardío</b></td></tr> <tr><td>0- Ausente</td></tr> <tr><td>1- Se despierta a primeras horas de la madrugada, pero se vuelve a dormirse</td></tr> <tr><td>2- No puede volver a dormirse si se levanta de la cama</td></tr> <tr><td><b>7) Trabajo y actividades</b></td></tr> <tr><td>0- Ausente</td></tr> <tr><td>1- Ideas y sentimientos de incapacidad, fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones</td></tr> <tr><td>2- Pérdida de interés en su actividad, aficiones o trabajo. Desatención, indecisión y vacilación</td></tr> <tr><td>3- Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad</td></tr> <tr><td>4- Dejó de trabajar por la presente enfermedad</td></tr> <tr><td><b>8) Inhibición</b></td></tr> <tr><td>0- Palabra y pensamiento normales</td></tr> <tr><td>1- Ligero retraso en el dialogo</td></tr> <tr><td>2- Evidente retraso en el dialogo</td></tr> <tr><td>3- Dialogo difícil</td></tr> <tr><td>4- Torpeza absoluta</td></tr> </table>	<b>1) Humor deprimido</b>	0- Ausente	1- Se indica solamente al ser preguntado	2- Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente	3- Sensaciones no comunicadas verbalmente	4- Manifiesta en comunicación verbal y no verbal	<b>2) Sensación de culpabilidad</b>	0- Ausente	1- Se culpa, cree haber decepcionado a la gente	2- Medita mucho sobre errores o malas acciones	3- Ideas delirantes de culpabilidad	4- Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras	<b>3) Suicidio</b>	0- Ausente	1- Le parece que la vida no merece la pena ser vivida	2- Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse	3- Ideas de suicidio o amenazas	4- Intentos de suicidio (cualquier intento serio)	<b>4) Insomnio precoz</b>	0- Ausente	1- Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo le toma más de media hora el conciliar el sueño	2- Dificultad para dormirse cada noche	<b>5) Insomnio intermedio</b>	0- Ausente	1- Está inquieto durante la noche en forma espontánea	2- Está despierto durante la noche, cualquier ocasión de levantarse de la cama le impide volver a dormir.	<b>6) Insomnio tardío</b>	0- Ausente	1- Se despierta a primeras horas de la madrugada, pero se vuelve a dormirse	2- No puede volver a dormirse si se levanta de la cama	<b>7) Trabajo y actividades</b>	0- Ausente	1- Ideas y sentimientos de incapacidad, fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones	2- Pérdida de interés en su actividad, aficiones o trabajo. Desatención, indecisión y vacilación	3- Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad	4- Dejó de trabajar por la presente enfermedad	<b>8) Inhibición</b>	0- Palabra y pensamiento normales	1- Ligero retraso en el dialogo	2- Evidente retraso en el dialogo	3- Dialogo difícil	4- Torpeza absoluta	<table border="1"> <tr><td><b>9) Agitación</b></td></tr> <tr><td>0- Ninguna</td></tr> <tr><td>1- "Juega" con sus manos, cabellos, etc.</td></tr> <tr><td>2- Retuerce las manos, se muerde las uñas, etc.</td></tr> <tr><td><b>10) Ansiedad psíquica</b></td></tr> <tr><td>0- No hay dificultad</td></tr> <tr><td>1- Tensión subjetiva e irritabilidad</td></tr> <tr><td>2- Preocupación por pequeñas cosas</td></tr> <tr><td>3- Actitud aprensiva aparente en la expresión o habla</td></tr> <tr><td>4- Temores expresados sin preguntarle</td></tr> <tr><td><b>11) Ansiedad somática</b> Signos fisiológicos</td></tr> <tr><td>0- Ausente</td></tr> <tr><td>1- Ligera</td></tr> <tr><td>2- Moderada</td></tr> <tr><td>3- Grave</td></tr> <tr><td>4- Incapacitante</td></tr> <tr><td><b>12) Síntomas somáticos gastrointestinales</b></td></tr> <tr><td>0- Ninguno</td></tr> <tr><td>1- Pérdida del apetito pero come sin necesidad de estímulo. Sensación de pesadez en el abdomen</td></tr> <tr><td>2- Dificultad en comer si no le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal</td></tr> <tr><td><b>13) Síntomas somáticos generales</b></td></tr> <tr><td>0- Ninguno</td></tr> <tr><td>1- Pesadez en las extremidades. Dorsalgias, cefaleas, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad.</td></tr> <tr><td>2- Cualquier síntoma bien definido</td></tr> <tr><td><b>14) Síntomas genitales</b></td></tr> <tr><td>0- Ausente</td></tr> <tr><td>1- Débil</td></tr> <tr><td>2- Grave</td></tr> <tr><td>3- Incapacitante</td></tr> <tr><td><b>15) Hipocondría</b></td></tr> <tr><td>0- Ausente</td></tr> <tr><td>1- Preocupado de sí mismo (corporalmente)</td></tr> <tr><td>2- Preocupado por su salud</td></tr> <tr><td>3- Se lamenta constantemente, solicita ayuda, etc.</td></tr> <tr><td>4- Ideas delirantes hipocondríacas</td></tr> <tr><td><b>16) Pérdida de peso (completar A o B)</b></td></tr> <tr><td>0- Pérdida de peso inferior a 500 gramos en una semana</td></tr> <tr><td>1- Pérdida de más de 500 gramos en una semana</td></tr> <tr><td>2- Pérdida de más de 1 kg. en una semana</td></tr> <tr><td><b>17) Insight (Conciencia de la enfermedad)</b></td></tr> <tr><td>0- No está enfermo o se da cuenta que está enfermo</td></tr> <tr><td>1- Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, necesidad de descanso, etc.</td></tr> <tr><td>2- Niega que esté enfermo</td></tr> <tr><td><b>TOTAL</b></td></tr> </table>	<b>9) Agitación</b>	0- Ninguna	1- "Juega" con sus manos, cabellos, etc.	2- Retuerce las manos, se muerde las uñas, etc.	<b>10) Ansiedad psíquica</b>	0- No hay dificultad	1- Tensión subjetiva e irritabilidad	2- Preocupación por pequeñas cosas	3- Actitud aprensiva aparente en la expresión o habla	4- Temores expresados sin preguntarle	<b>11) Ansiedad somática</b> Signos fisiológicos	0- Ausente	1- Ligera	2- Moderada	3- Grave	4- Incapacitante	<b>12) Síntomas somáticos gastrointestinales</b>	0- Ninguno	1- Pérdida del apetito pero come sin necesidad de estímulo. Sensación de pesadez en el abdomen	2- Dificultad en comer si no le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal	<b>13) Síntomas somáticos generales</b>	0- Ninguno	1- Pesadez en las extremidades. Dorsalgias, cefaleas, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad.	2- Cualquier síntoma bien definido	<b>14) Síntomas genitales</b>	0- Ausente	1- Débil	2- Grave	3- Incapacitante	<b>15) Hipocondría</b>	0- Ausente	1- Preocupado de sí mismo (corporalmente)	2- Preocupado por su salud	3- Se lamenta constantemente, solicita ayuda, etc.	4- Ideas delirantes hipocondríacas	<b>16) Pérdida de peso (completar A o B)</b>	0- Pérdida de peso inferior a 500 gramos en una semana	1- Pérdida de más de 500 gramos en una semana	2- Pérdida de más de 1 kg. en una semana	<b>17) Insight (Conciencia de la enfermedad)</b>	0- No está enfermo o se da cuenta que está enfermo	1- Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, necesidad de descanso, etc.	2- Niega que esté enfermo	<b>TOTAL</b>
<b>1) Humor deprimido</b>																																																																																							
0- Ausente																																																																																							
1- Se indica solamente al ser preguntado																																																																																							
2- Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente																																																																																							
3- Sensaciones no comunicadas verbalmente																																																																																							
4- Manifiesta en comunicación verbal y no verbal																																																																																							
<b>2) Sensación de culpabilidad</b>																																																																																							
0- Ausente																																																																																							
1- Se culpa, cree haber decepcionado a la gente																																																																																							
2- Medita mucho sobre errores o malas acciones																																																																																							
3- Ideas delirantes de culpabilidad																																																																																							
4- Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras																																																																																							
<b>3) Suicidio</b>																																																																																							
0- Ausente																																																																																							
1- Le parece que la vida no merece la pena ser vivida																																																																																							
2- Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse																																																																																							
3- Ideas de suicidio o amenazas																																																																																							
4- Intentos de suicidio (cualquier intento serio)																																																																																							
<b>4) Insomnio precoz</b>																																																																																							
0- Ausente																																																																																							
1- Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo le toma más de media hora el conciliar el sueño																																																																																							
2- Dificultad para dormirse cada noche																																																																																							
<b>5) Insomnio intermedio</b>																																																																																							
0- Ausente																																																																																							
1- Está inquieto durante la noche en forma espontánea																																																																																							
2- Está despierto durante la noche, cualquier ocasión de levantarse de la cama le impide volver a dormir.																																																																																							
<b>6) Insomnio tardío</b>																																																																																							
0- Ausente																																																																																							
1- Se despierta a primeras horas de la madrugada, pero se vuelve a dormirse																																																																																							
2- No puede volver a dormirse si se levanta de la cama																																																																																							
<b>7) Trabajo y actividades</b>																																																																																							
0- Ausente																																																																																							
1- Ideas y sentimientos de incapacidad, fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones																																																																																							
2- Pérdida de interés en su actividad, aficiones o trabajo. Desatención, indecisión y vacilación																																																																																							
3- Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad																																																																																							
4- Dejó de trabajar por la presente enfermedad																																																																																							
<b>8) Inhibición</b>																																																																																							
0- Palabra y pensamiento normales																																																																																							
1- Ligero retraso en el dialogo																																																																																							
2- Evidente retraso en el dialogo																																																																																							
3- Dialogo difícil																																																																																							
4- Torpeza absoluta																																																																																							
<b>9) Agitación</b>																																																																																							
0- Ninguna																																																																																							
1- "Juega" con sus manos, cabellos, etc.																																																																																							
2- Retuerce las manos, se muerde las uñas, etc.																																																																																							
<b>10) Ansiedad psíquica</b>																																																																																							
0- No hay dificultad																																																																																							
1- Tensión subjetiva e irritabilidad																																																																																							
2- Preocupación por pequeñas cosas																																																																																							
3- Actitud aprensiva aparente en la expresión o habla																																																																																							
4- Temores expresados sin preguntarle																																																																																							
<b>11) Ansiedad somática</b> Signos fisiológicos																																																																																							
0- Ausente																																																																																							
1- Ligera																																																																																							
2- Moderada																																																																																							
3- Grave																																																																																							
4- Incapacitante																																																																																							
<b>12) Síntomas somáticos gastrointestinales</b>																																																																																							
0- Ninguno																																																																																							
1- Pérdida del apetito pero come sin necesidad de estímulo. Sensación de pesadez en el abdomen																																																																																							
2- Dificultad en comer si no le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal																																																																																							
<b>13) Síntomas somáticos generales</b>																																																																																							
0- Ninguno																																																																																							
1- Pesadez en las extremidades. Dorsalgias, cefaleas, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad.																																																																																							
2- Cualquier síntoma bien definido																																																																																							
<b>14) Síntomas genitales</b>																																																																																							
0- Ausente																																																																																							
1- Débil																																																																																							
2- Grave																																																																																							
3- Incapacitante																																																																																							
<b>15) Hipocondría</b>																																																																																							
0- Ausente																																																																																							
1- Preocupado de sí mismo (corporalmente)																																																																																							
2- Preocupado por su salud																																																																																							
3- Se lamenta constantemente, solicita ayuda, etc.																																																																																							
4- Ideas delirantes hipocondríacas																																																																																							
<b>16) Pérdida de peso (completar A o B)</b>																																																																																							
0- Pérdida de peso inferior a 500 gramos en una semana																																																																																							
1- Pérdida de más de 500 gramos en una semana																																																																																							
2- Pérdida de más de 1 kg. en una semana																																																																																							
<b>17) Insight (Conciencia de la enfermedad)</b>																																																																																							
0- No está enfermo o se da cuenta que está enfermo																																																																																							
1- Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, necesidad de descanso, etc.																																																																																							
2- Niega que esté enfermo																																																																																							
<b>TOTAL</b>																																																																																							

Del tratamiento psicofarmacológico se incluyeron las siguientes variables:

- Antipsicóticos:

Esta variable indica si el paciente está tomando algún tipo de antipsicótico. Se registra como variable binaria: “Sí” = 1 cuando está tomando uno o más de estos psicofármacos y “No” = 0 cuando dentro de los medicamentos que toma no hay antipsicóticos. No representa el tipo, la clasificación o la dosis diaria.

- Antidepresivos:

Esta variable indica si el paciente está tomando algún tipo de antidepresivos. Se registra como variable binaria: “Sí” = 1 cuando está tomando uno o más de estos psicofármacos y “No” = 0 cuando dentro de los medicamentos que toma no hay antidepresivos. No representa el tipo, la clasificación o la dosis diaria.

- Litio:

Esta variable indica si el paciente está tomando litio. Se registra como variable binaria: “Sí” = 1 cuando está tomando litio y “No” = 0 cuando dentro de los medicamentos que toma no hay litio. No representa la dosis diaria de este medicamento.

- Carbamazepina:

Esta variable indica si el paciente está tomando carbamazepinas. Se registra como variable binaria: “Sí” = 1 cuando está tomando carbamazepinas y “No” = 0 cuando dentro de los medicamentos que toma no las hay. No representa la dosis diaria de este medicamento.

- Benzodiacepinas / Diazepam:

Esta variable indica si el paciente está tomando benzodiacepinas. Se registra como variable binaria: “Sí” = 1 cuando está tomando benzodiacepinas y “No” = 0 cuando dentro de los medicamentos que toma no las hay. No representa la dosis diaria de este medicamento.

### 7.5.3. Variables neurocognitivas

A continuación, se presentan después del nombre de la variable, cada uno de los instrumentos neurocognitivos utilizados junto con su descripción y el método que se utilizó tanto para su aplicación como para su puntuación.

Se recuerda que exceptuando la subprueba de Vocabulario del WAIS, los resultados obtenidos por las personas en las tres pruebas elegidas para identificar el posible endofenotipo se analizan separadamente como variables dependientes, en cada capítulo.

### 7.5.3.1. Inteligencia premórbida

El Cociente Intelectual (CI) estimado o “inteligencia premórbida” es un factor tradicionalmente incluido en investigaciones del funcionamiento neurocognitivo.

Hace referencia al nivel de inteligencia máximo alcanzado por una persona antes de comenzar el deterioro cognitivo asociado a una enfermedad o lesión.

Las medidas neurocognitivas, para ser más precisas, deberían estar basadas en dos datos imprescindibles: funcionamiento cognitivo actual y funcionamiento cognitivo previo, pero, ante la dificultad de disponer de mediciones previas a la aparición de la condición que genera el deterioro, se han desarrollado diversos métodos para establecer el nivel lo más exactamente posible.

Los métodos más utilizados para determinar el cociente de este factor son, la variable “número de años estudiados / educación” o las puntuaciones en alguna de las pruebas o medidas tradicionales de la inteligencia como la escogida para el estudio 1: subprueba de Vocabulario de la escala de Inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-III) (Weschler, 1997; TEA, 1999).

Esta subprueba está constituida por un listado de 33 palabras (ver ejemplos en la **Ilustración 4**) ordenadas según un índice de dificultad creciente que se presentan oralmente y que el sujeto debe definir (ver ejemplos en **Ilustración 3**).

Las respuestas se puntúan entre 0 y 2 siguiendo las normas del manual (ver ejemplos en la **Ilustración 5**). La puntuación máxima es 66.

Para obtener el CI premórbido a partir de esta subprueba, se aplica la fórmula propuesta por Howard B. Lyman (1971) a partir de los baremos del test original. Este es un método ampliamente aceptado en la investigación neurocognitiva psiquiátrica, ya que, en diversos estudios se ha encontrado que las habilidades verbales han demostrado ser más resistentes al deterioro (Lyman 1971; Krull et al., 1995).

**Ilustración 3: Instrucciones de la subprueba de Vocabulario**

**Vocabulario Instrucciones de Aplicación**

“Quiero que me diga el significado de algunas palabras. Escuche atentamente y dígame lo que significan las palabras que voy a decirle. ¿Está preparado?”

“Dígame que significa \_\_\_\_\_.”

Comenzar con el elemento 1 “cama” y aplicar todos los ítems hasta el final, a no ser que el sujeto responda algo totalmente erróneo o no responde a **seis elementos consecutivos**.

**Observaciones:** Esta es una variante de las instrucciones originales para evitar terminaciones falsas por respuestas parcas, vagas o confusas. La puntuación de los ítems solo se hará al terminar la prueba para poder hacer una mejor valoración de las respuestas dadas.

**Ilustración 4: Subprueba Vocabulario del WAIS-III** a instrucción, se podría utilizar: que quiere decir... que sea... ¿cómo expresaría esta palabra a una persona que

**WAIS-III (QI Premórbido) Vocabulario**

**RETORNO**  
Con 0 ó 1 en elementos 4 ó 5, aplicar elementos 1 aciertos consecutivos

**TERMINACIÓN**  
6 puntuaciones consecutivas de 0

**PUNTUACIÓN**  
Todos los elementos: 0, 1 ó 2

Elemento	
1	Cama
2	Barco
3	Desayuno
4	Invierno
5	Reunir
6	Reparar
7	Ayer
8	Meditar
9	Consumir
10	Santuario
11	Impedir
12	Repugnancia
13	Rechazo
14	Confiar
15	Generar

**Ilustración 5: Puntuación de la subprueba Vocabulario**

**WAIS-III (QI Premórbido) Vocabulario - Instrucciones específicas (página 1 de 7)** Página 3/6

*Puntuación se dan ejemplos de los significados más comunes y generales. Si en una aplicación el sujeto apunta a una significación muy específica o local (que puede llegar a ser desconocida para el mismo examinador), éste indagará el conocimiento del significado más corriente diciendo: *Si, pero dígame un significado más corriente.**

**Elementos y ejemplos de respuesta**

**1. Cama**  
2 puntos  
mueble; mueble para dormir o descansar en lo que dormimos; sobre lo que dormimos; lugar para dormir  
1 punto  
tiene colchón, mantas y sábanas (P)  
una cosa de metal (P) - mueble  
lugar de descanso  
sillo de descanso de los animales  
plaza de un enfermo en un hospital  
0 puntos  
lugar para (retajarse, sentirse bien) (P)  
dormir (P)

**2. Barco**  
2 puntos  
vehículo para viajar o transportar por el mar  
vehículo que va por el agua; tiene veas  
medio de navegación  
embarcación para navegar o pescar  
medio de transporte que flota  
- términos utilizados como sinónimos  
nave; navío  
1 punto  
embarcación  
- tipo concreto de barco  
velero; yate  
- alusión a su finalidad sin descripción de su naturaleza  
para ir por el (agua, mar u océano)  
para viajar; para pescar  
- alusión a su carácter de medio de transporte, sin notas distintivas  
medio para viajar; medio de transporte  
transporte (P)  
- descripción incompleta  
máquina que flota en el (agua, mar u océano)

**3. Desayuno**  
2 puntos  
- referencia en la comida que se realiza en primer lugar  
[tenidas ideas a la vez]  
la primera comida del día  
la comida que se come a primera hora del día  
el primer alimento del día  
alimento que ayuda a emprender el día con fuerza

**3. Desayuno (cont.)**  
1 punto  
- una sola de las ideas anteriores; comida o momento en el que se realiza  
una comida; café y galletas (P)  
lo primero del día; la comida más importante del día (P)  
lo que comemos  
- definición de palabras relacionadas  
comer al empezar el día  
0 puntos  
mañana; espacio del día bueno  
alimento para comiones

**4. Invierno**  
2 puntos  
- Indicación de que es una estación y referencia a sus rasgos característicos  
estación fría del año; época fría del año  
la estación del año en la que (los rayos del sol caen más oblicuos, los días son más cortos)  
la última estación del año (P) - después del otoño o antes de la primavera  
estación que va del 21 de diciembre al 21 de marzo  
1 punto  
una de las estaciones; estación del año (P)  
tiempo frío y época de lluvias (P)  
cuando tienes que abrigarte; cuando las cosas se calman y descansan  
la última/primera estación del año (P)  
nieve y frío (P)  
lo contrario del verano  
0 puntos  
tiempo del año (P)  
cambio de clima; clima  
después del otoño (P)

**5. Reunir**  
2 puntos  
juntar; acoplar  
congregar; concentrar en un lugar  
agrupar; coleccionar; asociar; acumular  
1 punto  
unir; amontonar; aglomerar; aglutinar; englobar; agolgar; volver a unir  
grupo de gente o de cosas  
acoplar  
concentración de personas o animales  
0 puntos  
cosas que vamos reuniendo poco a poco  
algo para conseguir un medio  
reunión de amigos

WAIS-III - D. Wechsler. The Psychological Corporation, 1997. Edición española: TEA Ediciones, S.A., 1999



### 7.5.3.2. Velocidad Motora Manual (Estudio 1)

Esta variable cuantitativa discreta se recoge a partir de una versión propia, modificada del Finger-Tapping Test (FTT) (Reitan y Wolfson, 1985) (Tabarés-Seisdedos et al., 2003).

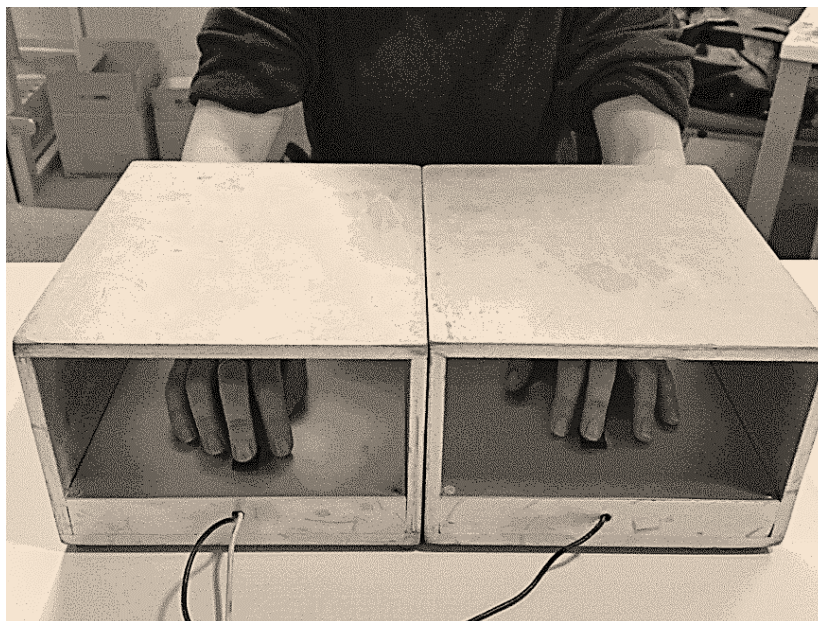
Se emplean dos cajas de madera, cada una con un pulsador en el interior, localizado en la parte inferior más distal al sujeto, ambas conectadas a un programa informático que registra el número de impactos.

A los participantes se les instruye para que presionen el pulsador con el dedo medio de cada mano, repetidamente, lo más rápido posible durante 20 segundos cada vez.

Durante la ejecución, la mano permanece en posición de garra, con la muñeca y los dedos apoyados sobre el interior de la caja, excepto el dedo medio el cual se eleva y baja para presionar el pulsador.

La localización de los pulsadores dentro de las cajas evita que las personas vean su propia ejecución (**Ilustración 6**).

Ilustración 6: FTT – Instrumento de medición



La prueba se divide en tres tareas, en secuencias de 20 segundos cada una, de las cuales se obtienen, en dos “modos” (unimanual y bimanual), las puntuaciones de las cuatro subpruebas. A continuación, se describen las mismas:



- 1) Modo izquierdo unimanual (FTT-IU): al individuo se le instruye para que presione sobre el pulsador lo más rápidamente posible con el dedo medio de la mano izquierda durante 20 segundos.
- 2) Modo derecho unimanual (FTT-DU): a continuación se le pide que haga lo mismo con el dedo medio de la mano derecha.
- 3) Modo izquierdo bimanual (FTT-IB) y modo derecho bimanual (FTT-DB): por último, el individuo deberá pulsar simultáneamente con los dedos medios de ambas manos sobre los dos pulsadores.

La puntuación final de cada subprueba equivale al número de pulsaciones que el individuo es capaz de emitir durante los 20 segundos.

A mayor número de pulsaciones mejor rendimiento.

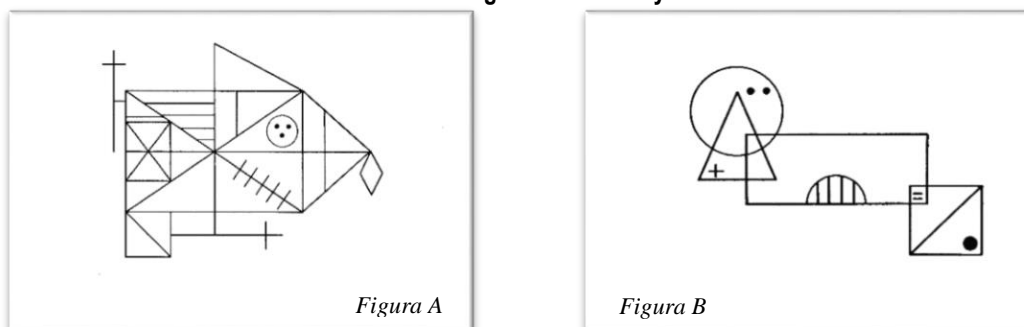
### 7.5.3.3. Memoria Visual (Estudio 2)

Esta variable cuantitativa continua se evalúa a partir del Test de Copia y de Reproducción de Memoria de Figuras Geométricas Complejas (REY) (André Rey, 1999).

Originalmente, esta prueba ha sido empleada para evaluar algunos trastornos neurológicos asociados con problemas perceptivos y motores, y el grado de desarrollo y maduración de la actividad gráfica. Pero más recientemente, en la investigación neurocognitiva se comienza a utilizar como medida de la memoria visual inmediata y de la memoria visual diferida (Ha et al., 2012; Reedy et al., 2013; Weider et al., 2016).

Aunque el test incluye dos figuras complejas, por tratarse de evaluación de adultos, se utiliza únicamente la “figura A” que es la recomendada para este tipo de casos (**Ilustración 7**).

Ilustración 7: Figuras de REY A y B



La aplicación de la prueba consta de tres fases, con dos tipos de tareas diferentes. La primera tarea es la “*copia*” de la figura (entrenamiento), y la segunda tarea es la “*reproducción de memoria*” de la figura, la cual se realiza en dos momentos o tiempos: pasados 2 y 20 minutos después de la copia.

A continuación, se describen las tres fases de aplicación:

- 1) fReyC - Copia (entrenamiento): se le entrega al sujeto un bolígrafo y un folio donde en la mitad superior está dibujada la “figura A” y se le dice que, en la mitad inferior en blanco, deberá hacer una copia de esa figura. Se le aclara que no es necesario que la copia sea exacta pero que debe ser lo más parecida posible al original; también se le indica que no hay un tiempo límite. No se le permite utilizar ningún elemento adicional para el trazado de las líneas. Esta parte del test no se puntúa y se utiliza únicamente a manera de entrenamiento. A diferencia del procedimiento original, no se tiene en cuenta el tiempo transcurrido durante la ejecución de la copia ni el orden seguido para su elaboración (**Ilustración 8**).
- 2) fRey2 - Reproducción a los 2 minutos (memoria visual inmediata - interferida): transcurridos aproximadamente 2 a 3 minutos, que es el máximo recomendado en el procedimiento original, se le entrega un folio en posición vertical y un bolígrafo, y se le pide que reproduzca de memoria la figura sin tenerla a la vista. Durante el tiempo de espera, como parte de la batería general, se le aplica una tarea diferente (subprueba “Dígitos” del WAIS) a modo de interferencia. Nuevamente en esta fase, a diferencia del procedimiento original, no se tiene en cuenta el tiempo transcurrido ni el orden seguido en la ejecución de la tarea.
- 3) fRey20 - Reproducción a los 20 minutos (memoria visual diferida): esta parte de la prueba no consta en el manual original de la prueba pero ha sido utilizada regularmente en otros estudios neurocognitivos para evaluar la memoria visual diferida. Se dejan pasar alrededor de 20 minutos, tiempo en el cual se aplican algunos otros test de la batería (interferencia); se entrega un nuevo folio en blanco y el bolígrafo y se pide a la persona que vuelva a reproducir de memoria la figura, sin tenerla a la vista. Nuevamente no se tienen en cuenta el tiempo o el orden.

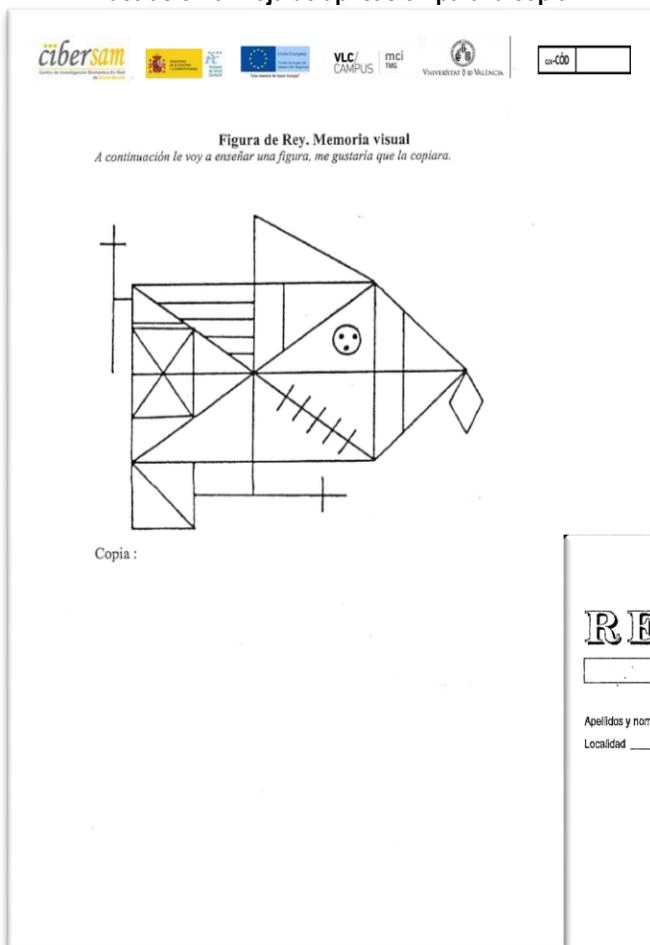
El procedimiento de puntuación es el que presenta el manual oficial del test, con excepción de las valoraciones del tiempo empleado o el orden, no incluidas en este estudio por ser medidas de otro tipo de disfunciones (perceptiva, motriz o maduración gráfica).

En cada subprueba (fRey2 y fRey20), a partir del número de elementos dibujados (18 unidades), teniendo en cuenta su situación o su similitud con el modelo se puede obtener una puntuación máxima de 36 puntos (**Ilustración 9, Ilustración 10,**

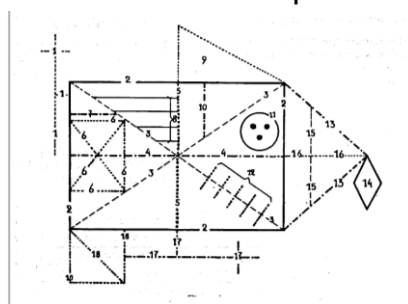
**Ilustración 11).** La puntuación final de cada subprueba equivale al número de elementos reproducidos correctamente.

En vista de la alta correlación de ambas subpruebas, como se verá más adelante, a partir de sus medias se estableció una puntuación global de análisis que corresponde al dominio cognitivo “Memoria Visual”.

**Ilustración 8: Hoja de aplicación para la copia**



**Ilustración 9: Unidades de puntuación**



**Ilustración 10: Criterios de Puntuación**

**REY TEST DE COPIA Y DE REPRODUCCIÓN DE MEMORIA DE FIGURAS GEOMÉTRICAS COMPLEJAS**

**Figura A**

**HOJA DE ANOTACIÓN**

Apellidos y nombre \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_  
 Localidad \_\_\_\_\_ Centro \_\_\_\_\_

CRITERIOS DE PuntuACIÓN		
Punt.	Precisión	Localización
2	Buena	Buena
1	Buena	Mala
1	Mala	Buena
0,5	Mala, reconocible	Mala
0	Mala, irreconocible	Mala

ELEMENTOS	COPIA	MEMORIA
1. Cruz exterior, ángulo superior izquierda		
2. Rectángulo grande, armazón de la figura		
3. Cruz de San Andrés, diagonales del rectángulo grande		
4. Mediana horizontal de rectángulo grande 2		
5. Mediana vertical de rectángulo grande 2		
6. Rectángulo pequeño en rectángulo grande		
7. Segmento pequeño sobre el rectángulo 6		
8. 4 líneas paralelas en triángulo superior izquierdo		
9. Triángulo rectángulo sobre rectángulo grande (o la derecha)		
10. Pequeña perpendicular en cuadrante superior derecha		
11. Círculo con tres puntos en cuadrante superior derecha		
12. 5 pequeñas líneas paralelas en cuadrante inferior derecha		
13. Dos lados externos del triángulo isósceles de la derecha		
14. Pequeño rombo en vértice extremo del triángulo 13		
15. Segmento vertical en el interior del triángulo 13		
16. Prolongación de la mediana horizontal, altura de triángulo 13		
17. Cruz en extremo inferior de rectángulo 2		
18. Cuadrado y diagonal en extremo inferior izquierda		
Puntuación DIRECTA		
Puntuación CENTIL		

**PERFIL DE LAS PuntuACIONES TRANSFORMADAS**

Pc	COPIA	MEMORIA	Pc
99	-	-	99
90	-	-	90
80	-	-	80
75	-	-	75
70	-	-	70
60	-	-	60
50	-	-	50
40	-	-	40
30	-	-	30
25	-	-	25
20	-	-	20
10	-	-	10
1	-	-	1

**Ilustración 11: Ejemplo de puntuación de fRey2**

### 7.5.3.4. Velocidad de Procesamiento de la Información (Estudio 3)

Esta variable cuantitativa discreta, desde la primera inclusión de casos hasta ahora, ha sido registrada con dos versiones de la misma subprueba: “Símbolos” del WAIS-R y “Clave de Números” del WAIS-III, (Weschler, 1981; 1997; TEA 1999), la cual, además de evaluar la velocidad de procesamiento de la información, es utilizada para medir otras funciones neurocognitivas, como la memoria de trabajo, la atención sostenida/focalizada, la atención dividida/selectiva y la concentración.

A los participantes se les entrega una copia de la hoja de aplicación (**Ilustración 12 e Ilustración 13**) y, señalando la parte superior de la hoja, donde se encuentran casillas con números del 1 al 9 y símbolos diferentes para cada uno (clave), se les indica que la tarea que deben realizar consiste en copiar en las casillas de abajo, donde sólo hay números (en desorden), los símbolos correspondientes a cada uno de acuerdo con la clave de arriba. Se les recalca que deberán hacerlo lo más rápidamente posible ya que se controlará el tiempo (2 minutos).

Ilustración 12: Subprueba ‘Símbolos’ del WAIS-R

							CU-CÓD																																																			
1 —	2 └	3 └┘	4 └┘	5 └┘	6 ○	7 ^	8 X	9 =																																																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>2</td><td>1</td><td>3</td><td>7</td><td>2</td><td>4</td><td>8</td><td>1</td><td>5</td><td>4</td><td>2</td><td>1</td><td>3</td><td>2</td><td>1</td><td>4</td><td>2</td><td>3</td><td>5</td><td>2</td><td>3</td><td>1</td><td>4</td><td>6</td><td>3</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table>									2	1	3	7	2	4	8	1	5	4	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4	6	3																									
2	1	3	7	2	4	8	1	5	4	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4	6	3																																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>1</td><td>5</td><td>4</td><td>2</td><td>7</td><td>6</td><td>3</td><td>5</td><td>7</td><td>2</td><td>8</td><td>4</td><td>4</td><td>6</td><td>3</td><td>7</td><td>2</td><td>8</td><td>1</td><td>9</td><td>5</td><td>8</td><td>4</td><td>7</td><td>3</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table>									1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	4	4	6	3	7	2	8	1	9	5	8	4	7	3																									
1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	4	4	6	3	7	2	8	1	9	5	8	4	7	3																																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>6</td><td>2</td><td>5</td><td>1</td><td>9</td><td>2</td><td>8</td><td>3</td><td>7</td><td>4</td><td>6</td><td>5</td><td>9</td><td>4</td><td>8</td><td>3</td><td>7</td><td>2</td><td>6</td><td>1</td><td>5</td><td>4</td><td>6</td><td>3</td><td>7</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table>									6	2	5	1	9	2	8	3	7	4	6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7																									
6	2	5	1	9	2	8	3	7	4	6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7																																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>2</td><td>9</td><td>8</td><td>1</td><td>7</td><td>9</td><td>4</td><td>6</td><td>8</td><td>5</td><td>9</td><td>7</td><td>1</td><td>8</td><td>5</td><td>2</td><td>9</td><td>4</td><td>8</td><td>6</td><td>3</td><td>7</td><td>9</td><td>8</td><td>6</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table>									2	9	8	1	7	9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6																									
2	9	8	1	7	9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6																																		
Puntuación total ____																																																										

Ilustración 13: Subprueba ‘Clave de Números’ del WAIS III



C00

**WAIS-III (QI de Velocidad de Procesamiento)**  
**Clave de números - Codificación**

Página 1/1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
—	⊥	⊐	└	└	○	^	×	=

Ejemplos

2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4	
5	6	3	1	4	1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3	
7	2	8	1	9	5	8	4	7	3	6	2	5	1	9	2	8	3	7	4	
6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7	9	2	8	1	7	
9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6	
2	7	3	6	5	1	9	8	4	5	7	3	1	4	8	7	9	1	4	5	
7	1	8	2	9	3	6	7	2	8	5	2	3	1	4	8	4	2	7	6	

WAIS-III - D. Wechsler - The Psychological Corporation - 1997 - Edición española TEA Ediciones, S.A., 1998

Se rellenan las primeras casillas a modo de ejemplo (en color más oscuro) y en cuanto se tiene claro que el participante ha entendido la tarea, se le pide que comience a rellenar el resto de casillas y se empieza a contabilizar el tiempo.

Si no sigue el orden en que aparecen los números en las casillas o se salta alguna, se le corrige rápidamente.

La puntuación total de la prueba equivale al número de símbolos emparejados correctamente en 2 minutos.



## 8. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Como se mencionó anteriormente, se seleccionaron únicamente los casos de TB, TB-F y CS que tuviesen resultados en el test neurocognitivo correspondiente a cada estudio (FTT, REY y CN).

Con el fin de que cada sujeto obtuviera una única puntuación para cada uno de los tres dominios cognitivos se realizaron las siguientes transformaciones en FTT y REY:

- FTT: Por estar altamente correlacionadas se crea una puntuación total o media de las puntuaciones directas de las cuatro subpruebas del test que corresponde el dominio “Velocidad Motora Manual” (FTT-T).
- REY: Por estar altamente correlacionadas se crea una puntuación total o media de las puntuaciones directas de las de las dos subpruebas del test que corresponde el dominio “Memoria Visual” (fReyT).

En cuanto al tipo de puntuación utilizada para los análisis de los resultados en los test neurocognitivos:

- En el estudio 1 y el estudio 2 se tomaron las puntuaciones directas.
- En el estudio 3, aunque no fue necesario hacer una puntuación global o media de cada sujeto, debido a que había dos versiones de la subprueba y que el número máximo posible de emparejamientos era diferente entre ambas (en la versión más antigua es de 90 y en la versión más moderna es de 133), se utilizaron los baremos originales de sus correspondientes versiones españolas para transformar las puntuaciones directas en puntuaciones típicas escalares (1 a 19) y así poder equiparar los resultados en ambas versiones.

Para la elección de las variables sociodemográficas y clínicas a incluir en cada estudio, se tuvieron en cuenta los criterios de elección de endofenotipos más utilizados, además del nivel de representatividad de los valores de cada factor dentro de las muestras de casos.

Como ya se mencionó antes, se incluyeron como variables sociodemográficas de los tres grupos: Sexo, edad, años de educación, estatus de convivencia y estatus ocupacional.

Y como variables clínicas, únicamente para el grupo de pacientes: Estado eutímico, antipsicóticos, antidepresivos, litio, carbamazepinas y benzodiazepinas.

Con todos estos datos, antes de comenzar el análisis estadístico, se realizó un análisis exploratorio con el fin de evaluar su normalidad, y controlar su calidad revisando y corrigiendo si era el caso, los valores extraños a la vez que se intentó recuperar los valores perdidos.

A continuación, se realizó un análisis descriptivo de la muestra, separadamente para cada grupo y para cada tiempo del estudio, estimando:

- Número de casos por grupo.
- Porcentajes de casos por grupo en las variables cualitativas.
- Para las variables cuantitativas se estimó la media, la desviación típica, los valores máximos y los valores mínimos.
- Para explorar las diferencias sociodemográficas y cognitivas entre los tres grupos se emplearon ANOVAs.

En todas las variables se aplicaron pruebas paramétricas.

Para explorar las diferencias sociodemográficas y cognitivas entre los tres grupos se emplearon ANOVAs.

Si el efecto principal era significativo, se realizaron comparaciones por pares con un análisis post-hoc mediante la prueba de Tukey.

Para las variables categóricas se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis.

Se empleó el análisis de la covarianza (ANCOVA) para controlar la posible influencia de las variables de confusión.

Para estimar la contribución de las variables sociodemográficas y clínicas a la varianza de los rendimientos neurocognitivos, se utilizaron análisis no paramétricos para las variables discretas y una prueba de ANOVA para las variables continuas.

En cuanto al factor “edad”, por ser un variable de comprobada influencia en estudios de la neurocognición humana, y en vista de la amplitud en el rango de edades del criterio de inclusión (entre 18 y 80 años), se eliminó el efecto de esta variable sobre el desempeño de las personas en las pruebas, ajustando a cero la tendencia lineal de la puntuación de los controles en el momento basal, mediante una regresión de mínimos cuadrados.

Posteriormente, para comprobar la estabilidad o el cambio en cada dominio cognitivo de cada grupo y comparar entre los tres grupos los cambios temporales entre T1, T2 y T3 se usaron análisis ANOVA de medidas repetidas.

Se fijó el nivel de significación ( $p$ ) en 0,05.

Todos los análisis estadísticos se realizaron en lenguaje R (versión 3.3.1) [R Core Team, 2016].



## 9. PROTOCOLO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ENDOFENOTIPOS

Después de una profunda y detallada indagación en la literatura sobre el tema de esta tesis, y al no poder encontrar un procedimiento único y estandarizado, se decidió elaborar una lista propia que sirviera como protocolo para identificar los endofenotipos potenciales, teniendo en cuenta los criterios de selección utilizados anteriormente por otros investigadores, especialmente los que se refieren a endofenotipos neurocognitivos, más particularmente en enfermedades psiquiátricas y principalmente del Trastorno Bipolar (**Tabla 4**).

**Tabla 4: PROTOCOLO DE VERIFICACIÓN DE CRITERIOS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ENDOFENOTIPOS NEUROCOGNITIVOS**

Criterio	Indicadores de Verificación	Verificación
<b>1-ASOCIACIÓN</b> Presencia del déficit asociado al diagnóstico.	Diferencias significativas entre pacientes y controles sanos (PT<CS).	Sí / No
	Diferencias significativas entre pacientes y otros tipos de casos (PT<CA).	Sí / No
<b>2-HEREDABILIDAD</b> Causa genética. Presencia del déficit en familiares.	Diferencias significativas entre familiares y controles (FAM<CS).	Sí / No
	Sin diferencias entre familiares y pacientes (FAM=PT).	Sí / No
	<i>*Perfil o patrón intermedio</i> de los familiares con o sin diferencias significativas entre grupos (PT≤FAM≤CS).	Sí / No
	Diferencias significativas entre pacientes con o sin antecedentes familiares psiquiátricos (PT <sub>hf</sub> <PT <sub>nhf</sub> ).	Sí / No
<b>3-ESTABILIDAD</b> Presencia del déficit en cualquier estado o momento evolutivo de la enfermedad.	Sin diferencias entre pacientes en crisis o en presencia de sus síntomas, y pacientes estables (PT <sub>ne</sub> =PT <sub>e</sub> ).	Sí / No
	Diferencias significativas entre pacientes estables y controles sanos (PT <sub>e</sub> <CS).	Sí / No
	Mantenimiento de las diferencias entre pacientes y controles en medidas repetidas T1(PT<CS)=T2(PT<CS)=T3(PT<CS).	Sí / No
	El control del estado clínico o del curso de la enfermedad como covariable, no produce cambios en las diferencias significativas entre pacientes y controles.	Sí / No
<b>4-INDEPENDENCIA</b> Presencia del déficit sin la influencia de otros factores o covariables.	Es independiente de covariables sociodemográficas como edad, sexo, nivel educativo, estatus ocupacional, estatus de convivencia, etc.	Sí / No
	Es independiente de covariables clínicas como edad de inicio; tipo, número y duración de episodios; tipo, número y dosis de psicofármacos; adherencia al tratamiento, etc.	Sí / No
	Es independiente de otros factores reconocidos como potenciadores del déficit en la función cognitiva evaluada.	Sí / No
<b>5-REPLICACIÓN</b> Corroboración de los hallazgos con otros estudios.	Con la misma función cognitiva.	Sí / No
	Con el mismo tipo de casos.	Sí / No
	Con la misma prueba o pruebas similares equiparables.	Sí / No

El término "diferencias" hace referencia al cálculo estadístico, realizado a partir del desempeño medio en la prueba. CA=Casos, PT=Pacientes, PT<sub>hf</sub>=Pacientes con historia psiquiátrica familiar, PT<sub>nhf</sub>=Pacientes sin historia psiquiátrica familiar, PT<sub>ne</sub>=Pacientes no estables, PT<sub>e</sub>=Pacientes estables, FAM=Familiares, CS=Controles sanos.

Este sencillo inventario de exploración y verificación, además de cumplir con su objetivo primario, podría ser útil en otras investigaciones para unificar los resultados de estudios previos o identificar nuevos endofenotipos en salud mental.

Como se puede observar en el protocolo se han seguido los criterios de Hasler et al. (2006), unificando como segundo criterio (heredabilidad), tres de ellos a la vez: que sean heredables, que cosegreden con la enfermedad dentro de las familias, que, si se encuentran en miembros afectados de una familia, se encuentren también en los familiares no afectados a mayor escala que en la población general. Se incluye en este criterio un indicador novedoso, el \*perfil o patrón intermedio, que ya ha sido utilizado en estudios previos, vg:

*“With respect to the Visuospatial / Constructional domain, post hoc comparisons revealed that the BP and FD groups performed significantly worse than the NC group on Block Design and Judgment of Line Orientation. However, no differences were present between the BP and FD groups on either of these measures, although the FD group performed at an intermediate level to the BP and NC groups on both” y “Additionally, although the predicted pattern of intermediate performance for the FD group relative to the BP and NC groups did not achieve statistical significance, the general intermediate pattern of test scores (NC > FD > BP) was found consistently in all of the domains with the exception of Verbal Learning and Memory” y “Digit Symbol was the only task in which the BP group performed significantly worse than both the FD and NC groups, demonstrating a pure intermediate pattern”<sup>\*10</sup>. (Frantom et al., 2008).*

Además, se incluyen en la lista dos nuevos criterios que, aunque en general también se les suele tener en cuenta en estudios de este tipo, no se hace referencia a ellos específicamente como criterios de selección.

Con base en este protocolo, el procedimiento que se siguió para identificar la probabilidad de que un déficit en alguna de las tres funciones estudiadas pudiera ser considerado un endofenotipo fue el siguiente:

- 1) Para determinar que se cumplía un criterio se debería verificar al menos uno de sus indicadores. Mientras más indicadores se puedan identificar más potente será el peso de dicho criterio.

---

<sup>10</sup> “Con respecto al dominio Construcción Visoespacial, las comparaciones post hoc revelaron que los grupos TB y TB-F presentaron resultados significativamente peores que el grupo CS en Diseño de Bloques y Juicio de Orientación Lineal. Sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos TB y TB-F en cualquiera de estas medidas, aunque el grupo TB-F se desempeñó en un nivel intermedio al de los grupos TB y CS.” y “Además, aunque el patrón predicho de rendimiento intermedio para el Grupo TB-F con respecto a los grupos de TB y CS no alcanzó significación estadística, el patrón intermedio general de los resultados en las pruebas (CS> TB-F> TB) se encontró consistentemente en todos los dominios con la excepción de Aprendizaje Verbal y Memoria”.

- 2) Para establecer que el déficit cognitivo es un endofenotipo potencial debería cumplir al menos los tres primeros criterios: asociación, heredabilidad y estabilidad.
- 3) Para considerar que el déficit cognitivo es un endofenotipo definitivo de la enfermedad debería cumplir todos los criterios.

En el estudio 1 no se utilizó este protocolo, aunque sí se siguieron todos los criterios que en él aparecen, ya que fue elaborado posteriormente al envío del artículo para su publicación.



## 10. ESTUDIO 1: Velocidad Motora Manual

### **Disfunción en la velocidad motora manual como endofenotipo neurocognitivo de pacientes eutímicos con trastorno bipolar y sus familiares sanos. Evidencias de un estudio longitudinal a cinco años<sup>11</sup>.**

P. Correa-Ghisays, V. Balanzá-Martínez, G. Selva-Vera, J. Vila-Francés, E. Soria-Olivas, J. Vivas-Lalinde, C. San Martín, AM Borrás, R. Ayesa-Arriola, J. Sanchez-Moreno, J. Sánchez-Ortí, B. Crespo-Facorro, E. Vieta, R. Tabarés-Seisdedos.

#### 10.1. Resumen

Antecedentes: Pocos estudios han investigado la Velocidad Motora Manual (VMM) en el trastorno bipolar (TB). El objetivo de este estudio longitudinal con familiares fue explorar si los déficits en la VMM representan un endofenotipo neurocognitivo para el TB.

Método: Una muestra de 291 sujetos, incluidos 131 pacientes con diagnóstico de TB, 77 familiares sanos de primer grado (TB-F) y 83 controles sanos no relacionados genéticamente (CS), fue evaluada con el Finger-Tapping Test (FTT) en tres ocasiones durante un periodo de cinco años. La dependencia de las puntuaciones del FTT de la edad de los participantes fue controlada con un modelo lineal de las medias de los CS, corrigiendo a la vez el efecto del tiempo y del aprendizaje. Las diferencias entre los grupos se evaluaron con un test ANOVA.

Resultados: El desempeño de los pacientes fue significativamente peor que el de los CS a lo largo de los tres tiempos del estudio ( $p \leq 0,006$ ) y esos déficits permanecieron cuando los pacientes con TB no eutímicos ( $n=9$ ) fueron excluidos del análisis. Se encontraron algunas diferencias significativas entre los resultados de los pacientes con TB y los de los TB-F ( $p \leq 0,037$ ) y entre los de los TB-F y los de los CS ( $p \leq 0,033$ ), pero estas diferencias tienden a desaparecer a lo largo del tiempo ( $p \geq 0,057$ ). El rendimiento del grupo de TB-F fue intermedio entre el de los pacientes con TB y el de los CS. La mayoría de las variables sociodemográficas y clínicas no afectaron estos resultados en los pacientes ( $p \geq 0,1$ ). Sin embargo, el tratamiento con carbamazepina y benzodiazepinas parece ejercer un efecto iatrogénico sobre el rendimiento de la VMM ( $p=0,006$ ).

---

<sup>11</sup> Artículo publicado. Ver anexo.

**Limitaciones:** Solo se incluyeron sujetos diestros en este estudio. Se detectó una disminución importante del número de casos durante los tiempos de evaluación.

**Conclusiones:** Se encontraron diferencias significativas en el rendimiento de la VMM de los pacientes, sus familiares sanos y los controles, con independencia de la mayoría de las variables clínicas y sociodemográficas. La disfunción en la VMM podría ser considerada como un endofenotipo del TB. Se necesitan más estudios para poder descartar posibles efectos iatrogénicos de algunos tratamientos farmacológicos.

**Palabras clave:** Velocidad motora manual, trastorno bipolar, endofenotipo, neurocognición, estudio longitudinal, estudio con familiares.

## **10.2. Introducción**

En los últimos años ha ido en aumento el interés por los procesos neurobiológicos subyacentes al trastorno bipolar (TB), tales como los mecanismos asociados con las fluctuaciones del estado de ánimo, sus síntomas principales, los déficits neurocognitivos y los efectos de la enfermedad sobre el funcionamiento interpersonal y psicosocial (Bortolato et al., 2015; Porter et al., 2015; Lolic et al., 2015).

Se han utilizado diferentes aproximaciones para identificar el perfil endofenotípico asociado al TB, incluyendo métodos genéticos, neurocognitivos, fisiológicos y de neuroimagen (Hasler et al., 2006; Langenecker et al., 2010; Lövdahl et al., 2014; Kim et al., 2015; Sariçiçek et al., 2015).

Igualmente, existe un interés creciente en la identificación de endofenotipos neurocognitivos asociados al TB, desde que se comenzó a considerar la cognición como un predictor significativo del desempeño funcional de los pacientes (Tabarés-Seisdedos et al., 2008; Depp et al., 2012).

Entre los candidatos más idóneos se incluyen la memoria y el aprendizaje verbal, la atención / concentración y funciones ejecutivas como la flexibilidad cognitiva, la fluidez verbal y la memoria de trabajo (Balanzá-Martínez et al., 2008; Bora et al., 2009; Glahn et al., 2010).

Las funciones motoras en general y más concretamente la velocidad motora manual (VMM), se encuentra entre los dominios cognitivos menos estudiados (Balanzá-Martínez et al., 2008).

Según un metaanálisis de estudios sobre neuroimagen funcional, la red neuronal al completo favorece diferentes tareas de golpeteo dactilar, incluyendo la corteza sensoriomotora primaria, el área motora suplementaria, los ganglios basales y el cerebelo (Witt et al., 2008). Es más, el golpeteo dactilar, se ve afectado por el daño en regiones cerebrales como las áreas premotora dorsal y prefrontal (Calautti et al., 2010),

y el cerebelo (Molinari et al., 2007). Adicionalmente, las habilidades motoras finas como el golpeteo dactilar son consideradas habilidades motoras complejas que requieren de una mayor demanda cognitiva (Best, 2010). De hecho, parece que su relación con la cognición ejecutiva de orden superior, está mediada por la coactivación de la corteza prefrontal y el cerebelo (Van der Fels et al., 2015).

Por tanto, un test de golpeteo dactilar puede ser considerado una herramienta cuantitativamente útil para evaluar el sistema motor.

Los endofenotipos deben estar asociados con la enfermedad dentro de una población, deben ser independientes del estado clínico, ser heredables y cosegregar con la enfermedad dentro de las familias (Gottesman y Gould, 2003).

De acuerdo con esto, incluir un grupo de familiares es clave para identificar tales endofenotipos neurocognitivos.

En una revisión sistemática anterior (Balanzá-Martínez et al., 2008), únicamente se encontraron dos estudios con familiares que hubiesen evaluado el funcionamiento motor en TB. Los familiares de primer grado de los pacientes con TB tuvieron preservadas sus habilidades motoras evaluadas con el “Purdue Pegboard Test”, mientras que los hijos de alto riesgo de pacientes con TB tuvieron peor desempeño que los hijos de sujetos sanos en el “Grooved Pegboard Test” (McDonough-Ryan et al., 2002).

Según un estudio de corte transversal posterior, los pacientes con TB y sus familiares sanos presentaron varios déficits neuropsicológicos, incluyendo la función motora medida con los tests “Finger Tapping”, “Grip Strength” y “Grooved Pegboard”; los familiares mostraron un desempeño intermedio (Frantom et al., 2008).

Como se puede ver, los estudios citados proporcionan resultados contradictorios, y sólo Frantom et al. evalúa la VMM.

Nuestro grupo (Salazar-Fraile et al., 2009) ha demostrado previamente que los déficits neurocognitivos específicos y estables en pacientes con esquizofrenia y con TB pueden estar asociados con la lentitud en la VMM, lo cual apunta a que es un posible endofenotipo de ambas afecciones.

La evaluación de la *independencia del estado clínico* de un endofenotipo neurocognitivo (por ejemplo, que esté presente independientemente de si la enfermedad está activa o no) puede realizarse con estudios transversales durante la etapa eutímica de la enfermedad o con diseños longitudinales (Vieta, 2014).

En este sentido, los estudios de seguimiento neuropsicológico prospectivos de los pacientes con TB son escasos y muestran resultados inconsistentes con respecto a la estabilidad de los déficits neurocognitivos (para revisiones recientes ver Lim et al., 2013; Samamé et al., 2014). En todo caso, el rendimiento motor de los pacientes no

ha sido meta-analizado debido al bajo número de estudios disponibles (Samamé et al., 2014). Es más, hasta donde sabemos no se ha publicado ningún estudio longitudinal que examine a familiares de pacientes con TB.

Por lo tanto, un estudio que combine un diseño longitudinal con familiares puede ayudar a avanzar en este campo.

El propósito del presente estudio longitudinal con familiares fue examinar la idoneidad de la VMM como un endofenotipo del TB.

Nuestra hipótesis es que, si ambos, pacientes con TB independientemente de su condición clínica o del tratamiento psicofarmacológico, y sus familiares sanos de primer grado, muestran una disfunción en la VMM que permanece estable en el tiempo, dicha disfunción puede constituir un endofenotipo del TB.

### **10.3. Método**

#### **10.3.1. Diseño del estudio**

El presente estudio forma parte de una investigación neurocognitiva mayor en curso, de trastornos mentales graves, llevada a cabo por el G24-CIBERSAM / TMAP / UV en Valencia, España. En este estudio longitudinal se evalúa simultáneamente, en tres ocasiones durante un período de cinco años, a pacientes psiquiátricos, sus familiares de primer grado no afectados y voluntarios sanos no relacionados genéticamente, recolectando datos neurocognitivos, clínicos y del funcionamiento psicosocial (Tabarés-Seisdedos et al., 2008; Salazar-Fraile et al., 2009; Selva-Vera et al., 2010).

#### **10.3.2. Participantes**

La muestra de este estudio está compuesta por 291 participantes adultos, incluyendo 131 pacientes con TB, 77 de sus familiares sanos de primer grado (padres, hermanos e hijos; TB-F) y 83 voluntarios sin antecedentes psiquiátricos personales o familiares de primer grado, que constituyen el grupo de controles sanos (CS).

Los pacientes con TB y los TB-F fueron reclutados en tres unidades de salud mental en el área metropolitana de Valencia (España) y los CS fueron reclutados por el método del “boca a boca” en la misma área de residencia.

Los pacientes con TB fueron diagnosticados por psiquiatras experimentados de acuerdo con los criterios del DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) y



se comprobó que todos estuviesen clínicamente estables al momento de la evaluación. Los CS tuvieron similar edad y años de educación.

Se aplicaron los siguientes criterios de exclusión:

Los TB-F no deberían padecer trastorno mental grave; los pacientes no deberían sufrir ningún trastorno por consumo de sustancias, tener un Cociente Intelectual (CI) por debajo de 70, haber padecido traumatismo craneal, tener déficits motores, afecciones neurológicas o condiciones médicas que pudiesen impedir el desempeño de las pruebas.

Después de explicar el procedimiento del estudio a los participantes, todos firmaron un documento de consentimiento informado, aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Las personas zurdas fueron excluidas de los análisis, ya que era una minoría muy reducida y debido a las características del test su inclusión podría haber distorsionado los resultados.

### **10.3.3. Evaluaciones**

#### **10.3.3.1. Evaluación Sociodemográfica y Clínica**

La segunda evaluación (T2) tuvo lugar en el lapso de un año después de la primera evaluación (T1) mientras que la tercera evaluación (T3) se efectuó aproximadamente cinco años después del T1.

Los datos sociodemográficos que se recogieron en cada una de las evaluaciones (T1, T2, T3) fueron: sexo, edad, estatus de convivencia, estatus ocupacional y años de educación.

Con respecto a los pacientes, se recogieron los siguientes datos clínicos: tipo y número de tratamiento psicofarmacológico (comparativa de pacientes que “sí” o “no” toman el medicamento) y adherencia al tratamiento.

Para evaluar el estado clínico del grupo de pacientes a través del curso del estudio se incluyó en el análisis la variable “estado eutímico” basada en las puntuaciones obtenidas a partir de la Escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS) (Young et al., 1978; Colom et al., 2002) y de la Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión (HRSD-17) (Hamilton, 1960; Ramos-Brieva y Cordero-Villafáfila, 1986).

Los pacientes eutímicos puntúan “1” cuando la puntuación total en YMRS es menor o igual a 6 o la puntuación total en HRSD-17 es menor o igual a 8. Puntuaciones más altas en una o ambas escalas arrojan una puntuación de “0” en la variable “estado eutímico” lo que significa que un determinado paciente “no está eutímico”.

### **10.3.3.2. Cociente Intelectual Estimado (CI)**

El Cociente Intelectual estimado (CI) fue calculado a partir de las puntuaciones medias de la subprueba de Vocabulario de la Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-III) (Weschler, 1997; TEA 2001).

Aunque la tarea medida en este estudio (habilidades motoras manuales) teóricamente no se correlaciona con el rendimiento intelectual, las puntuaciones en esta prueba se introdujeron en los análisis por ser un factor tradicionalmente incluido en estudios neurocognitivos.

### **10.3.3.3. Evaluación de la Velocidad Motora Manual**

Para medir la VMM en ambas manos, se utilizó una versión modificada del Finger-Tapping Test (FTT) (Reitan y Wolfson, 1985). La propia versión de este test (Tabarés-Seisdedos et al., 2003) emplea dos cajas de madera, cada una con un pulsador en el interior, localizado en la parte inferior más distal al sujeto, ambas conectadas a un programa informático que registra el número de impactos.

A los participantes se les instruyó para que presionaran el pulsador con el dedo medio de la mano lo más rápido posible.

Durante la ejecución la mano permanece en posición de garra, con la muñeca y los dedos apoyados sobre el interior de la caja, excepto el dedo medio el cual se eleva y baja para presionar el pulsador repetidamente. La localización de los pulsadores dentro de las cajas evita que las personas vean su desempeño.

La prueba se divide en cuatro subpruebas, cada una realizada en tres secuencias de 20 segundos: modo unimanual en el cual el sujeto primero presiona con la mano izquierda (modo izquierdo unimanual, FTT-IU) y luego lo hace con la mano derecha (modo derecho unimanual, FTT-DU); y el modo bimanual en el cual el sujeto pulsa simultáneamente con la mano izquierda (modo izquierdo bimanual, FTT-IB) y con la mano derecha (modo derecho bimanual, FTT-DB).

#### 10.3.4. Análisis Estadísticos

Se realizó un Análisis Exploratorio de Datos (AED) de todas las variables con el fin de evaluar su normalidad y corrección.

Se aplicó un test ANCOVA regular teniendo en cuenta todas las otras variables como covariables de la primera evaluación.

Las covariables incluidas fueron todas las variables que figuran en la **Tabla 5** excepto la relación familiar (válida únicamente para el grupo de familiares) y edad (cuya influencia se removió con una regresión lineal de las medias).

Los análisis de la medicación de los pacientes fueron considerados solo como “sí” o “no”, reflejando la toma de la medicación, pero no la dosis.

No se consideraron los resultados en la evaluación basal como covariable de T3 porque parecía ser la covariante más influyente lo cual podría enmascarar la influencia de las otras variables del estudio.

Ya que los valores de las cuatro subpruebas del FTT resultaron altamente correlacionados, se utilizó únicamente el valor del FTT total para evaluar el desempeño de la VMM de los participantes.

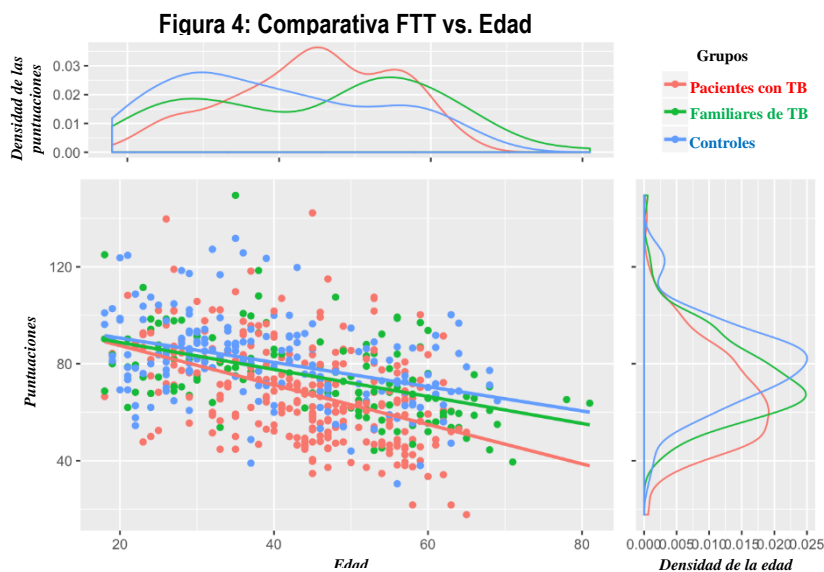
Como se esperaba, los valores de FTT mostraron una correlación lineal inversa con la edad. Eliminamos esta dependencia ajustando la tendencia lineal de FTT total a cero por un ajuste de regresión de mínimos cuadrados de las medias utilizando al grupo control en T1 como referencia, corrigiendo así, simultáneamente, los efectos del tiempo y del aprendizaje.

La **Figura 4** muestra los valores del FTT-T de todos los participantes del estudio y su tendencia lineal con la edad, mostrando que el desempeño de la VMM se degrada más con la edad en el grupo de pacientes con TB que en el de TB-F y CS ( $p < 0,001$ ).

A continuación, se analizó la variabilidad de los valores de FTT-T en cada grupo y se comparó entre grupos utilizando una comparación múltiple de medias Tukey, en cada momento evaluativo.

Los factores de confusión potenciales que podrían estar asociados a la variación en las puntuaciones del FTT-T fueron examinados con un test ANCOVA en la primera evaluación de cada participante.

Todos los análisis estadísticos se realizaron en lenguaje R (versión 3.3.1) [R Core Team, 2016].



#### 10.4. Resultados

El resumen de las características sociodemográficas y clínicas de los 291 participantes se puede ver en la **Tabla 5**.

En T1 fueron incluidos en el estudio: 131 pacientes (45% del total de la muestra), 77 TB-F (26%) y 83 CS (29%).

En T2 continuaron 76 pacientes con TB, 41 TB-F y 66 CS, mientras que en T3 se repitió la evaluación a 54 pacientes con TB, 17 TB-F y 23 CS.

Las mujeres representaron más de la mitad del total de la muestra (n=180; 62%). La media de edad de toda la muestra fue 43 años y la media del número de años de educación fue 11.

De acuerdo con las escalas YMRS y HRSD-17 sólo 9 de los 131 pacientes estaban no-eufímicos (puntuación = 0) durante la primera evaluación.

El desempeño de todos los grupos en T1, T2 y T3 se muestra en la **Tabla 6**.

Los CS superaron el desempeño tanto de los pacientes con TB como el de los TB-F, y los TB-F se desempeñaron mejor que los pacientes con TB, situándose sus puntuaciones en el medio de las de los otros dos grupos.

Este perfil fue consistentemente observado en FTT-T y en todas las subpruebas, y persistió a través de los tres tiempos de evaluación (**Figura 5**).

Tabla 5: Características sociodemográficas y clínicas de la muestra por grupos

Variables	TB		TB-F		CS		Total		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
	131	45%	77	26%	83	29%	291	100%	
<b>Parentesco</b>	Padres		18	23%					
	Hermanos		45	58%					
	Hijos		14	18%					
<b>Sexo</b>	Hombre	52	40%	26	34%	33	40%	111	38%
	Mujer	79	60%	51	66%	50	60%	180	62%
<b>Edad</b>	Mínima	18		18		18			
	Media	43		43		37			
	Máxima	65		78		63			
<b>Años de Educación</b>	Mínima	0		0		8			
	Media	11		11		14			
	Máxima	27		24		22			
<b>Estatus de convivencia</b>	No	37	28%	19	25%	21	25%	77	26%
	Sí	94	72%	58	75%	62	75%	214	74%
<b>Estatus ocupacional</b>	No	99	76%	26	34%	14	17%	139	48%
	Sí	32	24%	51	66%	69	83%	152	52%
<b>Estado Eutímico</b>	No	9	7%						
	Sí	122	93%						
<b>Antipsicóticos</b>	No	65	50%						
	Sí	66	50%						
<b>Antidepresivos</b>	No	94	72%						
	Sí	37	28%						
<b>Litio</b>	No	59	45%						
	Sí	72	55%						
<b>Carbamazepina</b>	No	112	85%						
	Sí	19	15%						
<b>Diazepam</b>	No	62	47%						
	Sí	69	53%						

Las diferencias entre grupos se mantuvieron sin cambios cuando los pacientes no-eutímicos (n=9), fueron excluidos del análisis (ANOVA,  $p=0,0701$ ).

Ya que toda la muestra estuvo compuesta únicamente por sujetos diestros, el rendimiento de la mano derecha, como se esperaba, fue mejor en ambos modos, unimanual y bimanual. Al comparar estos dos modos, cuando la tarea fue bimanual, se observó una tendencia estable a disminuir el rendimiento en ambas manos en todos los grupos.

Tabla 6: Puntuaciones medias de los grupos en las Subpruebas y en los tres tiempos

Subtest	Medias	T1 N=291			T2 N=183			T3 N=94			
		TB	TB-F	CS	TB	TB-F	CS	TB	TB-F	CS	
		N=131	N=77	N=83	N=76	N=41	N=66	N=54	N=17	N=23	
FTT-IU	Mín.: 17,00	Media	68,99	75,98	77,95	68,25	71,53	77,78	67,20	73,11	83,37
	Media: 69,93										
	Máx.: 145,00	Dt	18,15	17,64	16,07	14,77	10,65	16,04	15,33	7,91	13,14
FTT-DU	Mín.: 21,00	Media	79,28	88,66	92,88	75,39	83,74	91,05	73,19	86,09	100,04
	Media: 81,60										
	Máx.: 156,00	Dt	22,89	19,70	18,81	22,61	19,01	18,11	24,63	11,17	15,52
FTT-IB	Mín.: 8,00	Media	66,88	74,00	76,34	64,81	69,45	74,48	64,81	72,22	80,34
	Media: 68,48										
	Máx.: 197,00	Dt	23,48	17,69	15,85	18,41	12,83	17,49	21,07	12,42	14,78
FTT-DB	Mín.: 16,00	Media	75,00	83,57	84,49	69,86	73,05	84,57	66,98	79,41	91,79
	Media: 75,72										
	Máx.: 195,00	Dt	24,87	19,36	18,46	19,12	15,68	17,37	18,71	12,05	15,34
FTT Total	Mín.: 17,75	Media	72,54	80,55	82,91	69,94	74,44	81,97	68,04	77,71	88,89
	Media: 73,93										
	Máx.: 149,50	Dt	20,18	17,36	25,87	16,64	11,83	15,03	17,16	9,21	12,47

TB: paciente con trastorno bipolar. TB-F: familiar de paciente. CS: control sano. T1, T2, T3: Tiempos 1, 2, 3.  
 FTT: Finger Tapping Test. FTT-IU: Subprueba Izquierda Unimanual. FTT-DU: Subprueba Derecha Unimanual. FTT-IB:  
 Subprueba Izquierda Bimanual. FTT-IU: Subprueba Derecha Bimanual. Ajuste lineal por edad y sexo.

Como se puede ver en la matriz de diferencias (**Tabla 7**), las diferencias entre las puntuaciones de los pacientes con TB y las de los CS en FTT Total fueron significativas en todos los casos ( $p \leq 0,001$ ). Las diferencias entre las puntuaciones de los pacientes y las de los TB-F en FTT Total fue significativa solamente en T1 ( $p \leq 0,005$ ), y estas diferencias tienden a desaparecer con el tiempo ( $p \geq 0,067$ ). Las diferencias entre el desempeño de los TB-F y el de los CS en FTT Total no fueron significativas en T1 y T2 ( $p \geq 0,308$ ) pero en T3 muestran una tendencia a alejarse ( $p = 0,056$ ); podemos explicar este comportamiento como un posible efecto del aprendizaje de las evaluaciones repetidas, sin embargo, los pacientes con TB no muestran esta mejoría, por el contrario, tuvieron un empeoramiento a pesar de las repeticiones a través del tiempo.

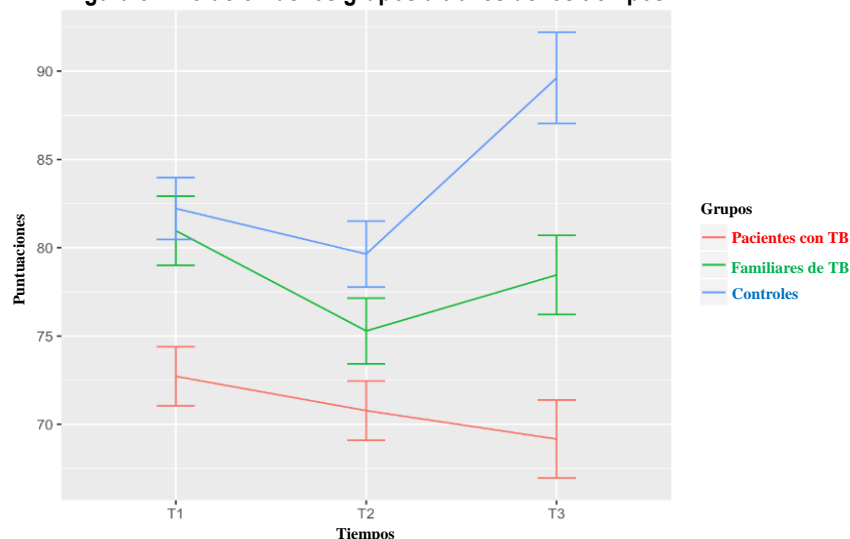
Para el total de la muestra, los análisis de la relación entre las variables sociodemográficas y clínicas y la puntuación total del FTT en T1, muestran diferencias significativas entre sexos ( $p < 0,001$ ), con mejor desempeño de los hombres. El resto de las variables sociodemográficas para toda la muestra (edad, años de educación, estatus de convivencia, estatus ocupacional) y el estado eutímico para los pacientes, no muestran diferencias. Con respecto a la influencia de la toma de medicamentos, el tratamiento con antipsicóticos, antidepresivos y el litio, no afectan el desempeño.

**Tabla 7: Diferencias de los valores del FTT entre grupos en los tres tiempos**

Grupo	T1	T2	T3
TB/CS	9,505***	8,869***	20,457****
TB/TB-F	8,249**	4,512	9,297
TB-F/CS	1,256	4,357	11,156

Códigos de significancia:  $\leq 0,05^*$ ,  $0,001^{**}$ ,  $0,0001^{***}$ . Comparación múltiple de medias Tukey, nivel de confianza simultaneo del 95%.

**Figura 5: Evolución de los grupos a través de los tiempos**



Por el contrario, la carbamazepina y las benzodicepinas (BZD) afectan significativamente el desempeño (**Tabla 8**).

**Tabla 8: Significancia estadística de factores sociodemográficos y clínicos**

Variable	<i>p</i>
Sexo	-0,0001****
Edad	0,190
Años de Educación	0,221
Estatus de convivencia	0,124
Estatus ocupacional	0,646
Estado Eutímico	0,701
Antipsicóticos	0,703
Antidepresivos	0,212
Litio	0,596
Carbamazepina	0,006**
Diazepam	0,002**

Basado en las medias. La diferencia de medias es significativa en 0,05. Códigos de significancia:  $\leq 0,05^*$ ,  $0,001^{**}$ ,  $0,0001^{***}$ . Comparación múltiple de medias Tukey, nivel de confianza del 95%.

Cuando se introduce el CI en los análisis, las diferencias entre pacientes y familiares desaparecen ( $p=0,093$ ). Por el contrario, las diferencias entre los controles y los otros dos grupos continúan siendo estadísticamente significativas ( $p\leq 0,009$ ). En todo caso, como se observó en el análisis previo, el desempeño medio de los familiares se mantiene entre pacientes y controles.

## 10.5. Discusión

Basándonos en los criterios comúnmente utilizados para determinar los candidatos a endofenotipos (Gottesman y Gould, 2003), los hallazgos de este estudio longitudinal con familiares sugieren que la disfunción en la VMM puede ser considerada como marcador endofenotípico útil de la vulnerabilidad genética en el TB.

Primero, está asociada con la enfermedad dentro de una población.

El desempeño en la VMM difirió entre los pacientes con TB y los CS aún después de controlar las variables sociodemográficas y clínicas. Los pacientes con TB mostraron déficits en todas las subpruebas los cuales permanecieron estables en medidas repetidas a lo largo del tiempo.

Estos hallazgos coinciden con los encontrados en estudios previos. Los pacientes con TB eutímicos mostraron menos velocidad en el movimiento que los controles sanos (Lage et al., 2013). Otros estudios han demostrado la presencia de resultados anormales en los movimientos gruesos de pacientes unipolares y bipolares, y más severamente en el último tipo (Sasayama et al., 2012). Deveney et al. (2012b) describió una activación significativamente reducida de la corteza cingulada anterior (ACC) y del núcleo accumbens derecho durante tareas de inhibición motora al comparar voluntarios sanos y pacientes con TB.

Segundo, la disfunción en la VMM parece estar presente sin importar si la enfermedad está activa o no (por ejemplo, es independiente del estado clínico).

Los presentes resultados sugieren que estos déficits son estables en el tiempo y no son influidos por las fluctuaciones clínicas.

Esto es consistente con hallazgos previos. La lentitud motora es característica del TB, aún durante las fases eutímicas lo cual sugiere que esta representa un déficit de rasgo (Goswami et al., 2006). Comparados con los controles sanos, los pacientes con TB presentan un procesamiento motor más lento y un déficit en las habilidades motoras (Wilder-Willis et al., 2001) de igual manera que presentan una menor fuerza de presión y menos mantenimiento del escalado en la velocidad manual (Lohr y Caligiuri, 2006).



En algunos estudios se ha encontrado que los déficits en la VMM son independientes de la medicación (Wilder-Willis et al., 2001; Lohr y Caligiuri, 2006).

Los efectos secundarios de las BZD sobre la cognición están bien documentados. Su uso a corto plazo está asociado particularmente con la atención reducida, la amnesia anterógrada, y la lentitud psicomotora, mientras que su tratamiento a largo plazo puede desembocar en deterioros cognitivos persistentes (Stewart, 2005). Por otro lado, evidencia preliminar sugiere que la retirada de BZD puede mejorar el rendimiento cognitivo entre los pacientes con TB o con esquizofrenia (Baandrup et al., en prensa).

La lentitud psicomotora específica causada por la carbamazepina no está tan bien establecida como lo está para el litio (Kocsis et al., 1993; Wingo et al., 2009; Dias et al., 2012; Atagün et al., 2013) o el valproato (Loring y Meador 2004; Atagün et al., 2013). La mayoría de los estudios con este medicamento se han llevado a cabo en individuos con epilepsia y sujetos sanos (Dias et al., 2012; Balanzá-Martínez et al., 2010).

El posible efecto perjudicial de la carbamazepina sobre la cognición encontrado en el presente estudio, es apoyado por Meador et al., (2001) quienes demostraron alteraciones en individuos sanos en la memoria, la atención y la velocidad psicomotora en el FTT. Pero es interesante observar que los estudios revelaron un peor desempeño en diferentes pruebas cognitivas bajo los efectos de la carbamazepina en comparación con anticonvulsivantes más recientes (gabapentina, lamotrigina) que no mostraron este efecto en el FTT (Meador, 1999; 2001). Por otro lado, Read et al. (1998) no observaron este deterioro en el rendimiento de los pacientes adultos con epilepsia bajo el tratamiento con carbamazepina y otros autores (Larkin et al., 1992) solo detectaron la disminución del rendimiento en el FTT en las fases agudas. Además, MacPhee et al. (1986) no observaron ningún efecto en el FTT después de administrar una única dosis de carbamazepina en los individuos sanos y pacientes epilépticos. Teniendo en cuenta los estudios con pacientes bipolares de Joffe et al. (1988), no se encontraron efectos cognitivos negativos en pacientes tratados con monoterapia de carbamazepina o litio en comparación con controles libres de medicación.

Cuando se comparó a controles sanos con pacientes en fase eutímica y pacientes en fase maníaca, se evidenció que ambos presentaban un cambio deficiente del ritmo motor (FTT ritmo), con independencia de la velocidad a la que se presentaba el estímulo (sincronía versus continuidad) o la condición (dedo índice versus pulgares alternos) (Bolbecker et al., 2011). Sin embargo, las habilidades motoras finas parecen estar más deterioradas durante la depresión bipolar que en la fase de eutimia.

Los estudios neurocognitivos longitudinales de pacientes con TB representan un acercamiento alternativo para comprobar el criterio endofenotípico de la independencia del estado clínico.

En el presente estudio, el déficit en la VMM fue consistentemente estable durante un periodo de cinco años en pacientes con TB, coincidiendo con los resultados de algunos estudios de seguimiento longitudinal a corto plazo (por ejemplo, 1-2 años) (Arts et al., 2011; Salazar-Fraile et al., 2009). De acuerdo con revisiones y metaanálisis recientes (Lim et al., 2013; Samamé et al., 2014; Cardoso et al., 2015), la mayoría de los estudios de seguimiento a más largo plazo (por ejemplo, 3-10 años) no han examinado las funciones motoras en pacientes con TB (Torrent et al., 2012; Mora et al 2013). Por consiguiente, el presente estudio es el primer estudio longitudinal a largo plazo que demuestra que los déficits en el FTT permanecen estables a través del tiempo en pacientes con TB, lo cual sugiere que la disfunción en la VMM representa otro marcador de rasgo para el TB y, por tanto, es un potencial endofenotipo. Esta hipótesis justifica la realización de un examen más minucioso en posteriores investigaciones neurocognitivas longitudinales.

Tercero, los resultados del presente estudio parecen apoyar la idea de que la disfunción en la VMM es heredable y cosegrega junto con el TB dentro de las familias.

Aunque hubo diferencias significativas entre familiares y pacientes en algunas subpruebas y en diferentes momentos, el rendimiento de los primeros se situó en medio del rendimiento de los pacientes y del rendimiento de los controles sanos. Esto sugiere una posible disfunción motora heredada que cosegrega en las familias de los pacientes con TB.

Unos pocos estudios trasversales con familias, han evaluado la función motora en el TB, pero el desempeño motor es el dominio neurocognitivo menos estudiado en el TB (Balanzá-Martínez et al., 2008) y los pocos resultados existentes son contradictorios (McDonough-Ryan et al., 2002).

De acuerdo con estudios más recientes, los pacientes con TB y sus familiares sanos poseen un déficit en el dominio motor (incluyendo FTT, Grooved pegboard y Fuerza de Presión), mientras que sus familiares muestran un desempeño intermedio (Frantom et al., 2008).

En cambio, un estudio reciente con familiares encontró un desempeño normal en el FTT de pacientes con TB eutímicos con historia de psicosis y en sus familiares de primer grado no afectados (Kim et al., 2015). Además, los pacientes jóvenes con TB, eutímicos, y sus familiares sanos de primer grado mostraron una disfunción similar en el patrón de activación del estriado durante las tareas de inhibición de la respuesta motora, en comparación con los controles jóvenes sanos (Deveney et al., 2012a). Hasta donde sabemos, el presente es el primer estudio neurocognitivo longitudinal con TB-F.

De acuerdo con estos resultados, la disfunción en la VMM no es consistentemente estable a lo largo del tiempo en familiares sanos, sino que sufre algunas fluctuaciones.

No obstante, otros estudios longitudinales deben probar la hipótesis de que la disfunción motora representa un endofenotipo adecuado para el TB.

La disfunción en la VMM en enfermedades mentales graves como el TB parece ser un factor relevante ya que este déficit específico puede tener un impacto negativo en el rendimiento de otras pruebas neuropsicológicas como la atención, la velocidad de procesamiento, la concentración y la memoria (Wilder-Willis et al., 2001).

Los presentes resultados deben ser considerados en el contexto de algunas limitaciones.

En primer lugar, solo fueron incluidos en este estudio individuos diestros.

En segundo lugar, los análisis del T3 y las comparaciones entre las medidas repetidas deben ser consideradas con cautela, debido a la considerable disminución de la muestra que se produjo durante el periodo de seguimiento a cinco años lo cual podría debilitar la fiabilidad de los resultados.

En tercer lugar, la influencia de la medicación en la neurocognición es una variable difícil de excluir (Balanzá-Martínez et al., 2010; Dias et al., 2012). De acuerdo con los resultados del presente estudio solo las benzodiazepinas y la carbamazepina alteraron el rendimiento de la VMM de los pacientes, no obstante, las benzodiazepinas podrían haberse prescrito a pacientes particularmente difíciles de tratar por lo que podrían estar más ansiosos y, por lo tanto, podrían rendir peor que sus homólogos no ansiosos. Estos resultados coinciden con los encontrados en estudios previos (Kocsis et al., 1993; Wingo et al., 2009; Atagün et al., 2013).

Por consiguiente, para explicar completamente los efectos adversos de los tratamientos psicofarmacológicos en la VMM, se requerirá un análisis más detallado y muestras más grandes de pacientes e, idealmente, ensayos clínicos aleatorizados que consideren la cognición como un resultado primario (Martínez-Arán y Vieta, 2015).

## **10.6. Conclusiones**

Son evidentes las diferencias significativas entre el rendimiento de la VMM de los pacientes con TB cuando se compara con el de sus familiares sanos y el de los controles, con independencia de la mayoría de las variables clínicas y sociodemográficas. Además, el rendimiento de los familiares ocupa un nivel intermedio, encontrándose entre el de los pacientes y el de los controles.

Por todo esto, podemos considerar la disfunción en la VMM como un endofenotipo potencial del TB. Se necesitan estudios posteriores para poder descartar posibles efectos iatrogénicos de algunos tratamientos psicofarmacológicos sobre el funcionamiento motor.



## 11. ESTUDIO 2: Memoria Visual

### **Disfunción en la memoria visual como endofenotipo neurocognitivo de pacientes con trastorno bipolar y sus familiares sanos. Evidencias de un estudio longitudinal a cinco años.**

#### 11.1. Resumen

Antecedentes: Pocos estudios se han centrado en los déficits en la Memoria Visual (MV) como un posible endofenotipo neurocognitivo del Trastorno Bipolar (TB). El objetivo de este estudio longitudinal con familiares fue explorar si la disfunción en la MV podría ser incluida en el perfil endofenotípico del TB.

Método: Una muestra de 350 sujetos, conformada por 162 pacientes con TB, 65 familiares sanos de primer grado de estos (TB-F) y 123 individuos sanos no relacionados genéticamente (CS), fue evaluada con el Test de Copia y de Reproducción de Memoria de Figuras Geométricas Complejas (REY) en tres ocasiones durante un periodo de cinco años (T1, T2 y T3). La influencia de la edad sobre el desempeño de los participantes en la prueba fue controlada con un modelo de regresión lineal sobre las medias de los CS. Las diferencias entre los grupos se evaluaron con un test ANOVA. Para determinar si la MV es un endofenotipo del Trastorno Bipolar, se siguió una lista de verificación o protocolo propio, a partir de los criterios de selección más utilizados en este campo de investigación.

Resultados: El desempeño medio de los pacientes con TB fue significativamente peor que el de los CS a lo largo de los tres tiempos del estudio ( $p=0,001$ ); en un primer momento se encontraron diferencias significativas entre los rendimientos medios de los pacientes y los de sus familiares (T1:  $p=0,001$ ), que luego desaparecieron (T2:  $p=0,479$ ); entre los rendimientos medios de los TB-F y los de los CS siempre hubo diferencias significativas ( $p\leq 0,028$ ). El rendimiento de los TB-F sólo fue analizado en T1 y T2, y en ambos momentos sus puntuaciones medias en la prueba fueron inferiores a las de los controles y superiores a las de los pacientes reflejando un perfil de desempeño intermedio. La variable sexo representa diferencias significativas del desempeño en la prueba únicamente en el grupo de pacientes, siendo peor el rendimiento de las mujeres ( $p=0,014$ ). En cuanto al resto de variables, solo el número de años estudiados representa diferencias significativas en los resultados medios de los tres grupos ( $p\leq 0,027$ ). Ninguna de las variables clínicas ejerce influencias sobre el rendimiento de los pacientes en la prueba.

**Limitaciones:** Se detectó una disminución importante del número de casos de familiares a través del tiempo, por lo cual fue necesario excluir a este grupo de los análisis del T3.

**Conclusiones:** Los pacientes con TB presentan déficits significativos en la MV que permanecen estables a través del tiempo aún después de controlar variables como el sexo o los años de educación. El estado clínico y el tratamiento farmacológico no influyen negativamente sobre el desempeño de los pacientes en la prueba. Los familiares de los pacientes también presentan déficits estables en su memoria visual. Teniendo en cuenta el cumplimiento de estos criterios para la identificación de endofenotipos, podemos concluir que el déficit en la memoria visual es un rasgo subclínico que podría ser incluido dentro del perfil endofenotípico definitivo del Trastorno Bipolar. Todo esto a la espera de nuevos estudios con resultados similares que apoyen estas conclusiones.

**Palabras clave:** Memoria visual, trastorno bipolar, endofenotipo, perfil endofenotípico, criterios de selección de endofenotipos, cognición, neurocognición, estudio longitudinal, estudio con familiares.

## **11.2. Introducción**

Los endofenotipos son características observables que pueden ser evaluadas de forma confiable y sólida y se cree que tienen un origen marcadamente genético (Kosger et al., 2015). Algunos de los métodos que se han venido utilizado para identificar el perfil endofenotípico asociado a enfermedades mentales como el TB, incluyen medidas genéticas, fisiológicas, de neuroimagen y neurocognitivas (Castañeda y Tirado, 2008; Glahn et al., 2014), siendo estas últimas las más económicas y fáciles de implementar.

Con el tiempo, se han ido desarrollando criterios comprobables para ayudar a la identificación objetiva de los endofenotipos, siendo los más utilizados los mencionados por Gottesman y Gould en 2003:

- 1) Estar asociada con la enfermedad dentro de un grupo poblacional mayor, es decir que, al comparar al grupo de pacientes con un grupo sano de la misma población se encuentren diferencias significativas entre ambos.
- 2) La disfunción tendrá que estar presente independientemente del estado clínico del paciente, por ejemplo, que aparezca tanto cuando la enfermedad está activa como cuando no lo está, lo cual puede comprobarse mediante estudios trasversales que comparan grupos de pacientes eutímicos y no eutímicos, o con diseños de seguimiento longitudinal (Vieta, 2014).

- 3) Ser heredable y cosegregar dentro de las familias, en consecuencia, incluir en los estudios tanto a grupos control como a grupos de familiares es fundamental para identificar dichos endofenotipos neurocognitivos.

Adicionalmente, un endofenotipo debe ser posiblemente replicable en posteriores mediciones.

En cuanto al primer criterio, cuando se busca en la literatura artículos, revisiones y meta-análisis sobre endofenotipos neurocognitivos propios del TB, se encuentran diversos déficits que pueden ser potenciales candidatos: la atención/concentración o atención sostenida, la memoria en general y funciones ejecutivas como la flexibilidad cognitiva, la memoria de trabajo, la fluidez verbal, la respuesta inhibitoria y la memoria verbal (Castañeda y Tirado, 2008; Bora et al., 2009; Maekawa, 2013; Glahn et al., 2014; Santos et al., 2014; Volkert et al., 2016). También cumplen criterios para ser considerados potenciales endofenotipos del TB, el recuerdo o reconocimiento verbal demorado y la memoria de trabajo espacial (Georgiades et al., 2016).

Del segundo criterio, para poder evaluar la “independencia del estado clínico” en el trastorno bipolar, como ya se dijo, suelen hacerse estudios trasversales durante la etapa eutímica de la enfermedad o se emplean diseños longitudinales de medidas repetidas. Aunque son pocos los estudios longitudinales, en la mayoría de ellos, al comparar a los pacientes con controles sanos, se encuentra que los déficits neurocognitivos son detectables aún durante los periodos de eutimia (Lee et al., 2014; Russo et al., 2014 y Georgiades et al., 2016).

Con respecto al tercer y cuarto criterios, a pesar de los pocos estudios que incluyen familiares, parece probado que algunos de los déficits cognitivos están presentes en familiares sanos de pacientes con TB (Nehra et al., 2014), apoyando la idea de que muchos de los déficits neurocognitivos presentes en ambos, son endofenotipos potenciales para este trastorno (Russo et al., 2014). En estos estudios se ha demostrado que el rendimiento cognitivo de los familiares sanos, con o sin diferencias significativas, se ubica entre el de los pacientes con TB y el de los controles sanos en funciones cognitivas como: el procesamiento de la información, la atención dividida, la memoria verbal, la flexibilidad cognitiva y la planificación (Drysdale et al., 2013; Nehra et al., 2014; Volkert et al., 2016).

En uno de los escasos estudios prospectivos longitudinales que incluyen familiares, se puede ver que la memoria verbal a largo plazo y la flexibilidad cognitiva, constituyen un marcador de riesgo familiar para la vulnerabilidad de padecer trastornos del estado de ánimo en familiares cercanos a pacientes con TB (Papmeyer et al., 2015).

En lo que respecta al tema central del presente estudio, algunos investigadores previamente han identificado que la memoria visual al igual que la verbal están deterioradas en pacientes con TB (Ha et al., 2012); también se encuentran diferencias en las relaciones entre el rendimiento en tareas visuales psicofísicas y el

funcionamiento neuropsicológico, lo cual podría indicar la existencia de flujos de procesamiento de la información visual diferencialmente afectados en pacientes con TB (O'Bryan et al., 2014).

De manera más específica, los estudios que miden la MV con el Test de Copia y de Reproducción de Memoria de Figuras Geométricas Complejas (REY) y que a la vez incluyen familiares sanos de primer grado, aunque son pocos, encuentran esta disfunción tanto en pacientes como en sus familiares (Frantom et al., 2008; Maziade et al., 2011; Kulkarni et al., 2010).

Y aunque existen algunos que no encuentran déficits en las funciones visuales de los familiares, si se les mira más detenidamente, nos damos cuenta que realmente no están midiendo la MV o lo hacen con un test cuya tarea no puede compararse con la que se utiliza en el presente estudio (Sobczak et al., 2002; Doyle et al., 2005; Kim et al., 2015; Nehra et al., 2014).

Hasta el momento de la realización del presente estudio, no se pudieron encontrar investigaciones anteriores que incluyan a la vez, medidas repetidas longitudinalmente y comparación con familiares sanos de primer grado (Miskowiac et al., 2017) de la MV con el test REY. Por consiguiente, un estudio como el actual, que combine un diseño longitudinal y que incluya familiares, puede servir para promover un avance significativo en este campo.

El objetivo del presente estudio longitudinal a cinco años, con tres medidas repetidas, que incluye comparaciones con familiares sanos de primer grado y controles, ha sido examinar la idoneidad de la MV como un endofenotipo neurocognitivo para el TB.

La hipótesis de este estudio es que, si ambos, pacientes con TB, independientemente de su condición clínica, y sus familiares sanos de primer grado, muestran peores rendimientos en la MV que los controles, y estas diferencias permanecen estables en el tiempo, dicha disfunción podría constituir un endofenotipo neurocognitivo para el TB.

### **11.3. Método**

#### **11.3.1. Diseño**

El presente estudio forma parte de una investigación neurocognitiva mayor, en curso, de trastornos mentales graves, llevada a cabo por el G24-CIBERSAM / TMAP / UV en Valencia, España. Este estudio descriptivo longitudinal de seguimiento a cinco años, evalúa neurocognitivamente de manera simultánea, en tres momentos investigativos, a pacientes psiquiátricos, sus familiares de primer grado no afectados por la enfermedad y voluntarios sanos no relacionados genéticamente, recolectando



además datos clínicos y del funcionamiento psicosocial de los casos (Balanzá-Martínez et al., 2005; Tabarés-Seisdedos et al., 2008; Salazar-Fraile et al., 2009; Selva-Vera et al., 2010).

### **11.3.2. Participantes**

La muestra de este estudio está compuesta de 350 participantes adultos, incluyendo 162 pacientes con TB, 65 de sus familiares sanos de primer grado (padres, hermanos e hijos; TB-F) y 123 voluntarios sin antecedentes psiquiátricos personales o familiares, que componen el grupo de controles sanos (CS).

Los pacientes con TB y los TB-F fueron reclutados en las unidades de salud mental (USM) de los centros de salud situados en las poblaciones de Foios, Catarroja, Paterna, Gandía, Sagunto, de la provincia de Valencia (España), y en la ciudad de Valencia, en la consulta externa de psiquiatría del Hospital Universitario Doctor Peset y en la USM del centro de salud Miguel Servet perteneciente al Hospital Universitario La Fe.

Los CS son sujetos originarios de las mismas zonas de residencia de donde procedían los pacientes y en la medida de lo posible se equipararon en sexo, edad y años de educación.

Los pacientes con TB fueron diagnosticados y remitidos por psiquiatras experimentados en base a los criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales - DSM más actualizado al momento de la inclusión en el estudio (American Psychiatric Association, 1996; 2000; 2014), quienes además de comprobar que todos estuviesen clínicamente estables, proporcionaron los datos de la historia clínica pertinentes.

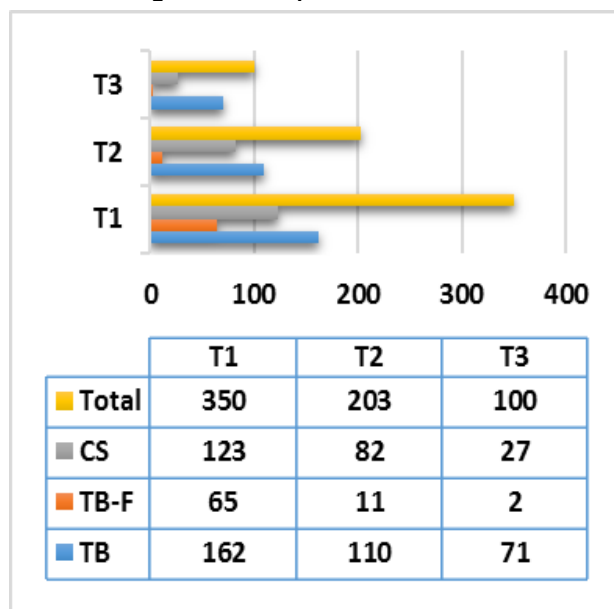
Se aplicaron los siguientes criterios de exclusión para los tres grupos:

Padecer trastorno por consumo y/o abuso de sustancias en los últimos seis meses, o estar bajo la influencia de sustancias tóxicas en el momento de la evaluación; analfabetismo y/o retraso mental grave; haber padecido traumatismo craneal, déficits motores, afecciones neurológicas, deterioro cognitivo compatible con demencia, tratamiento con terapia electro convulsiva (TEC) o cualquier otra condición médica que pudiera obstaculizar el correcto desempeño de las pruebas; a los controles y familiares, se les exigía además no padecer trastorno mental grave; y únicamente para pertenecer al grupo de controles fue requisito que no tuviesen antecedentes psiquiátricos familiares.

Después de explicar el procedimiento del estudio a los participantes, todos firmaron un documento de consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

En T1 se incluyeron 350 casos: 162 pacientes con TB, 65 TB-F y 123 CS. En T2 continuaron en el estudio 203 casos: 110 pacientes con TB, 11 TB-F y 82 CS; y en T3 se mantuvieron 100 casos: 71 pacientes con TB, 2 TB-F y 27 CS (**Figura 6**).

Figura 6: Participantes del Estudio 2



T1, T2 y T3: Momentos del estudio.  
 CS: Controles. TB-F: Familiares de pacientes.  
 TB: Pacientes con Trastorno Bipolar

### 11.3.3. Procedimientos

La recogida de datos se llevó a cabo en tres momentos: La segunda evaluación, o tiempo 2 (T2) tuvo lugar en un lapso no inferior a un año y no mayor a dos años a partir de la primera evaluación (basal) o tiempo 1 (T1), mientras que la tercera evaluación o tiempo 3 (T3) se efectuó en un período no inferior a cinco años contados a partir del T1.

#### 11.3.3.1. Variables Sociodemográficas y Clínicas

Los datos sociodemográficos que se recogieron en cada una de las evaluaciones (T1, T2, T3) fueron: sexo, edad, años de educación (representa el total de años, pero no el tipo de estudios), estatus de convivencia (independencia o autonomía socioeconómica: convivencia con su propia familia o solo vs. convivencia con familia de origen o al cuidado de otros) y estatus ocupacional (nivel de actividad: trabaja o estudia vs. no estudia y/o, está en paro, desempleado, jubilado o con pensión de algún tipo).

Con respecto a los pacientes, se recogieron los siguientes datos clínicos: estado eutímico y tratamiento psicofarmacológico (clase y tipo de medicamentos psiquiátricos tomados diariamente -“sí” vs. “no” toma el medicamento-, pero no se tiene en cuenta la dosis).

Para evaluar el estado clínico del grupo de pacientes a través del curso del estudio, se incluyó en el análisis la variable “estado eutímico” (estado de ánimo normal o fase de normalidad situada entre episodios), basada en las puntuaciones obtenidas a partir de la Escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS) (Young et al., 1978; Colom et al., 2002) y de la Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión (HRSD-17) (Hamilton, 1960; Ramos-Brieva y Cordero-Villafáfila, 1986).

Los pacientes eutímicos puntúan “1” en esta variable cuando la puntuación total en YMRS es menor o igual a 6 y la puntuación total en HRSD-17 es menor o igual a 8. Puntuaciones más altas en una o ambas escalas arrojan una puntuación de “0” en la variable “estado eutímico”, lo cual significa que un determinado paciente “no está eutímico”.

#### **11.3.3.2. Variable neurocognitiva: Memoria Visual**

Para medir la MV se utilizó la figura A del Test de Copia y de Reproducción de Memoria de Figuras Geométricas Complejas (REY) (André Rey, 1999).

Las puntuaciones se recogen en dos momentos (pasados 2 y 20 minutos) en los cuales el participante reproduce de memoria la figura que ha copiado con anterioridad. No existe tiempo mínimo o máximo para la ejecución de las tareas de copia o reproducción de memoria.

La puntuación directa de cada subprueba (fRey2 y fRey20) equivale al número de elementos que el individuo es capaz de reproducir correctamente de un total de 18, cada uno de los cuales se puede valorar entre 0 y 2, siendo la puntuación máxima 36 puntos, los cuales representan el desempeño óptimo de la subprueba.

#### **11.3.4. Identificación del endofenotipo**

Para determinar si la disfunción cognitiva en la MV puede ser considerada como endofenotipo del Trastorno Bipolar se utilizó una lista o protocolo propio (**Tabla 9**), diseñado a partir de algunos de los criterios de selección más utilizados en este campo de investigación.

Cada criterio está acompañado de unos indicadores que hay que tener en cuenta para verificar si se cumple o no dicho criterio. La forma de hacerlo es la siguiente:

- Para determinar que se cumple un criterio se debe verificar al menos uno de sus indicadores.
- Para establecer que el déficit cognitivo es un endofenotipo potencial debe cumplir al menos los tres primeros criterios: asociación, heredabilidad y estabilidad.
- Para considerar que el déficit cognitivo es un endofenotipo definitivo de la enfermedad debe cumplir todos los criterios.

**Tabla 9: PROTOCOLO DE VERIFICACIÓN DE CRITERIOS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ENDOFENOTIPOS NEUROCOGNITIVOS**

Criterio	Indicadores de Verificación	Verificación
<b>1-ASOCIACIÓN</b> Presencia del déficit asociado al diagnóstico.	Diferencias significativas entre pacientes y controles sanos (PT<CS).	Sí / No
	Diferencias significativas entre pacientes y otros tipos de casos (PT<CA).	Sí / No
<b>2-HEREDABILIDAD</b> Causa genética. Presencia del déficit en familiares.	Diferencias significativas entre familiares y controles (FAM<CS).	Sí / No
	Sin diferencias entre familiares y pacientes (FAM=PT).	Sí / No
	* <b>Perfil o patrón intermedio</b> de los familiares con o sin diferencias significativas entre grupos (PT≤FAM≤CS).	Sí / No
<b>3-ESTABILIDAD</b> Presencia del déficit en cualquier estado o momento evolutivo de la enfermedad.	Diferencias significativas entre pacientes con o sin antecedentes familiares psiquiátricos (PT <sub>hf</sub> <PT <sub>nhf</sub> ).	Sí / No
	Sin diferencias entre pacientes en crisis o en presencia de sus síntomas y pacientes estables (PT <sub>ne</sub> =PT <sub>e</sub> ).	Sí / No
	Diferencias significativas entre pacientes estables y controles sanos (PT <sub>e</sub> <CS).	Sí / No
	Mantenimiento de las diferencias entre pacientes y controles en medidas repetidas T1(PT<CS)=T2(PT<CS)=T3(PT<CS).	Sí / No
<b>4-INDEPENDENCIA</b> Presencia del déficit sin la influencia de otros factores o covariables.	El control del estado clínico o del curso de la enfermedad como covariable, no produce cambios en las diferencias significativas entre pacientes y controles.	Sí / No
	Es independiente de covariables sociodemográficas como edad, sexo, nivel educativo, estatus ocupacional, estatus de convivencia, etc.	Sí / No
	Es independiente de covariables clínicas como edad de inicio; tipo, número y duración de episodios; tipo, número y dosis de psicofármacos; adherencia al tratamiento, etc.	Sí / No
<b>5-REPLICACIÓN</b> Corroboración de los hallazgos con otros estudios.	Es independiente de otros factores reconocidos como potenciadores del déficit en la función cognitiva evaluada.	Sí / No
	Con la misma función cognitiva.	Sí / No
	Con el mismo tipo de casos.	Sí / No
	Con la misma prueba o pruebas similares equiparables.	Sí / No

El término "diferencias" hace referencia al cálculo estadístico, realizado a partir del desempeño medio en la prueba. CA=Casos, PT=Pacientes, PT<sub>hf</sub>=Pacientes con historia psiquiátrica familiar, PT<sub>nhf</sub>=Pacientes sin historia psiquiátrica familiar, PT<sub>ne</sub>=Pacientes no estables, PT<sub>e</sub>=Pacientes estables, FAM=Familiares, CS=Controles sanos. \*El "perfil o patrón intermedio" ya ha sido utilizado por otros autores (vg. Frantom et al. 2008)

### 11.3.5. Análisis Estadísticos

Para los análisis estadísticos no se tuvieron en cuenta los baremos de la versión española de la prueba, sino que se compararon las *puntuaciones directas* de los pacientes con TB y las de los TB-F con respecto a las del grupo de CS.

Aunque se analizaron separadamente las medias de las subpruebas fRey2 (memoria inmediata interferida) y fRey20 (memoria diferida), gracias a que se observó una alta correlación de las dos subpruebas, se pudo establecer una puntuación global del test (fReyT) a partir de las medias de ambas, como dominio cognitivo que representa la MV de cada sujeto.

La puntuación de la Copia no se tuvo en cuenta en este estudio.

Se eliminó la influencia de la edad sobre el desempeño de las personas ajustando a cero la tendencia lineal de la puntuación de los controles en el momento basal mediante una regresión de mínimos cuadrados.

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra estimando porcentajes en las variables cualitativas y para las variables cuantitativas se estimó la media, la desviación típica, los valores máximos y los valores mínimos.

Para explorar las diferencias sociodemográficas y cognitivas entre los tres grupos se emplearon ANOVAs. Si el efecto principal era significativo se realizaron comparaciones por pares con un análisis post-hoc mediante la prueba de Tukey. Para las variables categóricas se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis.

Se empleó el análisis de la covarianza (ANCOVA) para controlar la posible influencia de las variables de confusión. Se fijó el nivel de significación ( $p$ ) en 0,05.

Todos los análisis estadísticos se realizaron en lenguaje R (versión 3.3.1) [R Core Team, 2016].

## 11.4. Resultados

### 11.4.1. Características sociodemográficas de la muestra

En T1 todos los casos incluidos en el estudio: 162 pacientes con TB, 65 TB-F y 123 CS, fueron comparables con respecto a la variable sexo ( $p=0,659$ ), lo cual hace que la muestra sea representativa en este factor.

El resto de variables comunes a los tres grupos presentaron diferencias significativas ( $p\leq 0,001$ ) (**Tabla 10**).

Estas diferencias podrían guardar relación con una constelación de factores de funcionamiento psicosocial “inherentes” a la enfermedad del TB los cuales dificultan encontrar muestras representativas de controles y familiares sanos dispuestos a participar en este tipo de estudios, y que a la vez tengan iguales características.

Tabla 10: Características sociodemográficas de los grupos en T1

Variables	TB		TB-F		CS		Total		p	
	N	%	N	%	N	%	N	%		
	162	46%	65	19%	123	35%	350	100%		
<b>Parentesco</b>	Padres		8	12%						
	Hermanos		46	71%						
	Hijos		11	17%						
<b>Sexo</b>	Hombre	63	39%	22	34%	46	37%	131	37%	0,659
	Mujer	99	61%	43	66%	77	63%	219	63%	
<b>Edad</b>	Min.	18,00		18,00		18,00		18,00		0,0001****
	Media	41,50		48,00		43,50		48,00		
	Máx.	65,00		78,00		69,00		78,00		
<b>Años de Educación</b>	Min.	0,00		0,00		8,00		0,00		0,0001****
	Media	13,50		12,00		15,00		13,50		
	Máx.	27,00		24,00		22,00		27,00		
<b>Estatus de convivencia</b>	No	52	32%	11	17%	36	29%	99	28%	0,001***
	Sí	110	68%	54	83%	87	71%	251	72%	
<b>Estatus ocupacional</b>	No	121	75%	19	29%	24	20%	164	47%	0,0001****
	Sí	41	25%	46	71%	99	80%	186	53%	

T1: Tiempo 1 del estudio. TB: Paciente con Trastorno Bipolar. TB-F: Familiar de paciente con Trastorno Bipolar. CS: Control Sano.  
N: tamaño del grupo. %: porcentaje. p es significativa en  $\leq 0,05$ , comparativas para los tres grupos.

#### 11.4.2. Características clínicas de la muestra

De las variables que únicamente se analizan con el grupo de pacientes se encontraron diferencias significativas en todas ellas ( $p \leq 0,003$ ) (Tabla 11). Las diferencias en el estado eutímico son lógicas debido al tipo de reclutamiento de los casos de pacientes, ya que se buscaba el mayor nivel de estabilidad clínica.

En cuanto al tratamiento psicofarmacológico, las diferencias que se presentan en las proporciones de los pacientes medicados son bastante entendibles ya que es normalmente ético que los profesionales en medicina y psiquiatría busquen reducir al mínimo necesario la pauta farmacológica para prevenir interacciones entre medicamentos y efectos secundarios no deseados, sin embargo, la mayoría de los pacientes están polimedicados, lo cual dificulta hacer análisis estadísticos puros sobre la especificidad de los efectos de cada uno de ellos sobre la cognición.

Tabla 11: Características clínicas de los TB en T1

Variables	TB		p	
	N	%		
	162	100%		
<b>Estado Eutímico</b>	No	31	19%	0,0001****
	Sí	131	81%	
<b>Antipsicóticos</b>	No	90	56%	0,001***
	Sí	72	44%	
<b>Antidepresivos</b>	No	119	73%	0,003***
	Sí	43	27%	
<b>Lítio</b>	No	55	34%	0,001***
	Sí	107	66%	
<b>Carbamazepina</b>	No	143	88%	0,001***
	Sí	19	12%	
<b>Benzodiacepinas</b>	No	58	36%	0,001***
	Sí	104	64%	

T1: Tiempo 1 del estudio. TB: Paciente con Trastorno Bipolar.

N: número de casos. %: porcentaje con respecto al total.

p es significativa en  $\leq 0,05$

### 11.4.3. Identificación y cuantificación del rendimiento en la MV

Para identificar y cuantificar el rendimiento en la memoria visual evaluada con el test REY y su perfil de evolución a través de tres evaluaciones seriadas a lo largo de cinco años,

- En primer lugar, se creó una variable totalizadora del dominio cognitivo Memoria Visual (fReyT).
- En segundo lugar, con el fin de determinar el nivel de influencia de otros factores (además de la clase de grupo) sobre la MV, se realizó un análisis de varianza y de covarianza.
- En tercer lugar, con el fin de identificar si existen diferencias en la MV de los grupos se procedió a comparar transversalmente sus resultados medios en la prueba.
- En cuarto lugar, para probar la estabilidad del rendimiento se comparó longitudinalmente a cada grupo.
- Y, por último, para determinar la estabilidad del perfil diferencial entre grupos se comparó la evolución de dichas diferencias entre tiempos.

#### 11.4.4. Cálculo de la variable del dominio cognitivo MV (fReyT)

Partiendo de las puntuaciones medias de las dos subpruebas que miden memoria visual inmediata (interferida) (fRey2) y memoria visual diferida (fRey20) (**Tabla 12**), con el fin de analizar la MV como un dominio cognitivo único, y ya que al contrastar las dos subpruebas se encontró una alta correlación entre ellas ( $R=0,94$ ) (**Tabla 13** y **Figura 7**), se calculó una puntuación global del test REY (fReyT) a partir de la media de las puntuaciones de las dos subpruebas, la cual representa la **Memoria Visual** de los participantes.

Es decir que, ya que el tipo de tarea requerida por la prueba en ambas modalidades del recuerdo muestra una alta correlación entre sus resultados, se puede asumir que los análisis de la memoria visual total (fReyT) son igualmente aplicables para explicar tanto la memoria visual inmediata (interferida), como la memoria visual diferida.

Esto corrobora el planteamiento inicial de la prueba original, en la cual sólo se realiza una medición de la memoria y no dos, como se ha venido haciendo en la investigación psiquiátrica.

**Tabla 12: Puntuaciones medias en las subpruebas por grupos y tiempos**

Subtest		T1			T2			T3		
		TB	TB-F	CS	TB	TB-F	CS	TB	TB-F	CS
fReyC	Media	32,61	35,12	35,52	32,58	32,64	35,52	33,02	31,95	36,20
	Dt	6,80	2,07	2,97	6,80	6,69	3,48	5,55	2,82	0,75
fRey2	Media	16,19	20,18	23,49	18,13	20,71	26,10	18,13	10,01	26,26
	Dt	6,92	6,30	6,42	7,32	8,82	5,84	6,76	7,49	4,80
fRey20	Media	15,98	20,27	23,40	17,87	20,28	26,23	18,40	12,88	26,39
	Dt	6,87	6,13	6,45	7,43	9,40	5,81	6,57	10,11	4,65
fReyT	Media	16,12	20,22	23,45	18,00	20,50	26,16	18,27	11,45	26,32
	Dt	6,79	6,10	6,26	7,30	9,05	5,75	6,57	8,80	4,69

T1, T2 y T3: Tiempos 1, 2 y 3. TB: paciente con trastorno bipolar. TB-F: familiar de paciente. CS: control sano. Subprueba: fReyC=copia, fRey2=memoria inmediata, fRey20=de memoria diferida, fReyT=Total. Dt: Desviación típica

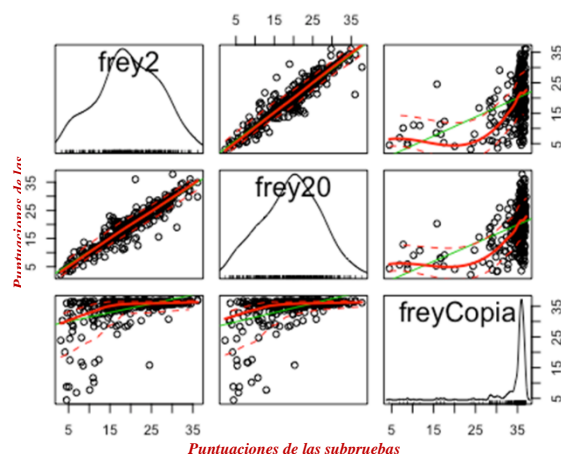
**Tabla 13: Matriz de correlaciones de las subpruebas**

Subtest	fRey2	fRey20	fReyC	fReyT
fRey2	1,00	0,94	0,44	0,99
fRey20	0,94	1,00	0,44	0,99
fReyC	0,44	0,44	1,00	0,44
fReyT	0,99	0,99	0,44	1,00

Subprueba: fReyC=copia, fRey2=memoria inmediata, fRey20=de memoria diferida, fReyT=Total.



Figura 7: Diagrama de correlaciones de las subpruebas



La variable fReyC, aunque, como se ve en la matriz, también está correlacionada con las otras dos subpruebas ( $R=0,44$ ), como se ya se mencionó, se excluyó de los análisis por no ser representativa del dominio MV.

#### 11.4.5. Ajuste por edad

Se observó que los valores del fReyT de cada grupo mostraron una tendencia o correlación lineal inversa con la variable edad ( $p \leq 0,030$ ) (Tabla 14).

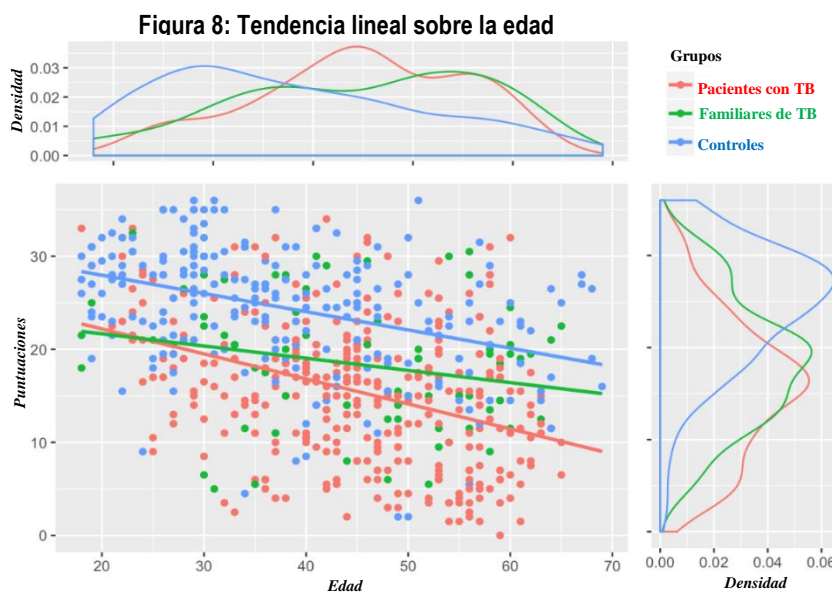
Tabla 14: Significancia estadística entre el rendimiento y la edad

Modelo	t	p
TB / edad	-7,964	0,001***
TB-F / edad	-2,175	0,030**
CS / edad	-5,885	0,001***

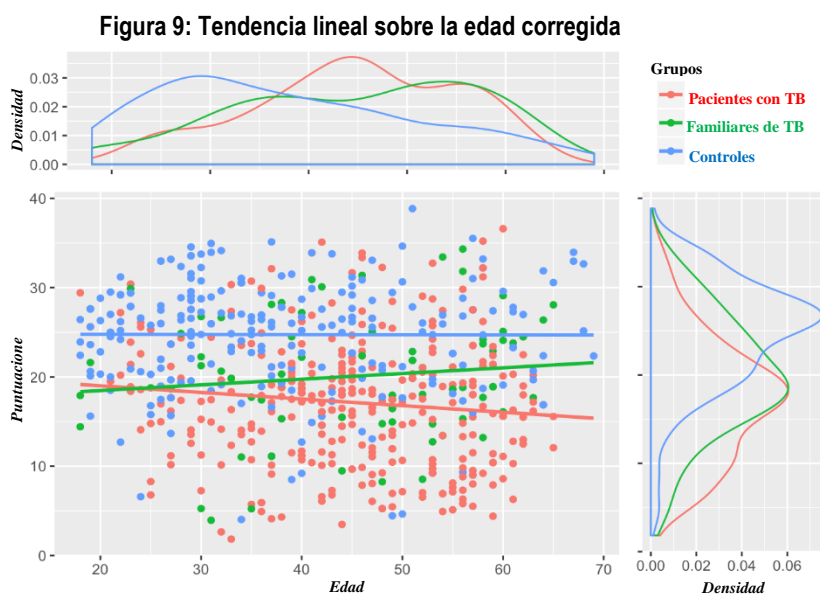
Códigos de significancia:  $\leq 0,05^*$ ,  $0,001^{**}$ ,  $0,0001^{***}$

Este fenómeno se puede corroborar más fácilmente en el gráfico de dispersión de los valores obtenidos por los tres grupos (Figura 8) sobre la edad de todos los participantes en el T1, donde las líneas de colores representan el ajuste lineal de cada grupo.

La influencia se eliminó ajustando a cero la tendencia lineal de las puntuaciones de los controles en T1, utilizándolos como referencia mediante un ajuste de regresión de mínimos cuadrados.



En la **Figura 9** se observan los valores corregidos mostrando que, aún a pesar de la corrección el rendimiento de la MV de los pacientes sigue mostrando una tendencia al deterioro con la edad.



Con respecto a los familiares, aunque en el gráfico aparenten tener valores con una tendencia ascendente, sólo es un efecto visual debido a que parten de peores rendimientos, y por las características de la prueba su caída es menos pronunciada.

#### 11.4.6. Análisis de las covariables

Se realizó una prueba ANCOVA en T1, considerando a cada una de las variables sociodemográficas y clínicas como covariables de los valores obtenidos con la prueba, para determinar la influencia de cada una de ellas sobre el rendimiento de la MV de los grupos.

En todos los análisis se utilizaron las mismas covariables y factores fijos. Se decidió este abordaje por ser más conservador y porque, con independencia de que existieran o no diferencias entre las parejas contrastadas, la edad, el CI premórbido (representado en esta investigación por los años de estudios) y el sexo, han demostrado ampliamente que ejercen efectos significativos sobre el funcionamiento cognitivo (Filskov y Catanese, 1986; Lezak et al., 2012).

No se incluyeron en el análisis, el parentesco que solo es válida para el grupo de TB-F, ni la edad cuya influencia se eliminó mediante la regresión lineal antes descrita.

Tabla 15: ANCOVA con variables independientes del grupo TB

Variable	F	p
Sexo	7,206	0,008**
Años de educación	4,910	0,028*
Estatus de convivencia	0,825	0,365
Estatus ocupacional	0,006	0,939
Estado eutímico	1,997	0,160
Antipsicóticos	0,054	0,816
Antidepresivos	0,017	0,895
Litio	1,901	0,170
Carbamazepina	0,766	0,383
Benzodiazepinas	0,219	0,640

TB: Pacientes con Trastorno Bipolar.  
Códigos de significancia:  $\leq 0,05^*$ ,  $0,001^{**}$ ,  $0,0001^{***}$

En la **Tabla 15** se puede ver cómo las covariables que ejercen un efecto significativo sobre la MV de los pacientes son, el sexo ( $p=0,008$ ), con menor rendimiento para mujeres, y los años de educación ( $p=0,028$ ), con peor rendimiento para quienes tienen menos estudios, el resto de covariables no ejercen ninguna influencia.

En cuanto a los factores que influyen en el rendimiento de familiares (**Tabla 16**) y controles (**Tabla 17**), únicamente los años de educación representan diferencias significativas en la ejecución ( $p=0,003$  y  $p=0,008$  respectivamente).

Tabla 16: ANCOVA con variables independientes del grupo TB-F

Variable	F	p
Sexo	1,100	0,298
Años de educación	9,193	0,003**
Estatus de convivencia	0,024	0,878
Estatus ocupacional	0,855	0,358

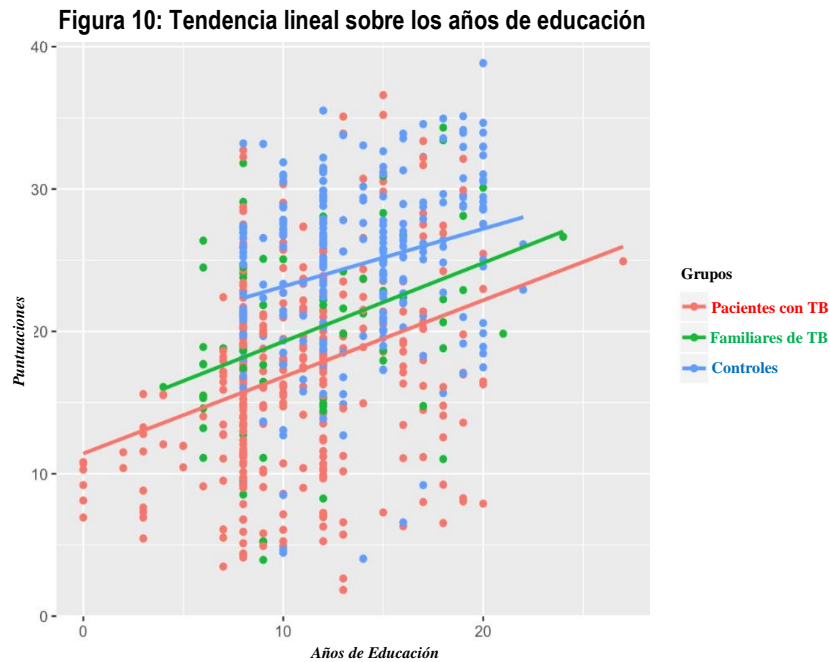
TB-F: Familiar de paciente.  
Códigos de significancia:  $\leq 0,05^*$ ,  $0,001^{**}$ ,  $0,0001^{***}$

Tabla 17: ANCOVA con variables independientes del grupo CS

Variable	F	p
Sexo	2,699	0,103
Educación	4,594	0,034*
Estatus de convivencia	0,379	0,539
Estatus ocupacional	2,971	0,087

CS: Control.  
Códigos de significancia:  $\leq 0,05^*$ ,  $0,001^{**}$ ,  $0,0001^{***}$

Ya que el factor “años de educación” es representativo de la “inteligencia premórbida”, se corroboran aquí hallazgos previos en este sentido, sobre esta variable, como un posible factor protector del deterioro cognitivo en el caso específico de la MV de pacientes, familiares y controles (**Figura 10**) (Lezak et al., 2012).



### 11.4.7. Análisis comparativo de los rendimientos

Con las puntuaciones medias corregidas por edad, para contrastar las hipótesis se utiliza la prueba a posteriori de Tukey.

#### 11.4.7.1. Análisis en T1

A partir del análisis de las puntuaciones medias en T1 obtenidas por los grupos en la subprueba fReyT (**Tabla 18**) y las diferencias estadísticas entre estas medias (**Tabla 19**), se puede observar que los pacientes con TB rinden significativamente peor ( $P < 0,05$ ) que sus familiares y los controles sanos.

Estas diferencias siguen presentes aún después de controlar la influencia de la covariable sexo ( $p = 0,001$ ).

El rendimiento de los familiares, también es significativamente peor que el de los controles ( $p = 0,003$ ) (**Tabla 19**), y teniendo en cuenta las diferencias de las medias se puede ver claramente un perfil o patrón de su desempeño que es intermedio al de los otros dos grupos (**Figura 11**).

Cuando se controla influencia de la covariable años de educación, las diferencias significativas entre controles y los otros dos grupos continúan existiendo.

**Tabla 18: Medias de los grupos en T1**

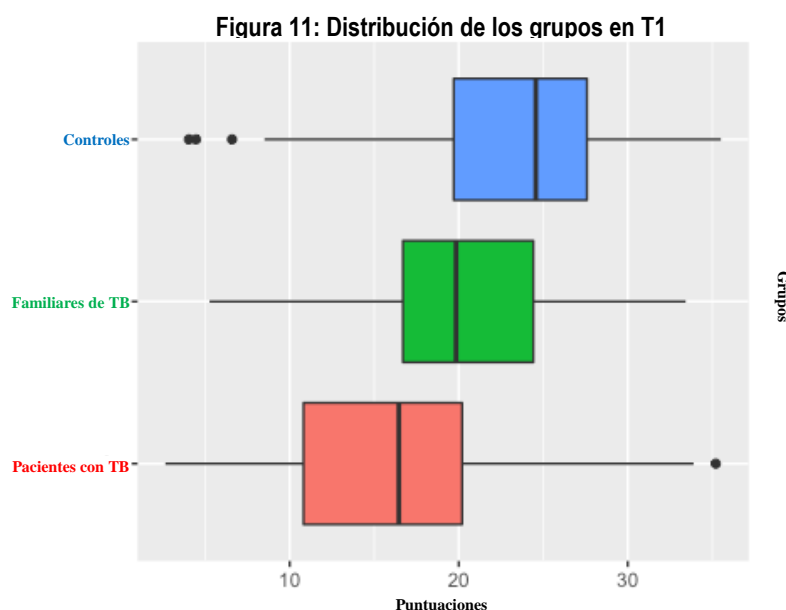
Grupo	N	Media	Dt
TB	161	16,128	6,791
TB-F	66	20,227	6,101
CS	123	23,451	6,260

T1: tiempo basal. TB: Trastorno Bipolar. TB-F: Familiar. CS: Control. N: número de casos.  
Dt: Desviación típica

**Tabla 19: Diferencias entre grupos en T1**

Grupo	F	p
TB / CS	7,323	0,001***
TB / TB-F	4,099	0,001***
TB-F / CS	3,223	0,003**

T1: tiempo basal, TB: Trastorno Bipolar,  
TB-F: Familiar, CS: Control.  
Códigos de significancia:  $\leq 0,05^*$ ,  $0,001^{**}$ ,  $0,0001^{***}$



#### 11.4.7.2. Análisis en T2

En este momento de la investigación se observa una disminución importante de los casos TB-F, pasando de 65 en T1 a 11 en T2.

Esto se debió a que, desafortunadamente, en el estudio general, por motivos ajenos al presente estudio, se decidió eliminar la prueba de REY temporalmente para el grupo de familiares; por tanto, los resultados en T2 deben ser tomados con precaución ya que la N no es lo suficientemente representativa. **(Se presentan en amarillo los resultados de los TB-F).**

Nuevamente el grupo bipolar rindió significativamente peor ( $P < 0,05$ ) que los controles sanos.

En cuanto al rendimiento de los familiares, a pesar de la N tan baja, aún se puede constatar que este grupo sigue rindiendo significativamente peor que los controles ( $p = 0.028$ ). Y tiende a igualar sus resultados con los de los pacientes, desapareciendo las diferencias significativas con estos (Tabla 20, Tabla 21, y Figura 12). Se mantiene el perfil intermedio.

Tabla 20: Medias de los grupos en T2

Grupo	N	Media	Dt
TB	110	18,001	7,301
TB-F	11	20,502	9,056
CS	82	26,167	5,753

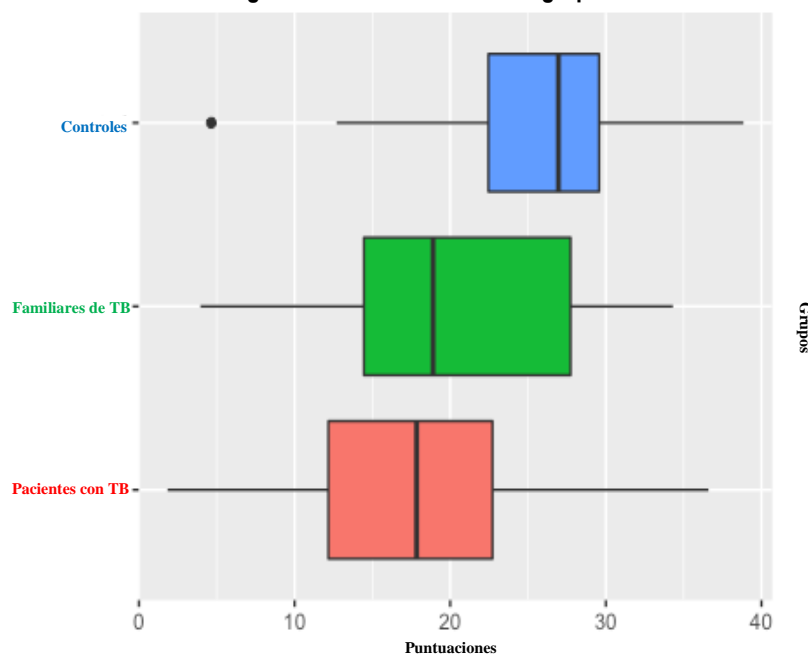
T2: tiempo dos del estudio. TB: Trastorno Bipolar.  
TB-F: Familiar. CS: Control. N: número de casos.  
Dt: Desviación típica

Tabla 21: Diferencias entre grupos en T2

Grupo	F	p
TB / CS	8,165	0,001***
TB / TB-F	2,500	0,479
TB-F / CS	5,665	0,028*

T2: tiempo dos del estudio. TB: Trastorno Bipolar.  
TB-F: Familiar. CS: Control.  
Códigos de significancia:  $\leq 0,05^*$ ,  $0,001^{**}$ ,  $0,0001^{***}$

Figura 12: Distribución de los grupos en T2



### 11.4.7.3. Análisis en T3

Aquí también se observa una disminución importante de los casos TB-F, pasando de 11 en T2 a 2 en T3, lo cual hace imposible que los resultados de esos dos casos sean comparables a los de los casos de los otros dos grupos, por tanto, los resultados de los familiares, aunque aparecen en las tablas y gráficos de este apartado, en los análisis generales son excluidos. (**Se presentan en rojo los resultados de los TB-F por tener una N nada representativa**).

En T3, al igual que en T2, las puntuaciones medias de los pacientes con TB siguen siendo menores que las de los CS (**Tabla 22**).

Siguen existiendo diferencias significativas entre los resultados de los pacientes con TB y los de los CS ( $p=0,001$ ) (**Tabla 23**).

El perfil de distribución de las medias se mantiene: los resultados de los pacientes son inferiores a los de los controles (**Figura 13**).

**Tabla 22: Medias de los grupos en T3**

Grupo	N	Media	Dt
TB	71	18,272	6,576
TB-F	2	11,453	8,804
CS	27	26,329	4,692

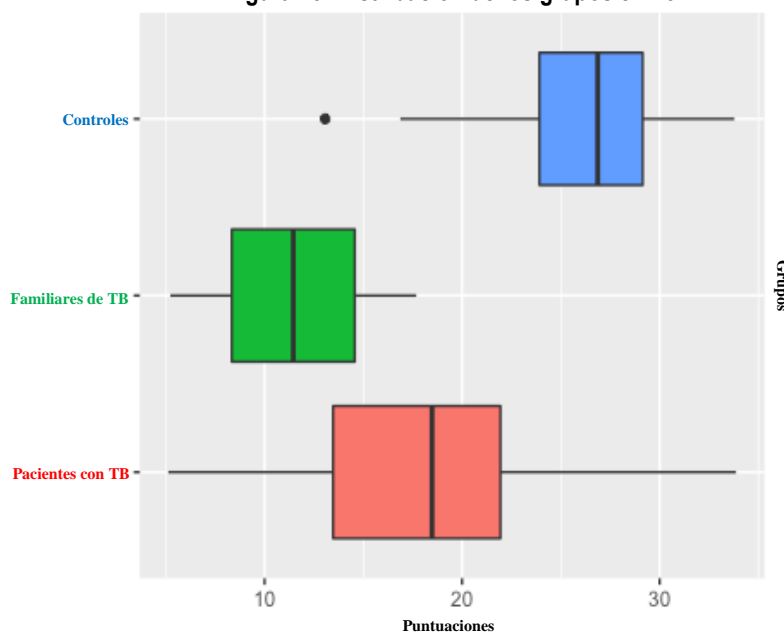
T3: tiempo tres del estudio. TB: Trastorno Bipolar.  
TB-F: Familiar. CS: Control. N: número de casos.  
Dt: Desviación típica

**Tabla 23: Diferencias entre grupos en T3**

Grupo	F	p
TB / CS	8,056	0,001***
TB / TB-F	-6,819	0,274
TB-F / CS	14,875	0,003**

T3: tiempo tres del estudio. TB: Trastorno Bipolar.  
TB-F: Familiar. CS: Control.  
Códigos de significancia:  $\leq 0,05^*$ ,  $0,001^{**}$ ,  $0,0001^{***}$

**Figura 13: Distribución de los grupos en T3**





#### 11.4.7.4. Evolución entre tiempos

Por las razones que se explicaron anteriormente, en este apartado analizaremos los resultados del grupo de TB-F únicamente en los tiempos 1 y 2, tomando con mayor cautela los del T2.

Haciendo una ANOVA de medidas repetidas para ver la estabilidad o variación de los valores por grupos entre tiempos del estudio, se encuentra que no hay diferencias significativas entre la ejecución en cada tiempo para el mismo sujeto dentro de los grupos de TB y de TB-F. Es decir que el rendimiento de estos dos grupos tiende a mantener el mismo nivel de partida y no evoluciona a mejor o a peor con el tiempo (**Tabla 24**).

Por el contrario, se observa que los CS parecen ser susceptibles al efecto aprendizaje ya que las diferencias de sus medias entre T1 y T2 son significativamente diferentes siendo más altas las medias del T2, o sea, que “recuerdan algo del dibujo”. Pero cuando se comparan T2 y T3 para los cuales hay una distancia temporal mayor, las medias no aumentan. Es decir que se llegó a un tope máximo de desempeño (capacidad de aprendizaje o memorización visual) el cual no aumenta o disminuye con el tiempo.

Si se compara la distancia temporal más amplia (T1 vs T3), las diferencias entre las medias vuelven a ser no significativas. Es decir que el desempeño en T3 se sitúa en un lugar intermedio entre el de T1 y el de T2, lo cual se podría asumir como un indicio de olvido leve, reflejando que, en la población normal, el aprendizaje visual tiende a disminuir si no hay entrenamiento, pero sin llegar a descender por debajo de la capacidad inicial de aprendizaje o memorización visual.

En vista de los resultados de todos los análisis de los desempeños de pacientes y familiares con respecto al factor de aprendizaje visual, se podría asumir que estos dos grupos presentan un déficit comparativo con la población normal que les impide aprender o memorizar visualmente de la misma forma.

Cuando se hacen los mismos análisis, pero buscando variaciones en las significancias entre grupos y de un tiempo al siguiente, se encuentra que no hay diferencias significativas entre las significancias par a par de cada tiempo; es decir que el perfil intergrupar o diferencias de las medias entre grupos, fueran estas significativas o no, se mantienen distribuidas de la misma forma de un tiempo a otro (**Tabla 25** y **Figura 14**).

**Tabla 24: Estabilidad de resultados entre tiempos**

Grupo	TB		TB-F		CS	
	F	p	F	p	F	p
T2-T1	1,873	0,074	0,274	0,991	2,716	0,004**
T3-T1	2,144	0,076	-8,773	0,160	2,878	0,059
T3-T2	0,271	0,964	-9,048	0,182	0,161	0,991

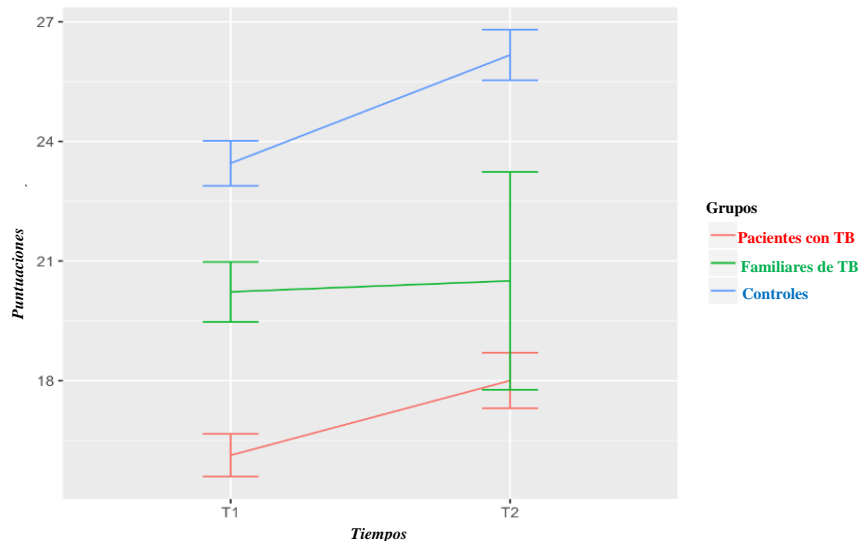
T3: tiempo tres del estudio. TB: Trastorno Bipolar. TB-F: Familiar. CS: Control.  
Códigos de significancia: ≤0,05\*, 0,001\*\*, 0,0001\*\*\*

**Tabla 25: Diferencias de las significancias entre tiempos**

Grupo	T2 vs T1		T3 vs T2		T3 vs T1	
	F	p	F	p	F	p
TB / CS	1.250	0,146	0,457	0,903	1,746	0,243
TB / TB-F	0,609	0,898	-1,059	0,923	-0,680	0,968
TB-F / CS	0,640	0,891	1,517	0,857	2,426	0,681

T3: tiempo tres del estudio. TB: Trastorno Bipolar. TB-F: Familiar. CS: Control.  
Códigos de significancia: ≤0,05\*, 0,001\*\*, 0,0001\*\*\*

**Figura 14: Evolución de los grupos entre T1 y T2**



### 11.5. Discusión

Siguiendo el protocolo de verificación, los resultados del presente estudio apuntan a que la Memoria Visual (de figuras complejas) disfuncional, medida con el test REY, sigue claramente los criterios para ser considerada un marcador endofenotípico útil de vulnerabilidad genética en el TB, ya que se observan y verifican los siguientes indicadores (**Tabla 26**):

Tabla 26: VERIFICACIÓN DE CRITERIOS

Criterio	Indicadores de Verificación	Verificación
<b>1-ASOCIACIÓN</b>	PT<CS	Sí
	PT<CA	No estudiado
<b>2-HEREDABILIDAD</b>	FAM<CS	Sí
	FAM=PT	No en T1, Sí en T2
	PT≤FAM≤CS	Sí
	PTHf<PTnhf	No estudiado
<b>3-ESTABILIDAD</b>	PTne=PTe	No estudiado
	PTe<CS	No estudiado
	T1(PT<CS)=T2(PT<CS)=T3(PT<CS)	Sí
	No hay cambios después controlar el estado eutímico	Sí
<b>4-INDEPENDENCIA</b>	Es independiente de covariables sociodemográficas	Sí
	Es independiente de covariables clínicas	Sí
	Es independiente de otros factores	No estudiado
<b>5-REPLICACIÓN</b>	Con la misma función cognitiva.	Sí
	Con el mismo tipo de casos.	Sí
	Con la misma prueba y con pruebas similares equiparables.	Sí

Las fórmulas hacen referencia al cálculo estadístico, realizado a partir del desempeño o puntuaciones medias de los grupos muestrales en la prueba. CA=Casos, PT=Pacientes, PThf=Pacientes con historia psiquiátrica familiar, PTnhf=Pacientes sin historia psiquiátrica familiar, PTne=Pacientes no estables, PTe=Pacientes estables, FAM=Familiares, CS=Controles sanos.

El criterio de asociación se cumple únicamente a partir del primer indicador ya que existen diferencias significativas en el rendimiento medio del grupo de pacientes comparado con el rendimiento medio de los controles sanos, pero no se comparó al grupo de pacientes con otros tipos de casos.

El criterio de heredabilidad se cumple claramente en dos de los indicadores y medianamente en otro de ellos: se observan diferencias significativas entre el rendimiento medio de los familiares y el de los controles en T1 y T2, además, aunque existen diferencias significativas entre familiares y pacientes en T1 estas desaparecen en T2; también existe el patrón intermedio en el resultado medio de los familiares. No se hicieron comparaciones entre pacientes con o sin antecedentes familiares psiquiátricos.

El criterio de estabilidad también se cumple a partir de dos de los indicadores: se mantuvieron las diferencias entre pacientes y controles en las tres medidas repetidas. Después de controlar el estado de eutimia, como covariable, no cambiaron las diferencias entre pacientes y controles. No se hicieron comparaciones entre pacientes en estado eutímico y no eutímico como subgrupos separados. No se hicieron comparaciones entre el grupo de pacientes eutímicos y el grupo de controles sanos.

El criterio de independencia se verifica a partir de dos de los indicadores: ni el estatus de convivencia, ni el estatus ocupacional influyeron sobre el desempeño; después de controlar sexo y años de educación, no hubo cambios en las diferencias entre las medias de los pacientes y de los controles. En cuanto a las covariables clínicas, ni el

estado eutímico y ninguno de los psicofármacos influyeron sobre el desempeño. Otros factores clínicos como edad de inicio; tipo, número y duración de episodios; tipo, número y dosis de psicofármacos; adherencia al tratamiento, etc., no se tuvieron en cuenta. No se incluyeron en los análisis otros factores reconocidos como potenciadores del déficit en la función cognitiva evaluada.

El criterio de replicación se valida, ya que existen estudios previos con el mismo tipo de casos y la misma prueba que corroboran los hallazgos de este estudio. A continuación, se presentan algunos de ellos ordenados de acuerdo con la lista de criterios.

1) Presencia o no del déficit asociado al diagnóstico:

En concordancia con los presentes hallazgos, el estudio de Romero et al., de 2016, encuentra diferencias significativas en el desempeño cognitivo de las medias de los bipolares comparadas con los de los controles sanos, específicamente en términos de memoria visual, memoria de trabajo, atención, velocidad de procesamiento, entre otras. Igualmente, Santos et al., en su estudio de 2014 concluye que los pacientes bipolares se desempeñan peor que los controles en todos los dominios cognitivos evaluados. En cuanto a este criterio, también nos podríamos apoyar a lo planteado por Xu et al., en su estudio longitudinal naturalístico de 2012 (seis semanas de tratamiento), cuando encuentra que, al comparar entre pacientes con trastorno bipolar tipo I, con trastorno bipolar tipo II y pacientes con depresión unipolar, cuando están en estado depresivo, no hay diferencias entre grupos en la mayoría de las funciones evaluadas. Sin embargo, los pacientes con trastorno bipolar II y los pacientes con depresión unipolar presentan diferencias significativas en su memoria visual, indicando que esta discapacidad es más característica de los trastornos bipolares I y II que de la depresión unipolar.

2) Causa genética:

En este sentido, otros estudios que encuentran diferencias significativas entre el desempeño de los controles sanos y los familiares de bipolares son: Frantom et al. en 2008, Kulkarni et al. en 2010, Maziade et al. en 2011, quienes en general, como en el presente estudio, encuentran diferencias significativas en el recuerdo (a los 3 y 30 minutos) entre familiares y controles.

Los pocos estudios que no encuentran diferencias en la memoria visual entre estos dos grupos, Doyle et al. 2009, Kim et al., 2015, sin embargo mencionan que existe un perfil similar al que nosotros encontramos en cuanto a las puntuaciones de los tres grupos: el desempeño de los familiares es intermedio entre el de los controles y el de los pacientes. Los dos estudios restantes que no hallaron diferencias entre familiares y controles, Nehra et al. (2014), Sobczak et al. (2002) utilizan una prueba diferente para medir la memoria visual (Miskowiak et al 2017).

### 3) Independencia del estado de la enfermedad:

Corroborando estos hallazgos, en el mismo estudio de Xu et al. (2012) mencionado anteriormente, se plantea que los pacientes con trastorno bipolar tipo I, tipo II y pacientes con depresión unipolar en estado depresivo, muestran diversas disfunciones cognitivas y, sin embargo, durante la remisión clínica su desempeño cognitivo mejora, con excepción de los déficits en la velocidad y en la memoria visual, lo cual es un posible rasgo de discapacidad cognitiva en esos dominios.

Toniolo et al. en 2016, en su estudio con pacientes con depresión bipolar (tratamiento doble ciego a 6 meses) encontraron que, de diversas funciones cognitivas (entre ellas la memoria visual) evaluadas antes y después del tratamiento, únicamente hubo diferencias significativas pre y post tratamiento en la fluidez verbal; es decir que la disfunción en la memoria visual se mantuvo a lo largo del tiempo a pesar del tratamiento. En 2010 Langenecker et al., al comparar controles sanos con tres grupos de pacientes bipolares (eutímicos, deprimidos e hipomaníacos/mixtos), encontraron que los controles superaron significativamente, entre otras funciones cognitivas, la memoria visual de los pacientes eutímicos y de los deprimidos.

### 4) Independencia de otros factores:

Uno de los hallazgos de este estudio es la correlación entre los años de educación y los rendimientos en memoria visual. Esto enfatiza la importancia de lo que se denomina reserva cognitiva como variable protectora de estos déficits, hecho que se ha demostrado en otros estudios como el de Anaya et al., 2016 en el que la autora de esta tesis ha sido colaboradora dentro del CIBERSAM Functional Remediation Group. En este estudio multicéntrico realizado en diversos Centros de investigación y hospitales en España se ha encontrado que una alta reserva cognitiva se asocia a un mejor rendimiento cognitivo en la memoria visual.

Otros estudios también han encontrado que los déficits en la MV son independientes de la medicación (Wilder-Willis et al., 2001; Lohr y Caligiuri, 2006). Sin embargo, son pocos los que miden la memoria visual con el test REY y en los que se menciona el tratamiento farmacológico se afirma que no existen diferencias entre los que toman o no el tratamiento, pero no especifican el número, el tipo o la dosis diaria.

## **11.6. Limitaciones del estudio**

En primer lugar, el análisis del Tiempo 3 y las comparaciones entre medidas repetidas del grupo de familiares deberán ser tenidas en cuenta con cautela debido a la disminución del tamaño de la muestra hasta niveles nada representativos en el

seguimiento a cinco años, lo cual podría debilitar la confiabilidad de los resultados longitudinales de este grupo.

En segundo lugar, la influencia de la medicación en la neurocognición es una variable difícil de excluir (Balanzá-Martínez et al., 2010; Dias et al., 2012).

Por consiguiente, para explicar completamente si existen o no efectos adversos de los tratamientos psicofarmacológicos sobre la MV, así como otros factores que no se han podido tener en cuenta aquí o en estudios anteriores, se requerirá un análisis más detallado y muestras más grandes de pacientes, separados en subgrupos (TB tipo I y tipo II), familiares y controles sanos, con estudios longitudinales a más largo plazo y más medidas repetidas, e idealmente con ensayos clínicos de medicamentos aleatorizados que consideren la cognición como un resultado primario (Martínez-Arán y Vieta, 2015).

### **11.7. Conclusiones**

Los pacientes con TB presentan déficits significativos en la MV que permanecen estables a través del tiempo, aún después de controlar variables como el sexo o los años de educación.

El estado clínico y el tratamiento farmacológico no influyen negativamente sobre el desempeño de los pacientes en la prueba.

Los familiares de los pacientes también presentan déficits estables en su memoria visual, ocupando un nivel significativamente intermedio entre el desempeño de los pacientes y el de los controles.

Se puede afirmar que se han verificado la mayoría de los indicadores en cada uno de los criterios y se cumplen los cinco criterios para determinar que el déficit en la MV es un endofenotipo del Trastorno Bipolar.

Por tanto, se puede concluir que, el déficit en la memoria visual es un marcador de rasgo subclínico que podría ser incluido dentro del perfil endofenotípico definitivo del Trastorno Bipolar.

Todo esto a la espera de nuevos estudios, con muestras mayores y más medidas repetidas a lo largo del tiempo, que descarten otras causas que no se han podido tener en cuenta en el presente estudio.

## 12. ESTUDIO 3: Velocidad de Procesamiento de la Información

### **Disfunción en la velocidad de procesamiento de la información como endofenotipo neurocognitivo de pacientes con trastorno bipolar y sus familiares sanos. Evidencias de un estudio longitudinal a cinco años.**

#### 12.1. Resumen

Antecedentes: Pocos estudios se han centrado en los déficits en la Velocidad de Procesamiento de la Información (VPI) como un posible endofenotipo neurocognitivo del Trastorno Bipolar (TB). El objetivo de este estudio longitudinal con familiares fue explorar si la disfunción en la VPI podría ser incluida en el perfil endofenotípico del TB.

Método: Una muestra de 350 sujetos, conformada por 162 pacientes con TB, 65 familiares sanos de primer grado de estos (TB-F) y 123 individuos sanos no relacionados genéticamente (CS), fue evaluada con el subtest “Símbolos” o “Clave de Números” del WAIS (CN) en tres ocasiones durante un periodo de cinco años (T1, T2 y T3). La influencia de la edad sobre el desempeño de los participantes en la prueba, fue controlada con un modelo de regresión lineal sobre las medias de los CS. Las diferencias entre los grupos se evaluaron con un test ANOVA. Para determinar si la VPI es un endofenotipo del Trastorno Bipolar, se siguió una lista de verificación o protocolo propio, a partir de los criterios de selección más utilizados en este campo de investigación.

Resultados: El desempeño medio de los pacientes con TB fue significativamente peor que el de los CS a lo largo de los tres tiempos del estudio ( $p=0,001$ ). Los rendimientos medios de los TB-F en la prueba únicamente se compararon en T1 y T2, mostrando diferencias significativas con los pacientes con TB ( $p\leq 0,013$ ) y sin mostrar diferencias con los CS ( $p\geq 0,132$ ); sin embargo, a pesar de no presentar diferencias con el desempeño de los controles y sí con el de los pacientes, el rendimiento de los TB-F siempre se localizó entre el de los otros dos grupos mostrando un perfil o patrón intermedio. Las variables sociodemográficas no afectaron el desempeño de los CS, sin embargo, a los pacientes con TB les influye significativamente en sus resultados el número de años de estudio ( $p=0,001$ ) y el estatus ocupacional ( $p=0,026$ ); a los TB-F también les influye la educación ( $p=0,001$ ). Ninguna de las variables clínicas ejerce influencias sobre el rendimiento de los pacientes en la prueba.

**Limitaciones:** Se detectó una disminución importante del número de casos de familiares a través del tiempo, por lo cual fue necesario excluir a este grupo de los análisis del T3.

**Conclusiones:** Los pacientes con TB al ser comparados con controles sanos, presentan déficits significativos en la VPI que permanecen estables a través del tiempo aún después de controlar algunas variables influyentes. El estado clínico y el tratamiento farmacológico no influyen negativamente sobre el desempeño de los pacientes en la prueba. Los familiares no presentan déficits significativamente diferenciales en su VPI al ser comparados con los controles, sin embargo, se observa un patrón o perfil intermedio de los resultados de los tres grupos, donde la media del desempeño del grupo de familiares se encuentra por encima de la de los pacientes y por debajo de la de los controles. En general, se cumplen claramente varios de los criterios para identificar a la VPI como un endofenotipo del TB. En lo que respecta a la heredabilidad, aunque su validación es dudosa, existen algunos indicios del cumplimiento de este criterio. En todo caso, dado que se validan totalmente dos de los tres grandes criterios (asociación con la enfermedad y estabilidad) y ya que los rendimientos de los familiares son intermedios, la disfunción en la Velocidad de Procesamiento de la Información puede seguir siendo considerada un endofenotipo cognitivo potencial del TB, a la espera de otros estudios con muestras más amplias de familiares y más medidas repetidas que puedan encontrar indicios más sólidos para corroborar lo planteado aquí.

**Palabras clave:** Velocidad de procesamiento de la información, trastorno bipolar, endofenotipo, perfil endofenotípico, criterios de selección de endofenotipos, cognición, neurocognición, estudio longitudinal, estudio con familiares.

## **12.2. Introducción**

Desde hace ya varios años en el campo de la investigación psiquiátrica, diversos déficits neurocognitivos han sido identificados como características o rasgos de la enfermedad en pacientes con Trastorno Bipolar (TB) (Quraishi y Frangou, 2002; Gottesman y Gould, 2003; Hasler et al., 2006; Robinson et al., 2006; Balanzá-Martínez et al., 2008; Frantom et al., 2008). Cada vez es más habitual que se busque identificar nuevos déficits neurocognitivos como potenciales endofenotipos para el TB (Russo et al., 2014; Hidiroglu et al., 2015; Nenadic et al., 2015; Vierck et al., 2015; Georgiades et al., 2016; McCormack et al., 2016; Romero et al., 2016).

Identificar estos déficits como marcadores estables de la enfermedad se viene considerando como un aspecto de gran importancia clínica, ya que se ha evidenciado que estos déficits contribuyen a un funcionamiento psicosocial pobre y reducen la calidad de vida de los pacientes (Volkert et al., 2016).



Los endofenotipos son características observables, con un origen marcadamente genético y que pueden ser medidos de manera consistente y fiable (Kosger et al., 2015). Para que una medida cognitiva sea identificada como un endofenotipo, debe cumplir los siguientes criterios (Gottesman and Gould, 2003):

- 1) Estar asociada con la enfermedad dentro de un grupo poblacional mayor; es decir que, al comparar al grupo de pacientes con un grupo sano de la misma población se encuentren diferencias significativas entre ambos.
- 2) Ser independiente del estado clínico; es decir que, para poder evaluar esta independencia en el trastorno bipolar, por sus características de cronicidad y tipo de síntomas, el endofenotipo deberá aparecer tanto cuando el paciente presenta síntomas afectivos como cuando no los presenta (lo cual suele comprobarse en estudios transversales donde se compara el rendimiento de pacientes en estado eutímico y controles) o en comparaciones entre pacientes en estado eutímico y pacientes en estado no eutímico, o con diseños de seguimiento longitudinal donde se tiene en cuenta el curso de la enfermedad comparando el desempeño en evaluaciones repetidas a lo largo del tiempo (Vieta, 2014).
- 3) Ser heredable y cosegregar dentro de las familias: en consecuencia, incluir en los estudios, tanto transversales como longitudinales, comparaciones en el rendimiento neurocognitivo entre pacientes y grupos de familiares o entre grupos de familiares y grupos control, es fundamental para identificar este criterio.

Adicionalmente, un endofenotipo debe ser posiblemente replicable en posteriores mediciones.

Los métodos genéticos, fisiológicos, de neuroimagen y neurocognitivos son algunos de los procedimientos que se están utilizando actualmente en la investigación científica para identificar el perfil endofenotípico asociado con el TB (Castañeda y Tirado, 2008; Glahn et al., 2014; Kim et al., 2015).

Los dominios cognitivos más estudiados en el TB suelen ser: las funciones ejecutivas, la memoria verbal, la fluidez verbal, la flexibilidad cognitiva, la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo. Estos se consideran como los candidatos más plausibles para ser considerados endofenotipos de este trastorno (Bora et al., 2009; Kulkarni et al., 2010; Glahn et al., 2014; Hidiröglu et al., 2015; Nenadic et al., 2015; Georgiades et al., 2016; Romero et al., 2016; Volkert et al., 2016).

Según otros estudios, los pacientes con TB presentan además ciertos déficits neurocognitivos estables en el reconocimiento facial (Vierck et al., 2015), la velocidad psicomotora (Volkert et al., 2016), la atención (Chaves et al., 2011), la respuesta inhibitoria y el control de la interferencia (Hidiröglu et al., 2015).

En general, los estudios que han realizado un seguimiento de la función neurocognitiva en pacientes con TB han demostrado que la mayoría de estos déficits cognitivos son constantes y permanentes a lo largo del tiempo (Burdick et al., 2010; Santos et al., 2014).

Más específicamente en cuanto a la velocidad de procesamiento de la información, en el meta-análisis de 2008 de Balanzá-Martínez et al. se menciona que de los cinco estudios que evaluaron pacientes y familiares con el CN, únicamente Antila et al. (2007) encontró que tanto los pacientes como los familiares presentaron peores resultados que los controles, y los pacientes presentaron peores rendimientos que los familiares (Balanzá-Martínez 2008); en el mismo sentido, otros estudios han demostrado que las alteraciones en pruebas neurocognitivas como el Digit Symbol pueden ser indicativas de endofenotipos para el TB (Frantom et al., 2008), además de estar significativamente asociada con un funcionamiento global deteriorado (Burdick et al., 2010).

Existen hallazgos que corroboran que los individuos eutímicos con trastorno bipolar al igual que los no eutímicos, tienen impedimentos en la codificación de dígitos y símbolos; adicionalmente se ha reportado un pobre desempeño en dicha tarea en familiares no afectados de pacientes con trastorno bipolar (Glahn et al., 2010).

En los diversos estudios, cuando se quiere medir la velocidad de procesamiento de la información, se han incluido indistintamente el Digit Symbol y otras modalidades, versiones o pruebas de sustitución equivalentes u otras pruebas que, aunque se basan en tareas ejecutivas diferentes, tienen bases neurocognitivas similares y correlacionan de manera semejante entre pacientes y controles (Lezak et al., 2012); por ejemplo, Sobczak et al. (2002) en su estudio con Triptófano al comparar la velocidad de procesamiento de la información con el test Torre de Londres encuentran diferencias significativas entre familiares de TB y controles.

Al mismo tiempo el Digit Symbol ha sido empleado también para evaluar otras funciones neurocognitivas como el desempeño psicomotor; es el caso de McIntosh et al. en 2005, quienes encuentran que, aunque los pacientes tienen peores rendimientos que sus familiares no afectados, no existen diferencias significativas en la psicomotricidad entre ambos grupos.

El objetivo del presente estudio longitudinal a cinco años, con tres medidas repetidas, que incluye comparaciones con familiares sanos de primer grado y controles, ha sido examinar la probabilidad de incluir a la VPI como un endofenotipo neurocognitivo válido para el TB.

La hipótesis de este estudio es que, si ambos, pacientes con TB, independientemente de su condición clínica, y sus familiares sanos de primer grado, muestran peores rendimientos en la VPI que los de los CS, y estas diferencias permanecen estables en

el tiempo, dicha disfunción puede constituir un endofenotipo neurocognitivo válido para el TB.

### **12.3. Método**

#### **12.3.1. Diseño**

El presente estudio forma parte de una investigación neurocognitiva mayor, en curso, de trastornos mentales graves llevada a cabo por el G24-CIBERSAM / TMAP / UV en Valencia, España. Este estudio descriptivo longitudinal de seguimiento a cinco años, evalúa neurocognitivamente de manera simultánea, en tres momentos investigativos, a pacientes psiquiátricos, sus familiares de primer grado no afectados por la enfermedad y voluntarios sanos no relacionados genéticamente, recolectando además datos clínicos y del funcionamiento psicosocial de los casos (Balanzá-Martínez et al., 2005; Tabarés-Seisdedos et al., 2008; Salazar-Fraile et al., 2009; Selva-Vera et al., 2010).

#### **12.3.2. Participantes**

La muestra de este estudio está compuesta de 350 participantes adultos, incluyendo 162 pacientes con TB, 65 de sus familiares sanos de primer grado (padres, hermanos e hijos; TB-F) y 123 voluntarios sin antecedentes psiquiátricos personales o familiares, que componen el grupo de controles sanos (CS).

Los pacientes con TB y los TB-F fueron reclutados en las unidades de salud mental (USM) de los centros de salud situados en las poblaciones de Foios, Catarroja, Paterna, Gandía, Sagunto, de la provincia de Valencia (España), y en la ciudad de Valencia, en la consulta externa de psiquiatría del Hospital Universitario Doctor Peset y en la USM del centro de salud Miguel Servet perteneciente al Hospital Universitario La Fe.

Los CS son sujetos originarios de las mismas zonas de residencia de donde procedían los pacientes y en la medida de lo posible se equipararon en sexo, edad y años de educación.

Los pacientes con TB fueron diagnosticados y remitidos por psiquiatras experimentados en base a los criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales - DSM más actualizado al momento de la inclusión en el estudio (American Psychiatric Association, 1996; 2000; 2014), quienes

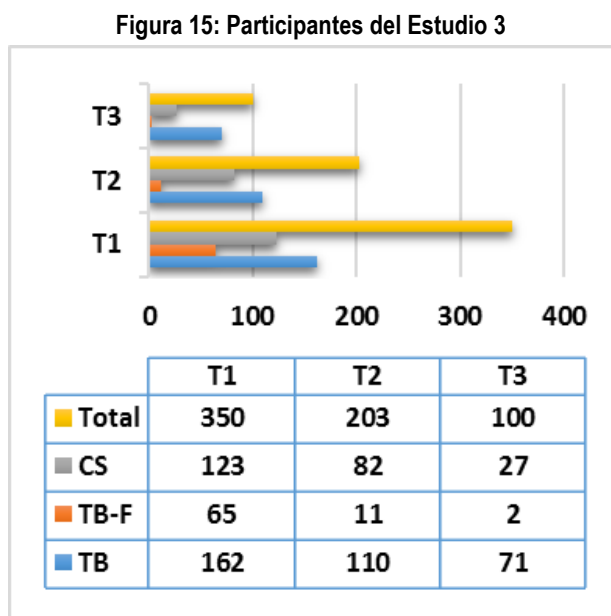
además de comprobar que todos estuviesen clínicamente estables, proporcionaron los datos de la historia clínica pertinentes.

Se aplicaron los siguientes criterios de exclusión para los tres grupos:

Padecer trastorno por consumo y/o abuso de sustancias en los últimos seis meses, o estar bajo la influencia de sustancias tóxicas en el momento de la evaluación; analfabetismo y/o retraso mental grave; haber padecido traumatismo craneal, déficits motores, afecciones neurológicas, deterioro cognitivo compatible con demencia, tratamiento con terapia electro convulsiva (TEC) o cualquier otra condición médica que pudiera obstaculizar el correcto desempeño de las pruebas; a los controles y familiares, se les exigía además no padecer trastorno mental grave; y únicamente para pertenecer al grupo de controles fue requisito que no tuviesen antecedentes psiquiátricos familiares.

Después de explicar el procedimiento del estudio a los participantes, todos firmaron un documento de consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

En T1 se incluyeron 350 casos: 162 pacientes con TB, 65 TB-F y 123 CS. En T2 continuaron en el estudio 203 casos: 110 pacientes con TB, 11 TB-F y 82 CS; y en T3 se mantuvieron 100 casos: 71 pacientes con TB, 2 TB-F y 27 CS (**Figura 15**).



T1, T2 y T3: Momentos del estudio. CS: Controles. TB-F: Familiares de pacientes. TB: Pacientes con Trastorno Bipolar

### 12.3.3. Procedimientos

La recogida de datos se llevó a cabo en tres momentos: La segunda evaluación, o tiempo 2 (T2) tuvo lugar en un lapso de tiempo no inferior a un año y no mayor a dos años, a partir de la primera evaluación (basal) o tiempo 1 (T1), mientras que la tercera evaluación o tiempo 3 (T3) se efectuó en un período no inferior a cinco años contados a partir del T1.

#### 12.3.3.1. Variables Sociodemográficas y Clínicas

Los datos sociodemográficos que se recogieron en cada una de las evaluaciones (T1, T2, T3) fueron: sexo, edad, años de educación (representa el total de años, pero no el tipo de estudios), estatus de convivencia (independencia o autonomía socio-económica: convivencia con su propia familia o solo vs. convivencia con familia de origen o al cuidado de otros) y estatus ocupacional (nivel de actividad: trabaja o estudia vs. no estudia y/o, está en paro, desempleado, jubilado o con pensión de algún tipo).

Con respecto a los pacientes se recogieron los siguientes datos clínicos: estado eutímico y tratamiento psicofarmacológico (clase y tipo de medicamentos psiquiátricos tomados diariamente -"sí" vs. "no" toma el medicamento- pero no se tiene en cuenta la dosis).

Para evaluar el estado clínico del grupo de pacientes a través del curso del estudio, se incluyó en el análisis la variable "estado eutímico" (estado de ánimo normal o fase de normalidad situada entre episodios), basada en las puntuaciones obtenidas a partir de la Escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS) (Young et al., 1978; Colom et al., 2002) y de la Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión (HRSD-17) (Hamilton, 1960; Ramos-Brieva y Cordero-Villafáfila, 1986).

Los pacientes eutímicos puntúan "1" en esta variable cuando la puntuación total en YMRS es menor o igual a 6 y la puntuación total en HRSD-17 es menor o igual a 8. Puntuaciones más altas en una o ambas escalas arrojan una puntuación de "0" en la variable "estado eutímico", lo cual significa que un determinado paciente "no está eutímico".

#### 12.3.3.2. Variable neurocognitiva: Velocidad de Procesamiento

Para medir la VPI, durante el tiempo del estudio se utilizaron dos versiones de un mismo instrumento: la subprueba, "Símbolos" del WAIS-R y la subprueba "Clave de Números" del WAIS-III, (Weschler, 1981; 1997; TEA 1999).

La puntuación directa equivale a la cantidad de símbolos que la persona es capaz de emparejar correctamente con su número correspondiente (1 a 9) sobre una plantilla con el modelo para el emparejamiento en la parte superior y las casillas para rellenar en el resto de la hoja. La tarea se debe realizar en el lapso de 2 minutos. En la versión "Símbolos" la puntuación máxima es de 90 puntos, en la versión "Clave de Números" es de 133 puntos. Esta puntuación directa, siguiendo las tablas de baremos originales de los manuales de ambas versiones, según el grupo de edad al que pertenece el sujeto se transforma en una puntuación típica sobre una escala que va desde el 1 hasta el 19.

### 12.3.4. Identificación del endofenotipo

Para determinar si la disfunción cognitiva en la VPI puede ser considerada como endofenotipo del Trastorno Bipolar se utilizó una lista o protocolo propio (**Tabla 27**) diseñado a partir de algunos de los criterios de selección más utilizados en este campo de investigación.

**Tabla 27: PROTOCOLO DE VERIFICACIÓN DE CRITERIOS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ENDOFENOTIPOS NEUROCOGNITIVOS**

Criterio	Indicadores de Verificación	Verificación
<b>1-ASOCIACIÓN</b> Presencia del déficit asociado al diagnóstico.	Diferencias significativas entre pacientes y controles sanos (PT<CS).	Sí / No
	Diferencias significativas entre pacientes y otros tipos de casos (PT<CA).	Sí / No
<b>2-HEREDABILIDAD</b> Causa genética. Presencia del déficit en familiares.	Diferencias significativas entre familiares y controles (FAM<CS).	Sí / No
	Sin diferencias entre familiares y pacientes (FAM=PT).	Sí / No
	* <b>Perfil o patrón intermedio</b> de los familiares con o sin diferencias significativas entre grupos (PT≤FAM≤CS).	Sí / No
<b>3-ESTABILIDAD</b> Presencia del déficit en cualquier estado o momento evolutivo de la enfermedad.	Diferencias significativas entre pacientes con o sin antecedentes familiares psiquiátricos (PT <sub>nhf</sub> <PT <sub>nhf</sub> ).	Sí / No
	Sin diferencias entre pacientes en crisis o en presencia de sus síntomas y pacientes estables (PT <sub>ne</sub> =PT <sub>te</sub> ).	Sí / No
	Diferencias significativas entre pacientes estables y controles sanos (PT <sub>te</sub> <CS).	Sí / No
	Mantenimiento de las diferencias entre pacientes y controles en medidas repetidas T1(PT<CS)=T2(PT<CS)=T3(PT<CS).	Sí / No
<b>4-INDEPENDENCIA</b> Presencia del déficit sin la influencia de otros factores o covariables.	El control del estado clínico o del curso de la enfermedad como covariable, no produce cambios en las diferencias significativas entre pacientes y controles.	Sí / No
	Es independiente de covariables sociodemográficas como edad, sexo, nivel educativo, estatus ocupacional, estatus de convivencia, etc.	Sí / No
	Es independiente de covariables clínicas como edad de inicio; tipo, número y duración de episodios; tipo, número y dosis de psicofármacos; adherencia al tratamiento, etc.	Sí / No
<b>5-REPLICACIÓN</b> Corroboración de los hallazgos con otros estudios.	Es independiente de otros factores reconocidos como potenciadores del déficit en la función cognitiva evaluada.	Sí / No
	Con la misma función cognitiva.	Sí / No
	Con el mismo tipo de casos.	Sí / No
	Con la misma prueba o pruebas similares equiparables.	Sí / No

El término "diferencias" hace referencia al cálculo estadístico, realizado a partir del desempeño medio en la prueba. CA=Casos, PT=Pacientes, PT<sub>nhf</sub>=Pacientes con historia psiquiátrica familiar, PT<sub>nhf</sub>=Pacientes sin historia psiquiátrica familiar, PT<sub>ne</sub>=Pacientes no estables, PT<sub>te</sub>=Pacientes estables, FAM=Familiares, CS=Controles sanos. \*El "perfil o patrón intermedio" ya ha sido utilizado por otros autores (vg. Frantom et al. 2008)

Cada criterio está acompañado de unos indicadores que hay que tener en cuenta para verificar si se cumple o no dicho criterio. La forma de hacerlo es la siguiente:

- Para determinar que se cumple un criterio se debe verificar al menos uno de sus indicadores.
- Para establecer que el déficit cognitivo es un endofenotipo potencial debe cumplir al menos los tres primeros criterios: asociación, heredabilidad y estabilidad.
- Para considerar que el déficit cognitivo es un endofenotipo definitivo de la enfermedad debe cumplir todos los criterios.

### 12.3.5. Análisis Estadísticos

Para los análisis estadísticos se tuvieron en cuenta las puntuaciones transformadas en típicas a partir de los baremos originales de ambas versiones de la prueba como dominio cognitivo que representa la VPI de cada sujeto.

Se eliminó el efecto de la edad sobre el desempeño de las personas ajustando a cero la tendencia lineal de la puntuación de los controles en el momento basal mediante una regresión de mínimos cuadrados.

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra estimando porcentajes en las variables cualitativas y para las variables cuantitativas se estimó la media, la desviación típica, los valores máximos y los valores mínimos.

Para explorar las diferencias sociodemográficas y cognitivas entre los tres grupos se emplearon ANOVAs. Si el efecto principal era significativo se realizaron comparaciones por pares con un análisis post-hoc mediante la prueba de Tukey. Para las variables categóricas se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis.

Se empleó el análisis de la covarianza (ANCOVA) para controlar la posible influencia de las variables de confusión.

Se fijó el nivel de significación ( $p$ ) en 0,05.

Todos los análisis estadísticos se realizaron en lenguaje R (versión 3.3.1) [R Core Team, 2016].

## 12.4. Resultados

### 12.4.1. Características sociodemográficas de la muestra

En T1 todos los casos incluidos en el estudio: 162 pacientes con TB, 65 TB-F y 123 CS, fueron comparables con respecto a la variable sexo ( $p=0,659$ ), lo cual hace que la muestra sea representativa en este factor.

El resto de variables comunes a los tres grupos, presentaron diferencias significativas ( $p \leq 0,001$ ) (**Tabla 28**).

**Tabla 28: Características sociodemográficas de los grupos en T1**

Variables	TB		TB-F		CS		Total		p	
	N	%	N	%	N	%	N	%		
	162	46%	65	19%	123	35%	350	100%		
<b>Parentesco</b>	Padres		8	12%						
	Hermanos		46	71%						
	Hijos		11	17%						
<b>Sexo</b>	Hombre	63	39%	22	34%	46	37%	131	37%	0,659
	Mujer	99	61%	43	66%	77	63%	219	63%	
<b>Edad</b>	Min.	18,00		18,00		18,00		18,00		0,0001****
	Media	41,50		48,00		43,50		48,00		
	Máx.	65,00		78,00		69,00		78,00		
<b>Años de Educación</b>	Min.	0,00		0,00		8,00		0,00		0,0001****
	Media	13,50		12,00		15,00		13,50		
	Máx.	27,00		24,00		22,00		27,00		
<b>Estatus de convivencia</b>	No	52	32%	11	17%	36	29%	99	28%	0,001***
	Sí	110	68%	54	83%	87	71%	251	72%	
<b>Estatus ocupacional</b>	No	121	75%	19	29%	24	20%	164	47%	0,0001****
	Sí	41	25%	46	71%	99	80%	186	53%	

T1: Tiempo 1 del estudio. TB: Paciente con Trastorno Bipolar. TB-F: Familiar de paciente con Trastorno Bipolar. CS: Control Sano.  
N: tamaño del grupo. %: porcentaje. p es significativa en  $\leq 0,05$ , comparativas para los tres grupos.

Estas diferencias podrían guardar relación con una constelación de factores de funcionamiento psicosocial “inherentes” a la enfermedad del TB que dificultan el encontrar muestras representativas de controles y familiares sanos dispuestos a participar en este tipo de estudios y que a la vez tengan iguales características.



### 12.4.2. Características clínicas de la muestra

De las variables que únicamente se analizan con el grupo de pacientes se encontraron diferencias significativas en todas ellas ( $p \leq 0,003$ ) (**Tabla 29**). Las diferencias en el estado eutímico son lógicas debido al tipo de reclutamiento de los casos de pacientes ya que se buscaba el mayor nivel de estabilidad clínica.

En cuanto al tratamiento psicofarmacológico, las diferencias que se presentan en las proporciones de los pacientes medicados son bastante entendibles ya que es normalmente ético que los profesionales en medicina y psiquiatría busquen reducir al mínimo necesario la pauta farmacológica para prevenir interacciones entre medicamentos y efectos secundarios no deseados, sin embargo, la mayoría de los pacientes están polimedicados, lo cual dificulta hacer análisis estadísticos puros sobre la especificidad de los efectos de cada uno de ellos sobre la cognición.

Tabla 29: Características clínicas de los TB en T1

Variables	TB		p
	N	%	
	162	100%	
<b>Estado Eutímico</b>	No	31 19%	0,0001****
	Sí	131 81%	
<b>Antipsicóticos</b>	No	90 56%	0,001***
	Sí	72 44%	
<b>Antidepresivos</b>	No	119 73%	0,003***
	Sí	43 27%	
<b>Lítio</b>	No	55 34%	0,001***
	Sí	107 66%	
<b>Carbamazepina</b>	No	143 88%	0,001***
	Sí	19 12%	
<b>Benzodiazepinas</b>	No	58 36%	0,001***
	Sí	104 64%	

T1: Tiempo 1 del estudio. TB: Paciente con Trastorno Bipolar.

N: número de casos. %: porcentaje con respecto al total.

p es significativa en  $\leq 0,05$

### 12.4.3. Identificación y cuantificación del rendimiento en la VPI

Para identificar y cuantificar el rendimiento en la velocidad de procesamiento de la información evaluada con el test CN y su perfil de evolución a través de tres evaluaciones seriadas a lo largo de cinco años,

- En primer lugar, se transformaron las puntuaciones directas de las dos versiones del CN en puntuaciones escalares. Este proceso se hace automáticamente al introducir los datos en la base.
- En segundo lugar, con el fin de determinar el nivel de influencia de otros factores (además de la clase de grupo) sobre la VPI, se realizó un análisis de varianza y de covarianza.
- En tercer lugar, con el fin de identificar si existen diferencias en la VPI de los grupos, se procedió a comparar transversalmente sus resultados medios en la prueba.
- En cuarto lugar, para probar la estabilidad del rendimiento se comparó longitudinalmente a cada grupo.
- Y, por último, para determinar la estabilidad del perfil diferencial entre grupos se comparó la evolución de dichas diferencias entre tiempos.

#### 12.4.4. Ajuste por edad

Se observó que los valores del CN de cada grupo, aún después de ser transformados en tablas de baremos correspondientes a grupos de edad, mostraron una tendencia o correlación lineal inversa con la variable edad ( $p=0,001$ ) (**Tabla 30**).

Este fenómeno puede deberse a que los baremos originales de la prueba están estandarizados para poblaciones “normales” y no para poblaciones clínicas, quienes tienen mayor probabilidad de presentar un desempeño deficitario con respecto a la población general, lo cual justifica el ajuste.

**Tabla 30: Significancia estadística entre el rendimiento y la edad**

Modelo	t	p
TB / edad	-10,819	0,001***
TB-F / edad	-6,266	0,001***
CS / edad	-7,910	0,001***

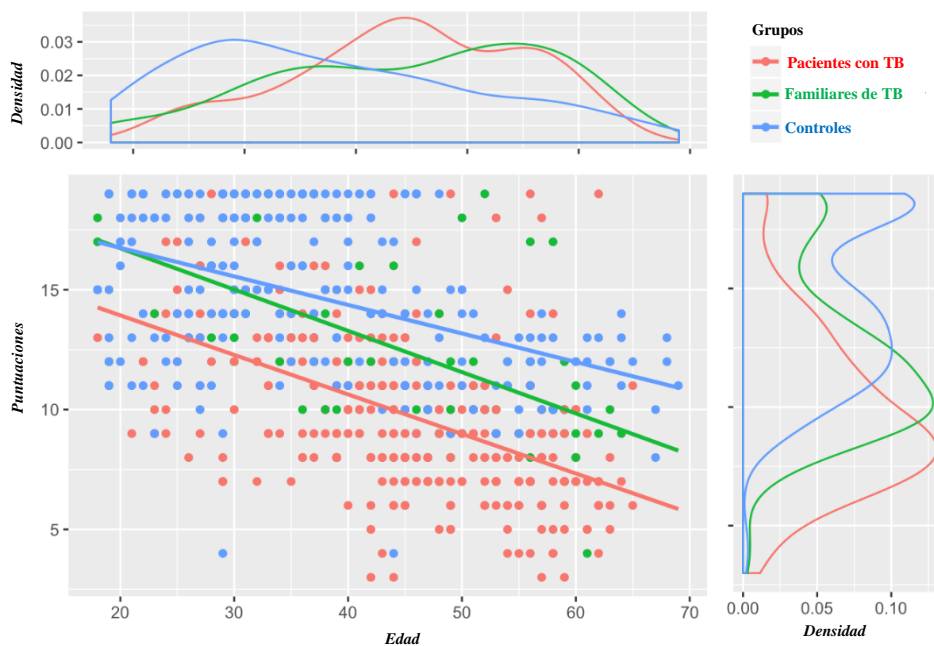
Códigos de significancia:  $\leq 0,05^*$ ,  $0,001^{**}$ ,  $0,0001^{***}$

Esta peculiaridad se puede corroborar más fácilmente en el gráfico de dispersión de los valores obtenidos por los tres grupos (**Figura 16**) sobre la edad de todos los participantes en el T1, donde las líneas de colores representan el ajuste lineal de cada grupo.

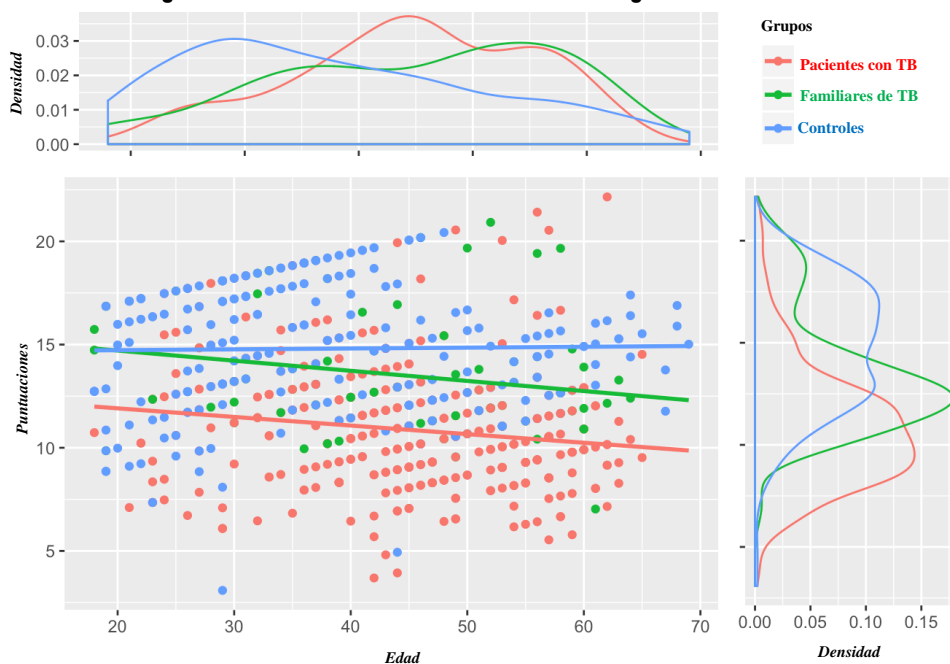
La influencia se eliminó ajustando a cero la tendencia lineal de las puntuaciones de los controles en T1, utilizándolos como referencia mediante un ajuste de regresión de mínimos cuadrados.

En la **Figura 17** se observan los valores corregidos mostrando que, aún a pesar de la corrección el rendimiento de la VPI de los pacientes y familiares sigue mostrando una tendencia al deterioro con la edad.

**Figura 16: Tendencia lineal sobre la edad**



**Figura 17: Tendencia lineal sobre la edad corregida**



### 12.4.5. Análisis de las covariables

Se realizó una prueba ANCOVA en T1 considerando a cada una de las variables sociodemográficas y clínicas como covariables de los valores obtenidos con la prueba, para determinar la influencia de cada una de ellas sobre el rendimiento de la VPI de los grupos.

En todos los análisis se usaron las mismas covariables y factores fijos. Se decidió este abordaje por ser más conservador y porque, con independencia de que existieran o no diferencias entre las parejas contrastadas, la edad, el CI premórbido (representado en esta investigación por los años de estudios) y el sexo, han demostrado ampliamente que ejercen efectos significativos sobre el funcionamiento cognitivo (Filskov y Catanese, 1986; Lezak et al., 2012).

No se incluyeron en el análisis, el parentesco que solo es válida para el grupo de TB-F, ni la edad cuya influencia se eliminó mediante la regresión lineal antes descrita.

Tabla 31: ANCOVA con variables independientes del grupo TB

Variable	F	p
Sexo	0,180	0,672
Años de Educación	28,643	0,0001***
Estatus de convivencia	1,312	0,254
Estatus ocupacional	5,059	0,026*
Estado eutímico	1,247	0,266
Antipsicóticos	0,001	0,981
Antidepresivos	0,312	0,577
Litio	1,120	0,292
Carbamazepina	0,118	0,732
Benzodiazepinas	1,610	0,207

TB: Paciente con Trastorno Bipolar.

Códigos de significancia:  $\leq 0,05^*$ ,  $0,001^{**}$ ,  $0,0001^{***}$

En la **Tabla 31** se puede ver cómo las covariables que ejercen un efecto significativo sobre la VPI de los pacientes son, los años de educación ( $p=0,0001$ ), con peor rendimiento para los que tienen menos estudios, y el estatus ocupacional ( $p=0,026$ ), con menor rendimiento para quienes no tienen ningún nivel de actividad formativa o laboral. El resto de covariables no ejercen ninguna influencia.

En cuanto a los factores que influyen en el rendimiento de familiares (**Tabla 32**), únicamente los años de educación representan diferencias significativas en la ejecución ( $p=0,001$ ).

Ninguna de las variables incluidas ejerce influencia sobre el rendimiento de los controles, (**Tabla 33**).

**Tabla 32: ANCOVA con variables independientes del grupo TB-F**

Variable	F	p
Sexo	0,327	0,569
Años de educación	13,280	0,001***
Estatus de convivencia	2,493	0,119
Estatus ocupacional	0,596	0,443

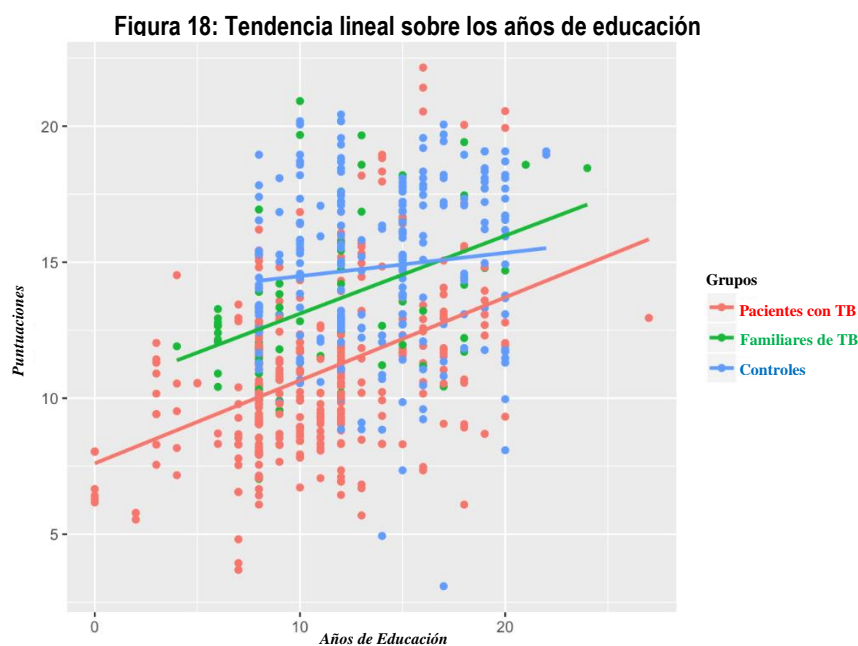
TB-F: Familiar. T1: Tiempo basal.  
Códigos de significancia:  $\leq 0,05^*$ ,  $0,001^{**}$ ,  $0,0001^{***}$

**Tabla 33: ANCOVA con variables independientes del grupo CS**

Variable	F	p
Sexo	0,185	0,668
Años de educación	1,679	0,197
Estatus de convivencia	3,772	0,054
Estatus ocupacional	0,386	0,535

CS: Control. T1: Tiempo basal.  
Códigos de significancia:  $\leq 0,05^*$ ,  $0,001^{**}$ ,  $0,0001^{***}$

Ya que el factor “años de educación” es representativo de la “inteligencia premórbida”, se corroboran aquí hallazgos previos en este sentido, sobre esta variable, como un posible factor protector del deterioro cognitivo en el caso específico de la VPI de los pacientes y sus familiares (**Figura 18**) (Lezak et al., 2012).



### 12.4.6. Análisis comparativo de los rendimientos

Con las puntuaciones medias corregidas por edad, para contrastar las hipótesis se utiliza la prueba a posteriori de Tukey.

#### 12.4.6.1. Análisis en T1

A partir del análisis de las puntuaciones medias en T1 obtenidas por los grupos en el test CN (**Tabla 34**) y las diferencias estadísticas entre estas medias (**Tabla 35**), se puede observar que los pacientes con TB rinden significativamente peor ( $P < 0,05$ ) que sus familiares y los controles sanos.

Las puntuaciones medias del grupo de familiares son similares a las del grupo de controles, presentando diferencias significativas únicamente con los pacientes ( $p = 0,001$ ) (**Tabla 34** y **Tabla 35**).

Estas diferencias de medias entre los pacientes y los otros dos grupos siguen presentes después de controlar la influencia de la covariable educación ( $p = 0,001$ ).

Pero, cuando se controla la influencia de la covariable estatus ocupacional, las diferencias entre pacientes y controles permanecen y sin embargo, las diferencias entre familiares y pacientes desaparecen ( $F = 1,091$  y  $p = 0,246$ ).

Es decir que los familiares, aunque tienden a rendir de forma similar a la población normal, sobre ellos podrían actuar factores externos que afecten su rendimiento en la VPI hasta equipararlo al de los pacientes.

Se observa igualmente que en general existe un perfil o patrón del rendimiento donde las puntuaciones medias de los pacientes están por debajo, las de los familiares son intermedias y las de los controles se encuentra por encima de los otros dos grupos (**Figura 19**).

**Tabla 34: Medias de los grupos en T1**

Grupo	N	Media	Dt
TB	162	10,736	2,851
TB-F	65	13,443	3,014
CS	123	14,203	3,188

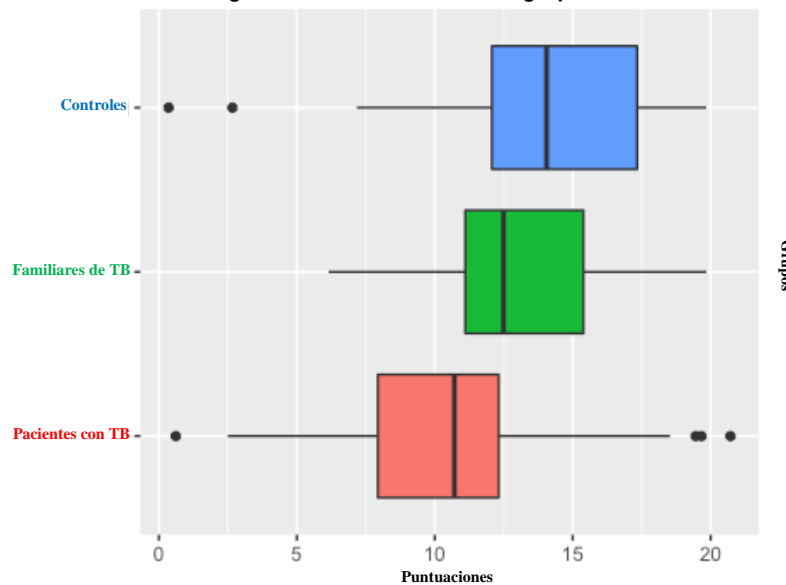
T1: tiempo basal. TB: Trastorno Bipolar. TB-F: Familiar. CS: Control. N: número de casos. Dt: Desviación típica

Tabla 35: Diferencias entre grupos en T1

Grupo	F	p
TB / CS	3,466	0,001***
TB / TB-F	2,707	0,001***
TB-F / CS	0,759	0,226

T1: tiempo basal, TB: Trastorno Bipolar,  
TB-F: Familiar, CS: Control.  
Códigos de significancia:  $\leq 0,05^*$ ,  $0,001^{**}$ ,  $0,0001^{***}$

Figura 19: Distribución de los grupos en T1



#### 12.4.6.2. Análisis en T2

En este momento investigativo se observa una disminución importante de los casos TB-F, pasando de 65 en T1 a 11 en T2.

Esto se debió a que, desafortunadamente, en el estudio general, por motivos ajenos al presente estudio, se decidió eliminar la prueba de CN temporalmente para el grupo de familiares; por tanto, los resultados en T2 deben ser tomados con precaución ya que la N no es lo suficientemente representativa (**Se presentan en amarillo los resultados de los TB-F**).

Nuevamente el grupo bipolar rindió significativamente peor ( $P < 0,05$ ) que sus familiares y que los controles sanos.

En cuanto al rendimiento de los familiares, a pesar de la N tan baja, aún se puede constatar que este grupo sigue rindiendo de manera similar a los controles (**Tabla 37**).

Se sigue conservando el mismo perfil en la distribución del rendimiento medio, donde los pacientes están por debajo, los familiares tienen puntuaciones intermedias y el desempeño de los controles se encuentra por encima del de los otros dos grupos (Tabla 36 y Figura 20).

**Tabla 36: Medias de los grupos en T2**

Grupo	N	Media	Dt
TB	111	11,004	3,344
TB-F	11	13,809	2,770
CS	82	15,737	2,800

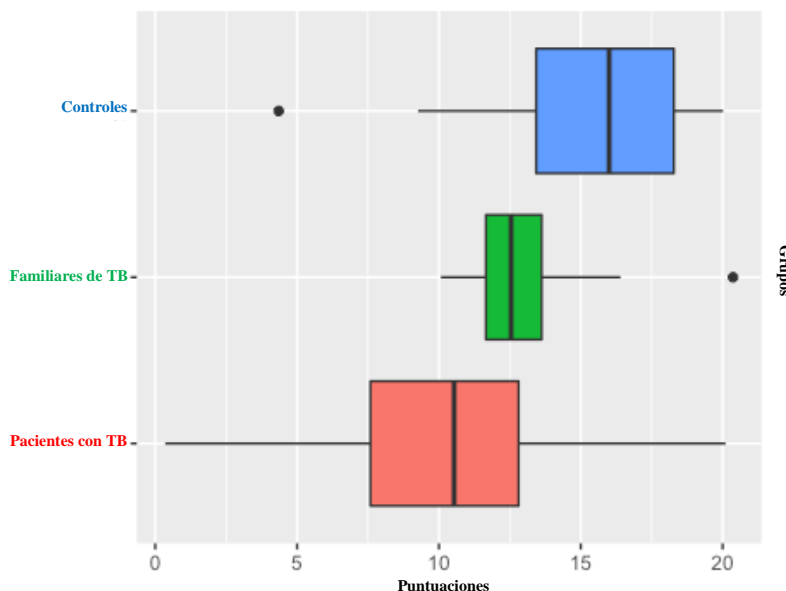
T2: tiempo dos del estudio. TB: Trastorno Bipolar.  
TB-F: Familiar. CS: Control. N: número de casos.  
Dt: Desviación típica

**Tabla 37: Diferencias entre grupos en T2**

Grupo	F	p
TB / CS	4,732	0,001***
TB / TB-F	2,804	0,013**
TB-F / CS	1,928	0,132

T1: tiempo basal, TB: Trastorno Bipolar,  
TB-F: Familiar, CS: Control.  
Códigos de significancia: ≤0,05\*, 0,001\*\*, 0,0001\*\*\*

**Figura 20: Distribución de los grupos en T2**



### 12.4.6.3. Análisis en T3

Aquí también se observa una disminución importante de los casos TB-F, pasando de 11 en T2 a 2 en T3, lo cual hace imposible que los resultados de esos dos casos sean



comparables a los de los casos de los otros dos grupos, por tanto, los resultados de los familiares, aunque aparecen en las tablas y gráficos de este apartado, en los análisis generales son excluidos (**Se presentan en rojo los resultados de los TB-F por tener una N nada representativa**).

En T3, al igual que en T2, las puntuaciones medias de los pacientes con TB siguen siendo menores que las de los CS (**Tabla 38**). Siguen existiendo diferencias significativas entre el rendimiento de los pacientes con TB y el de los CS ( $p=0,001$ ) (**Tabla 39**). El perfil de distribución de las medias se mantiene: los resultados de los pacientes son inferiores a los de los controles (**Figura 21**).

**Tabla 38: Medias de los grupos en T3**

Grupo	N	Media	Dt
TB	71	11,011	2,781
TB-F	2	13,552	0,388
CS	27	14,687	2,270

T3: tiempo tres del estudio. TB: Trastorno Bipolar.

TB-F: Familiar. CS: Control. N: número de casos.

Dt: Desviación típica

**Tabla 39: Diferencias entre grupos en T3**

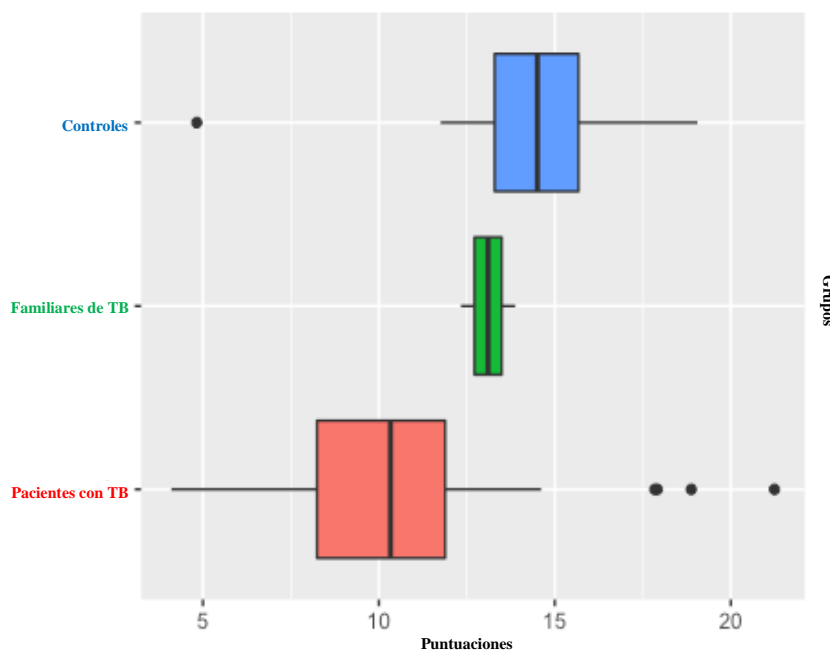
Grupo	F	p
TB / CS	3,676	0,001***
TB / TB-F	2,541	0,375
TB-F / CS	1,135	0,827

T1: tiempo basal, TB: Trastorno Bipolar,

TB-F: Familiar, CS: Control.

Códigos de significancia:  $\leq 0,05^*$ ,  $0,001^{**}$ ,  $0,0001^{***}$

**Figura 21: Distribución de los grupos en T3**



#### 12.4.6.4. Evolución entre tiempos

Por las razones que se explicaron anteriormente, en este apartado analizaremos los resultados del grupo de TB-F únicamente en los tiempos 1 y 2, tomando con mayor cautela los del T2.

Haciendo una ANOVA de medidas repetidas para ver la estabilidad o variación de los valores por grupos entre tiempos del estudio, se encuentra que no hay diferencias significativas entre la ejecución en cada tiempo para el mismo sujeto dentro de los grupos de TB y de TB-F. Es decir que el rendimiento de estos dos grupos tiende a mantener el mismo nivel de partida y no evoluciona a mejor o a peor con el tiempo (Tabla 40).

Por el contrario, se observa que los CS parecen ser susceptibles al efecto entrenamiento ya que las diferencias de sus medias entre T1 y T2 son significativamente diferentes siendo más altas las medias del T2. Sin embargo, cuando se comparan T2 y T3, para los cuales hay una distancia temporal mayor, las medias no se diferencian. Si se compara la distancia temporal más amplia (T1 vs T3), las medias vuelven a ser similares.

Cuando se hacen los mismos análisis, pero buscando variaciones en las significancias entre grupos y de un tiempo al siguiente, se encuentra que no hay diferencias significativas entre las significancias par a par de cada tiempo; es decir que el perfil intergrupar o diferencias de las medias entre grupos, fueran estas significativas o no, se mantienen distribuidas de la misma forma de un tiempo a otro (Tabla 41 y Figura 22).

Tabla 40: Estabilidad de resultados entre tiempos

Grupo	TB		TB-F		CS	
	F	p	F	p	F	p
T2-T1	0,268	0,749	0,365	0,924	1,534	0,001***
T3-T1	0,274	0,797	0,109	0,998	0,484	0,721
T3-T2	0,006	0,999	-0,256	0,993	-1,049	0,248

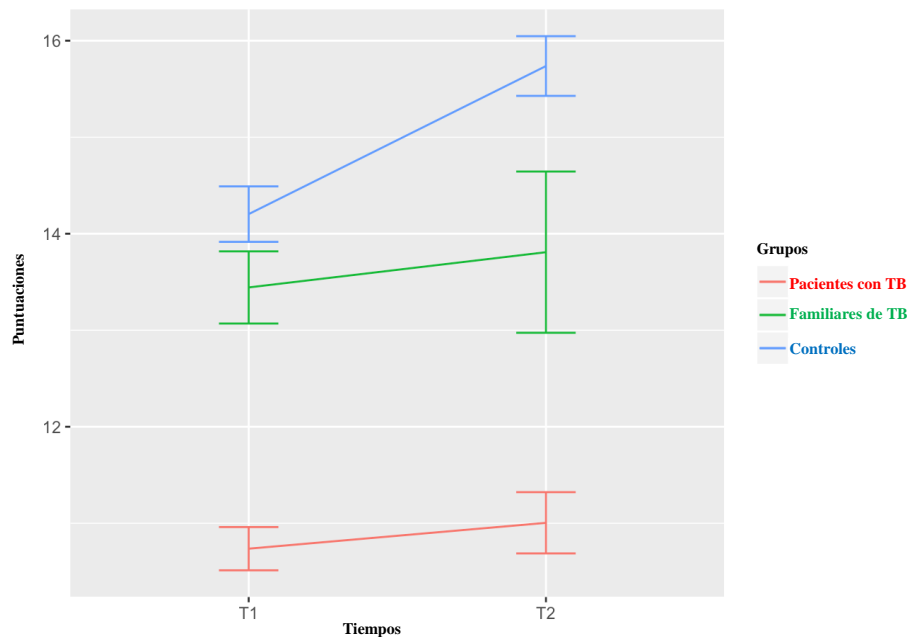
T3: tiempo tres del estudio. TB: Trastorno Bipolar. TB-F: Familiar. CS: Control.  
Códigos de significancia: ≤0,05\*, 0,001\*\*, 0,0001\*\*\*

Tabla 41: Diferencias de las significancias entre tiempos

Grupo	T2 vs T1		T3 vs T2		T3 vs T1	
	F	p	F	p	F	p
TB / CS	0,446	0,919	-1,178	0,093	-1,227	0,094
TB / TB-F	0,215	0,213	0,436	0,951	0,202	0,990
TB-F / CS	0,231	0,910	-1,614	0,531	-1,430	0,634

T3: tiempo tres del estudio. TB: Trastorno Bipolar. TB-F: Familiar. CS: Control.  
Códigos de significancia: ≤0,05\*, 0,001\*\*, 0,0001\*\*\*

Figura 22: Evolución de los grupos entre T1 y T2



## 12.5. Discusión

Siguiendo el protocolo de verificación, los resultados del presente estudio apuntan a que la Velocidad de Procesamiento de la Información disfuncional, medida con el test CN, presenta algunos indicios para ser considerada como un marcador endofenotípico útil de vulnerabilidad genética en el TB, dado que se observan y verifican los siguientes indicadores (**Tabla 42**):

Tabla 42: VERIFICACIÓN DE CRITERIOS

Criterio	Indicadores de Verificación	Verificación
<b>1-ASOCIACIÓN</b>	PT<CS	Sí
	PT<CA	No estudiado
<b>2-HEREDABILIDAD</b>	FAM<CS	No
	FAM=PT	No
	PT≤FAM≤CS	Sí dudoso
	PTHf<PTnhf	No estudiado
<b>3-ESTABILIDAD</b>	PTne=PTe	No estudiado
	PTe<CS	No estudiado
	T1(PT<CS)=T2(PT<CS)=T3(PT<CS)	Sí
	No hay cambios después del control de estado eutímico	Sí
<b>4-INDEPENDENCIA</b>	Es independiente de covariables sociodemográficas	Sí
	Es independiente de covariables clínicas	Sí
	Es independiente de otros factores	No estudiado
<b>5-REPLICACIÓN</b>	Con la misma función cognitiva.	Sí
	Con el mismo tipo de casos.	Sí
	Con la misma prueba y con pruebas similares equiparables.	Sí

Las fórmulas hacen referencia al cálculo estadístico, realizado a partir del desempeño o puntuaciones medias de los grupos muestrales en la prueba. CA=Casos, PT=Pacientes, PTHf=Pacientes con historia psiquiátrica familiar, PTnhf=Pacientes sin historia psiquiátrica familiar, PTne=Pacientes no estables, PTe=Pacientes estables, FAM=Familiares, CS=Controles sanos.

El criterio de asociación se cumple únicamente a partir del primer indicador ya que existen diferencias significativas en el rendimiento medio del grupo de pacientes comparado con el rendimiento medio de los controles sanos, pero no se comparó al grupo de pacientes con otros tipos de casos.

El criterio de heredabilidad no se puede verificar completamente puesto que no existen diferencias significativas entre familiares y controles en T1 y T2 y existen diferencias significativas entre familiares y pacientes en T1 y T2. Sin embargo, cuando se controla el factor estatus ocupacional, que resultó significativamente influyente para el grupo de pacientes, los resultados medios de los familiares se igualan a los de los pacientes. En todo caso, a pesar de este hecho, y aunque existe un patrón intermedio en las puntuaciones de los familiares, dado que en general su desempeño es más parecido al de los controles que al de los pacientes, no podemos validar totalmente el criterio. No se hicieron comparaciones entre pacientes con o sin antecedentes familiares psiquiátricos. En definitiva, aunque no se tengan argumentos de peso para afirmar que la VPI cumple el criterio de heredabilidad, tampoco se puede negar rotundamente, ya que se observan algunos indicios.

El criterio de estabilidad se cumple a partir de la verificación de dos de los indicadores: se mantuvieron las diferencias entre pacientes y controles en las tres medidas repetidas; cuando se controló el estado de eutimia de los pacientes, las diferencias significativas entre las puntuaciones medias de pacientes y controles no variaron. No se hicieron comparaciones entre pacientes en estado eutímico y no eutímico. No se hicieron comparaciones entre pacientes eutímicos y controles sanos.

El criterio de independencia se verifica a partir de dos de los indicadores: después de ser controladas, ni la edad, ni el sexo, ni los años de educación o el estatus de convivencia generaron cambios en las diferencias del desempeño medio entre pacientes, familiares y controles. Al controlar el estatus ocupacional, las puntuaciones medias de pacientes y familiares se igualaron, alejando a estos últimos de los controles. En cuanto a covariables clínicas, ni el estado eutímico, ni el tratamiento farmacológico influyeron sobre el desempeño. Otros factores clínicos como edad de inicio; tipo, número y duración de episodios; tipo, número y dosis de psicofármacos; adherencia al tratamiento, etc., no se tuvieron en cuenta. No se incluyeron en los análisis otros factores reconocidos como potenciadores del déficit en la función cognitiva evaluada.

El criterio de replicación se valida, ya que existen estudios previos con el mismo tipo de casos y la misma prueba que corroboran los hallazgos de este estudio.

A continuación, se presentan algunos de ellos ordenados de acuerdo a la lista de criterios:

### 1) Presencia o no del déficit asociado al diagnóstico:

En un estudio que presenta hallazgos similares se menciona que la velocidad de procesamiento de la información es uno de los factores que ha podido ser identificado como marcador potencial de un fenotipo cognitivo intermedio, apoyando su afirmación en la utilización de la medición combinada de cuatro pruebas: “Trail Making Test”, “Parametric Go/No-Go task”, “WAIS Digit Symbol subtest” y “Stroop Color Word Interference” (Langenecker et al., 2010).

### 2) Causa genética:

En un estudio propio anterior, con una muestra más pequeña (Tabarés-Seisdedos et al., 2003), al explorar los efectos de la historia familiar de trastornos psicóticos en pacientes esquizofrénicos y bipolares, encontramos que los pacientes de ambos grupos con antecedentes psiquiátricos familiares se desempeñaban significativamente peor en la función de procesamiento visomotor y la atención (medidas con el CN) que los que no tenían antecedentes psiquiátricos familiares. Es más, se descubrió que el desempeño deficiente en esta prueba fue el único predictor de pertenecer al grupo de pacientes con antecedentes psiquiátricos familiares.

Otras investigaciones también corroboran esta hipótesis: en un estudio a gran escala sobre el funcionamiento cognitivo en el trastorno bipolar se identifican las disfunciones en la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo y la memoria facial declarativa como candidatas a endofenotipos al encontrar que los familiares no afectados que no utilizaban psicotrópicos, se vieron afectados entre otras, en la tarea del CN, lo cual indica que un desempeño pobre en esta medida está relacionado con un mayor riesgo genético de padecer el trastorno (Glanh et al., 2010).

Retomando una revisión sistemática crítica sobre estudios que involucran a parientes no afectados de primer grado de individuos con trastorno bipolar (Miskowiak et al., 2017), al analizar la velocidad de procesamiento de la información medida con el CN, en 2 de 4 estudios se encontraron déficits en el grupo de familiares (Antila et al., 2007; Daban et al., 2012), en el tercero, a pesar de no encontrarse diferencias significativas entre familiares y controles, las medias presentan el perfil en la distribución de las puntuaciones arriba mencionado (los resultados de los familiares se ubican entre los de los controles y los de los pacientes) (Nehra et al., 2014); únicamente en el de Doyle et al. (2009) se encuentra que los familiares no presentan diferencias con los controles.

En un estudio posterior no incluido en dicha revisión, se encontró que sólo los familiares no afectados emparentados con dos o más pacientes con TB, mostraron una menor velocidad psicomotora medida con el CN, lo que sugiere una posible influencia de la carga genética en este dominio cognitivo (Kosger et al., 2015).

### 3) Independencia del estado de la enfermedad:

En este sentido se encuentran varios estudios que apoyan los presentes hallazgos: aunque evaluados con el test Torre de Londres, Castañeda y Tirado encuentran que, entre varias funciones cognitivas evaluadas en pacientes eutímicos en fase de manía/hipo-manía y depresivos, los pacientes de los tres grupos presentan diferencias significativas con respecto a los controles sanos en la velocidad de procesamiento de la información y la fluidez verbal semántica (Castañeda y Tirado, 2008); individuos con trastorno bipolar presentan déficits consistentes en la velocidad de procesamiento y la atención a través del tiempo, sin importar los cambios significativos en el estado de ánimo (Chaves et al., 2011). Al comparar con el Digit Symbol a pacientes eutímicos, deprimidos y en estado hipomaníacos/mixtos, los primeros tenían un desempeño ligeramente mejor pero no de manera significativa con respecto a los otros dos grupos, sugiriendo que estos déficits pueden ser crónicos del TB y podrían constituirse en un posible fenotipo intermedio de la enfermedad (Ryan et al., 2012). Pacientes bipolares tipo I, tipo II y unipolares tienen deterioro cognitivo similar, tanto durante episodios depresivos agudos como en estados de remisión en la velocidad de procesamiento de la información, por lo cual esta disfunción podría ser considerada como un marcador de rasgo (Xu et al., 2012). Pacientes con depresión bipolar y unipolar en remisión demostraron un desempeño reducido en las tareas que involucran atención (dígitos y prueba de asociación de números y símbolos) en comparación con controles sanos sin diferencias entre ambos grupos de pacientes (Daniel et al., 2013). En otro estudio análogo también se encuentra que las disfunciones cognitivas características de los pacientes con trastorno bipolar (velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, memoria verbal, memoria visual, funciones ejecutivas y atención) son persistentemente estables en el tiempo con excepción del reconocimiento verbal, el cual presenta un deterioro progresivo que no puede ser explicado por variables clínicas, el tratamiento, ni otras variables (Santos et al., 2014).

### 4) Independencia de otros factores:

Otros estudios también han encontrado que los déficits en VPI son independientes de la medicación (Wilder-Willis et al., 2001; Lohr y Caligiuri, 2006).

Finalmente, se puede concluir que se verifican casi todos los criterios, menos el segundo (heredabilidad), el cual es imprescindible para validar completamente el endofenotipo, pero a pesar de esto y de algunas contradicciones en los estudios previos sobre el rendimiento de los familiares, es un hecho que la VPI disfuncional es una característica propia de enfermedades mentales graves como el TB, es más, la reducción de la velocidad de procesamiento de la información, medida con el Digit Symbol en particular, podría ser un factor determinante para otras disfunciones cognitivas del Trastorno Bipolar (Antila et al., 2011).

Por lo tanto, se debería tener en cuenta este factor tan relevante al evaluar cognitivamente a los pacientes y a sus familiares dado que este déficit específico

puede tener un impacto negativo en el rendimiento de otras pruebas neuropsicológicas; más aún si como han afirmado otros investigadores, en la evaluación neurocognitiva de pacientes con TB, al controlar variables como la gravedad, el curso y otras características de la enfermedad, el tratamiento farmacológico, los síntomas afectivos y las variables demográficas relevantes, se observa una alta correlación entre los resultados en la prueba del Digit Symbol con el ajuste social y con el deterioro funcional global a largo plazo, lo cual convierte a esta medida en uno de los mejores predictores del funcionamiento social de los pacientes (Burdick 2010). Además, la utilización del Digit Symbol en la evaluación neurocognitiva ha demostrado ser una forma bastante confiable, para encontrar poblaciones en riesgo, ya que permite diferenciar a la población sana de pacientes eutímicos y de familiares no afectados (Daban et al., 2012).

## 12.6. Limitaciones del estudio

En primer lugar, el análisis del Tiempo 3 y las comparaciones entre medidas repetidas en el grupo de familiares deberán ser consideradas con cautela debido a la disminución de la muestra hasta niveles nada representativos en el seguimiento a cinco años, lo cual podría debilitar la confiabilidad de los resultados longitudinales de este grupo.

En segundo lugar, la influencia de la medicación en la neurocognición es una variable difícil de excluir (Balanzá-Martínez et al., 2010; Dias et al., 2012).

Por consiguiente, para explicar mejor los efectos de algunas variables sociodemográficas y la inteligencia premórbida sobre la VPI, así como otros factores que no se han podido tener en cuenta aquí o en estudios anteriores, se requerirá de un análisis más detallado y muestras mayores de pacientes, separados en subgrupos (tipo de TB, estado clínico, tipo y dosis de tratamiento farmacológico, con o sin antecedentes psiquiátricos familiares, etc.), muestras también mayores de familiares, separadas por parentesco, y, que los casos control estén pareados a partir de un mayor número de variables comunes; también sería imprescindible que se siga haciendo un seguimiento a más largo plazo y con más medidas repetidas e, idealmente, con la inclusión de ensayos clínicos de medicamentos aleatorizados que consideren la cognición como un resultado primario (Martínez-Arán y Vieta, 2015).

## 12.7. Conclusiones

Los pacientes con TB, al ser comparados con controles sanos, presentan déficits significativos en la VPI que permanecen estables a través del tiempo, aún después de controlar algunas variables influyentes.

El estado clínico y el tratamiento farmacológico no influyen negativamente sobre el desempeño de los pacientes en la prueba.

Inicialmente, los familiares no presentan déficits significativamente diferenciales en su VPI al ser comparados con los controles, sin embargo, cuando se controlan el estatus ocupacional, sus puntuaciones medias tienden a igualarse a las de los pacientes. En todo caso, se observa un patrón o perfil intermedio de los resultados de los tres grupos, donde la media del desempeño del grupo de familiares se encuentra por encima de la de los pacientes y por debajo de la de los controles. En lo que respecta a la heredabilidad, aunque su validación es dudosa, existen indicios de este indicador del criterio.

En general, se cumplen claramente varios de los criterios para identificar a la VPI como un endofenotipo del TB. Dado que se validan totalmente dos de los tres grandes criterios (asociación con la enfermedad y estabilidad) y ya que los rendimientos de los familiares son intermedios, la disfunción en la Velocidad de Procesamiento de la Información puede seguir siendo considerada un endofenotipo cognitivo potencial del TB, a la espera de otros estudios con muestras más amplias de familiares y más medidas repetidas para poder asegurar con mayor contundencia o descartar definitivamente a los déficits en la Velocidad de Procesamiento de la Información como un endofenotipo válido para el Trastorno Bipolar.



# **DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GENERALES**



### 13. PLANTEAMIENTO GENERAL DE LA DISCUSIÓN

La evaluación neuropsicológica es un complejo proceso que además de servir para identificar disfunciones cerebrales, es muy útil para diagnosticar sus problemas asociados, pronosticar su curso, planificar el procedimiento terapéutico a seguir, implementar las diversas estrategias terapéuticas o de rehabilitación y evaluar los resultados de dichas intervenciones.

La presencia de alteraciones cognitivas en muchos de los pacientes con TB, hasta hace algún tiempo había encauzado el estudio de esta enfermedad psiquiátrica desde modelos del deterioro progresivo, fundamentalmente en relación con el efecto neurotóxico de los episodios repetidos. Sin embargo, gracias a la inclusión cada vez más frecuente de la neuropsicología en la investigación psiquiátrica, esta hipótesis gradualmente ha ido modificándose hacia un enfoque endofenotípico de las alteraciones cognitivo / funcionales del trastorno, en el cual se reconoce a la disfunción cognitiva como un rasgo subclínico, a la vez que se le utiliza como factor predictor de la evolución de la enfermedad.

La presente discusión, utiliza como guion un protocolo propio de verificación para lograr el objetivo específico y común a los tres estudios, el cuál es: cuantificar y comparar, transversal y longitudinalmente, el rendimiento cognitivo de pacientes con trastorno bipolar y el de sus familiares de primer grado de consanguinidad no afectados por el trastorno, en cada una de las tres funciones evaluadas, con respecto al rendimiento medio de controles sanos no relacionados genéticamente con ellos, controlando el efecto de algunos factores que pudieran resultar influyentes sobre el funcionamiento cognitivo, con el fin de identificar si existen criterios suficientes para esclarecer si su déficit representa o no un endofenotipo válido del trastorno bipolar.

En esencia, el presente trabajo intenta cumplir con uno de los objetivos clásicos de la Neuropsicología: identificar las disfunciones neurocognitivas, que en este caso subyacen al Trastorno Bipolar, pero desde un acercamiento más actualizado y novedoso como es la perspectiva endofenotípica.



## 14. VERIFICACIÓN DE CRITERIOS

### 14.1. Primer criterio: Asociación

Hace referencia a la presencia del déficit asociado al diagnóstico.

Para verificar si se cumple o no este criterio se tuvo en cuenta el primer indicador: que el desempeño de los pacientes fuera disfuncional en comparación con el de los controles sanos, los cuales representan estadísticamente a la población normal.

El segundo indicador, diferencias entre pacientes y otros tipos de casos, no se utilizó en ninguno de los tres estudios.

Como se puede observar en la **Tabla 43**, este criterio se cumple, con uno de dos indicadores, en las tres funciones cognitivas evaluadas.

**Tabla 43: CRITERIO DE ASOCIACIÓN - RESUMEN**

INDICADOR	Disf. en la VMM	Disf. en la MV	Disf. en la VPI
PT<CS	SÍ	SÍ	SÍ
PT<CA	No se estudió	No se estudió	No se estudió

Disf.=Disfunción. VMM=Velocidad Motora Manual. MV=Memoria Visual. VPI=Velocidad de Procesamiento de la Información. CA=Casos, PT=Pacientes, CS=Controles sanos.

### 14.2. Segundo criterio: Heredabilidad

Hace referencia a la posible causa genética o presencia del déficit en familiares no afectados por la enfermedad.

Para verificar este criterio, inicialmente se comparó el rendimiento medio de los familiares con respecto al rendimiento medio de los controles, determinando así si existía o no disfunción en los familiares.

En segundo lugar, para determinar a cuál de los otros dos grupos se asemejaba más, se comparó la media del grupo familiares con la del grupo de pacientes.

Por último, se hizo una comparativa general de los tres grupos, para constatar si existía un perfil o patrón intermedio del desempeño del grupo de los familiares, con o sin diferencias significativas.

No se estudió si había diferencias entre pacientes con o sin antecedentes psiquiátricos familiares.

Como se observa en la **Tabla 44**, este criterio se cumple en las tres funciones cognitivas evaluadas, aunque con mayor peso en la disfunción de la MV y menor peso en la VPI.

**Tabla 44: CRITERIO DE HEREDABILIDAD - RESUMEN**

INDICADOR	Disf. en la VMM	Disf. en la MV	Disf. en la VPI
FAM<CS	NO	SÍ	NO
FAM=PT	SÍ en T2 y T3	SÍ en T2	NO
PT≤FAM≤CS	SÍ	SÍ	SÍ
PT <sub>hf</sub> <PT <sub>nhf</sub>	No se estudió	No se estudió	No se estudió

Disf.=Disfunción. VMM=Velocidad Motora Manual. MV=Memoria Visual. VPI=Velocidad de Procesamiento de la Información. PT=Pacientes, PThf=Pacientes con historia psiquiátrica familiar, PTnhf=Pacientes sin historia psiquiátrica familiar, FAM=Familiares, CS=Controles sanos.

### 14.3. Tercer criterio: Estabilidad

Este criterio hace referencia a la independencia del déficit, del estado clínico o el curso de la enfermedad. Es decir, que la disfunción se manifieste independientemente de si la enfermedad está activa o no. Para verificar este criterio, se tuvieron en cuenta, principalmente dos factores:

#### 1) El estado eutímico:

Un déficit es estable cuando los pacientes en estado eutímico, comparados con los controles, muestran diferencias significativas en las medias de su desempeño, y/o cuando los pacientes eutímicos y los pacientes no eutímicos muestran desempeños medios similares en sus puntuaciones medias.

En el primer estudio se hizo la comparativa entre pacientes eutímicos y controles. En los otros dos el estado de eutimia se controló como covariable.

Según la literatura cognitiva existen contradicciones sobre presencia o no de diversas alteraciones cognitivas medidas con los mismos tests durante las fases de remisión o estabilidad de los pacientes con TB:

- Déficit en el test de fluidez verbal: Coffman et al., 1990; Docherty et al., 1996; Atrey-Vaydya et al., 1998; Balanzá, 2005.
- Sin déficit en el test de fluidez verbal: Hawkins et al., 1997; Krabbendam et al., 2000.

- Déficit en la memoria verbal: Atre-Vaydya et al., 1998; Krabbendam et al., 2000; Dickerson et al., 2004; Balanzá, 2005.
- Sin déficit en la memoria verbal: Coffman et al., 1990; Jones et al., 1994.
- Déficit en el Trail Making B: Jones et al., 1994; Hawkins et al., 1997; Balanzá, 2005.
- Sin déficit en el Trail Making A: Hawkins et al., 1997; Balanzá, 2005.
- Déficit en el Digit Symbol: Asarnow y McCrimmon, 1981; Hawkins et al., 1997; Krabbendam et al., 2000; Balanzá, 2005.
- Sin déficit en el Digit Symbol: Jones et al. 1994.
- Déficit en el test de Stroop: Krabbendam et al., 2000; Jones et al., 1994.
- Sin déficit en el Stroop: Balanzá, 2005.
- Déficit en el WCST: Coffman et al., 1990; Tam et al., 1998; Balanzá, 2005.
- Déficit en el FTT: Hobart et al., 1999; Mojtabai et al., 2000.

Estas diferencias son explicables, posiblemente, por la ausencia de control sobre algunos factores externos influyentes sobre la ejecución de las pruebas (Balanzá, 2005):

- Factores clínicos o terapéuticos relacionados con la fase subaguda de la manía después del alta.
- Diferencias en la cantidad de síntomas positivos o negativos.
- Pacientes con diferentes dosis de psicofármacos.
- Diferencias en la intensidad psicopatológica o cantidad de síntomas psicóticos.

Es posible que en el TB ciertas funciones cognitivas precisen de un tiempo de estabilidad clínica para su normalización a pesar de que el paciente se encuentre estable o esté recuperándose de una fase maníaca, lo cual justificaría la presencia de varias alteraciones cognitivas en la fase de eutimia que podrían llegar a confundirse con un rasgo subclínico.

## 2) Tres medidas repetidas a lo largo de cinco años:

El déficit cognitivo es estable cuando el rendimiento medio de los pacientes se mantiene sin variaciones de un tiempo a otro del estudio y las diferencias entre las medias de su desempeño, con respecto a las medias de los controles, siguen siendo iguales; es decir, que la probabilidad de que los pacientes tengan un déficit estable en las tres evaluaciones es un indicador de la cronicidad del déficit.

En la literatura, en la mayoría de los tests administrados repetidamente en estudios longitudinales, los rendimientos cognitivos del grupo de pacientes con TB se mantienen estables (Balanzá, 2005).

Como se observa en la **Tabla 45**, en los tres estudios las diferencias significativas entre pacientes y controles se mantienen invariables a través de los tres momentos. Ya que en las tres funciones cognitivas evaluadas se cumple además otro de los indicadores, se valida de manera segura este criterio en las tres disfunciones.

**Tabla 45: CRITERIO DE ESTABILIDAD - RESUMEN**

INDICADOR	Disf. en la VMM	Disf. en la MV	Disf. en la VPI
PTne=PTe	No se estudió	No se estudió	No se estudió
PTe<CS	SÍ	No se estudió	No se estudió
T1(PT<CS)=T2(PT<CS)=T3(PT<CS)	SÍ	SÍ	SÍ
Sin cambios después de controlar eutimia o tiempo	No se estudió	SÍ	SÍ

Disf.=Disfunción. VMM=Velocidad Motora Manual. MV=Memoria Visual. VPI=Velocidad de Procesamiento de la Información.  
PT=Pacientes, PTne=Pacientes no estables, PTe=Pacientes estables, CS=Controles sanos.

#### 14.4. Cuarto criterio: Independencia

Este criterio se refiere a que es necesario descartar la influencia de otros factores, además del diagnóstico, sobre el déficit cognitivo, evitando hacer aseveraciones falsas sobre signos presentes de origen diferente que no pudieran ser clasificados como rasgos subclínicos.

En los tres estudios para esclarecer este criterio se controlaron algunos de los factores tradicionalmente incluidos en este tipo de estudio. Sociodemográficos: edad, sexo, nivel educativo, estatus ocupacional y estatus de convivencia. Clínicos: estado de eutimia y tratamiento psicofarmacológico.

La valoración de la contribución de los psicofármacos a la presencia de déficit cognitivos en el TB supone un verdadero reto para los clínicos e investigadores por varios motivos:

Primero, resulta difícil separar los efectos cognitivos debidos a la medicación de la influencia que ejercen la edad, la cronicidad, los trastornos comórbidos o la sintomatología. Segundo, un gran porcentaje de los pacientes suele estar polimedicado (Kupfer et al., 2002), lo que complica enormemente separar los efectos cognitivos individuales de cada fármaco. Si la politerapia es la norma en el TB, esta situación se acentúa durante las hospitalizaciones en que suelen utilizarse dosis altas de estabilizadores del humor, benzodiacepinas, antipsicóticos y en caso necesario, antiparkinsonianos. Tercero, por razones éticas no es posible mantener a los pacientes sin medicación.

Pero ya que tanto la dosis como el hecho de recibir o no tratamiento con un psicofármaco específico puede influir sobre el funcionamiento cognitivo en general (Balanzá-Martínez et al., 2010; Dias et al., 2012), este se incluyó como covariable.



En dos de los estudios de la tesis se observa que no hay influencia de la medicación sobre el desempeño en las pruebas. Sin embargo, la VMM sí se ve afectada negativamente por algunos psicofármacos.

En cuanto al efecto que tienen otros factores sobre los déficits estudiados, si bien es difícil extraer conclusiones debido al tamaño de las muestras, se comprobó que la mayoría de ellos no producen diferencias efectos sobre el desempeño en las pruebas.

Como se puede ver en la **Tabla 46**, en los tres estudios se encontraron algunos factores que generaban diferencias significativas o tenían un mayor nivel de influencia, pero al ser controlados, en todas las comparativas entre grupos se mantuvieron los mismos resultados.

**Tabla 46: CRITERIO DE INDEPENDENCIA - RESUMEN**

INDICADOR	Disf. en la VMM	Disf. en la MV	Disf. en la VPI
Independencia de covariables sociodemográficas	-Edad -Sexo	-Edad -Sexo -Educación	-Edad -Educación -Ocupación
Independencia de covariables clínicas	Carbamazepina Diazepam	Ninguna	Ninguna
Ind. de otros factores	No se estudió	No se estudió	No se estudió

Disf.=Disfunción. VMM=Velocidad Motora Manual. MV=Memoria Visual.  
VPI=Velocidad de Procesamiento de la Información

#### 14.5. Quinto criterio: Replicación

Este criterio ya ha sido ampliamente desarrollado por medio de citas y referencias en las discusiones de los estudios 2 y 3, por tanto, para no repetir, se expone únicamente para el estudio 1.

Los resultados sobre la potencialidad de la disfunción en la **Velocidad Motora Manual** como endofenotipo cognitivo del TB se corrobora con los siguientes hallazgos previos:

##### 1) Presencia o no del déficit asociado al diagnóstico:

En la depresión unipolar y bipolar, y más severamente en el último tipo, se encuentran resultados de habilidades anormales en los movimientos gruesos (Sasayama et al., 2012).

Deveney et al., (2012b) describe una activación significativamente reducida de la corteza cingulada anterior (ACC) y del núcleo accumbens derecho durante tareas de inhibición motora al comparar voluntarios sanos y pacientes con TB.

##### 2) Causa genética:

Aunque son pocos los estudios con familiares que han evaluado la función motora en el TB, adicionalmente a que el desempeño motor es el dominio neurocognitivo menos estudiado en estos pacientes (Balanzá-Martínez et al., 2008), encontramos unos

pocos resultados, aunque los mismos son contradictorios (McDonough-Ryan et al., 2002):

- Los pacientes con TB y sus familiares sanos poseen un déficit en el dominio motor (incluyendo FTT, Grooved pegboard y Fuerza de Presión) mientras que sus familiares muestran un desempeño intermedio (Frantom et al., 2008).
- Se encuentra un desempeño normal en el FTT de pacientes con TB eutímicos con historia de psicosis y en sus familiares de primer grado no afectados (Kim et al., 2015).
- Los pacientes jóvenes con TB, eutímicos, así como sus familiares sanos de primer grado, muestran una disfunción similar en el patrón de activación del estriado durante las tareas de inhibición de la respuesta motora, en comparación con controles jóvenes sanos (Deveney et al., 2012a).

### 3) Independencia del estado de la enfermedad:

La lentitud motora es característica del TB aún durante la fase eutímica, lo cual sugiere que esta representa un déficit de rasgo (Goswami et al., 2006).

Comparados con los controles sanos, los pacientes eutímicos con TB presentan un procesamiento motor más lento y un déficit en las habilidades motoras (Wilder-Willis et al., 2001).

Los pacientes eutímicos presentan una menor fuerza de presión y menos mantenimiento del escalado en la velocidad manual (Lohr y Caligiuri, 2006).

Cuando se comparó a controles sanos con pacientes en fase eutímica y pacientes en fase maníaca, se evidenció que ambos presentaban un cambio deficiente del ritmo motor (FTT ritmo), con independencia de la velocidad a la que se presentaba el estímulo (sincronía versus continuidad) o la condición (dedo índice versus pulgares alternos) (Bolbecker et al., 2011).

En cuanto a la aproximación longitudinal para comprobar el criterio endofenotípico de la independencia del estado clínico en TB se encuentra lo siguiente:

En estudios de seguimiento longitudinal a corto plazo (por ejemplo., 1-2 años) (Arts et al., 2011; Salazar-Fraile et al., 2009), se encuentra que la VMM media de los pacientes con TB mantiene diferencias significativamente inferiores a la de los controles sanos a través del tiempo.

De acuerdo con revisiones y metaanálisis recientes (Lim et al., 2013; Samamé et al., 2014; Cardoso et al., 2015), la mayoría de los estudios de seguimiento a más largo

plazo (por ejemplo, 3-10 años) no han examinado las funciones motoras en pacientes con TB (Torrent et al., 2012; Mora et al 2013).

Hasta donde sabemos, el presente es el primer estudio longitudinal con familiares que estudia la VMM medida con el FTT.

#### 4) Independencia de otros factores:

En este estudio se encontró que únicamente las carbamazepinas y las benzodiazepinas (diazepam), ejercieron un efecto negativo sobre la velocidad motora manual.

No obstante, las benzodiazepinas podrían haberse prescrito a pacientes particularmente difíciles de tratar, por lo que podrían estar más ansiosos y, por lo tanto, podrían rendir peor que sus homólogos no ansiosos. Estos resultados coinciden con los encontrados en estudios previos (Kocsis et al., 1993; Wingo et al.; Atagün et al., 2013).

En relación con el efecto de la medicación sobre los déficits en la VMM, algunos estudios han encontrado que en general estos déficits son independientes de la medicación (Wilder-Willis et al., 2001; Lohr y Caligiuri, 2006).

Los efectos secundarios de las BZD (fármacos utilizados ampliamente en estos pacientes) sobre la cognición están bien documentados:

- El uso a corto plazo de las BZD está asociado particularmente con la atención reducida, la amnesia anterógrada y la lentitud psicomotora, mientras que su tratamiento a largo plazo puede desembocar en deterioros cognitivos persistentes (Stewart, 2005).
- Evidencia preliminar sugiere que la retirada de BZD puede mejorar el rendimiento cognitivo entre los pacientes con TB o con esquizofrenia (Baandrup et al., en prensa).

Sobre la carbamazepina, la lentitud psicomotora específica causada por esta, no está tan bien establecida como lo está para el litio (Kocsis et al., 1993; Wingo et al., 2009; Dias et al., 2012; Atagün et al., 2013) o el valproato (Loring y Meador 2004; Atagün et al., 2013).

La mayoría de los estudios con carbamazepina muestran un claro efecto de este medicamento sobre la velocidad motora, sin embargo, no se pudo encontrar estudios que incluyesen el TB, sólo se hallaron estudios en individuos con epilepsia o con sujetos sanos (Dias et al., 2012; Balanzá-Martínez et al., 2010). Meador et al. (1999; 2001) demostraron que existen alteraciones en individuos sanos en la memoria, la atención y la velocidad psicomotora evaluada con el FTT.

- Algunos estudios revelaron un peor desempeño en diferentes pruebas cognitivas bajo los efectos de la carbamazepina en comparación con anticonvulsivantes más recientes (gabapentina, lamotrigina) que no mostraron este efecto en el FFT (Meador, 1999; 2001).
- Read et al. (1998) no observaron este deterioro en el rendimiento psicomotor de los pacientes adultos con epilepsia bajo el tratamiento con carbamazepina.
- Larkin et al. (1992) solo detectaron la disminución del rendimiento en el FTT en las fases agudas del TB.
- MacPhee et al. (1986) no observaron ningún efecto en el FTT después de administrar una única dosis de carbamazepina en los individuos sanos y pacientes epilépticos.
- En estudios con pacientes bipolares, Joffe et al., (1988), no encontraron efectos cognitivos negativos en pacientes tratados con monoterapia de carbamazepina o litio en comparación con controles libres de medicación.

Lo único que resta por decir sobre el criterio de replicación es que:

- 1) Existen muy pocos estudios que investiguen las tres disfunciones incluidas en esta tesis (precisamente ese fue el motivo para estudiarlas).
- 2) Existen algunas investigaciones anteriores que al estudiar las mismas funciones cognitivas con las mismas pruebas o con otras coinciden con los resultados presentados en esta tesis, aunque otras no lo hacen.

Como se puede ver en la **Tabla 47** en la literatura se pudo encontrar algunos pocos estudios similares que apoyan los resultados de los tres estudios, por tanto este criterio sí se cumple pero no de manera contundente, quedando a la espera de futuras investigaciones los corroboren.

**Tabla 47: CRITERIO DE REPLICACIÓN - RESUMEN**

INDICADOR	Disf. en la VMM	Disf. en la MV	Disf. en la VPI
Se corroboran resultados con la misma función	SÍ	SÍ	SÍ
Se corroboran resultados con la misma prueba	SÍ	SÍ	SÍ

Disf.=Disfunción. VMM=Velocidad Motora Manual. MV=Memoria Visual.  
VPI=Velocidad de Procesamiento de la Información.

## 15. IDENTIFICACIÓN FINAL DE LOS ENDOFENOTIPOS

De acuerdo con todo lo anteriormente expuesto y como se resume en la **Tabla 48**, se puede concluir:

**Tabla 48: IDENTIFICACIÓN FINAL DE LOS ENDOFENOTIPOS**

	Dudoso	Potencial	Válido
1. Disfunción en la VMM		X	
2. Déficit en la MV			X
3. Disfunción en la VPI	X		

VMM=Velocidad Motora Manual. MV=Memoria Visual.  
VPI=Velocidad de Procesamiento de la Información.

### 15.1. Velocidad Motora Manual: ENDOFENOTIPO POTENCIAL

La disfunción en la Velocidad Motora Manual cumple la mayoría de los criterios para identificar endofenotipos, por tanto, sin afirmarlo categóricamente, se puede considerar que representa un marcador de rasgo subclínico y por tanto es un endofenotipo neurocognitivo potencial del Trastorno Bipolar.

Ya que la disfunción en la VMM en enfermedades mentales graves como el TB parece ser un elemento relevante del pronóstico y por ser este déficit específico un factor de alto impacto negativo en el rendimiento de otras pruebas neuropsicológicas como la atención, la velocidad de procesamiento, la concentración y la memoria (Wilder-Willis et al., 2001), se hace necesaria la realización de un examen más minucioso de esta función cognitiva tanto para hacer una aseveración definitiva sobre la inclusión o no de la VMM dentro del perfil endofenotípico definitivo del TB, como para seguir estudiando el funcionamiento cognitivo general de los pacientes con trastornos mentales graves.

En los nuevos estudios será necesario profundizar más en el efecto negativo que sobre la velocidad motora manual tienen ciertos psicofármacos como las carbamazepinas y las benzodiazepinas.

### 15.2. Memoria Visual: ENDOFENOTIPO VÁLIDO

Los déficits en la Memoria Visual de los pacientes con TB, de forma estable en el tiempo e independientes de la clínica y el tratamiento psicofarmacológico, dada su

relación con el nivel de funcionamiento y la ocupación laboral, les ponen en el punto de mira de las nuevas estrategias de intervención y rehabilitación cognitiva (Elgamal et al., 2007; Anaya et al 2012).

En este estudio se encuentran déficits en la Memoria Visual presentes tanto en los pacientes con TB como en sus familiares sanos, cumpliendo así el criterio de heredabilidad; igualmente se cumplen la mayoría de los indicadores de los otros criterios por lo cual se puede afirmar que el déficit en la MV representa un marcador de rasgo subclínico de la enfermedad, y por tanto es un endofenotipo neurocognitivo válido del TB.

Sin embargo, ya que estos hallazgos no pueden ser corroborados totalmente por estudios previos, ya que, como se mencionó anteriormente, son pocos los que miden la memoria visual en pacientes con TB y TB-F y menos aun los que utilizan la misma prueba, serían necesarios estudios con similares hallazgos al presente, para que los déficits en la MV puedan ser incluidos dentro del perfil endofenotípico definitivo del Trastorno Bipolar.

### **15.3. Velocidad de Procesamiento: ENDOFENOTIPO DUDOSO**

Por las características psicométricas del test CN, es posible que sus resultados no sean tan robustos como los de otras pruebas cognitivas para determinar un endofenotipo ya que con él es más difícil encontrar diferencias significativas entre los grupos si las muestras no son muy amplias. Sin embargo, es una prueba que resulta de gran interés por su facilidad y rapidez de aplicación, de hecho, forma parte de la mayoría de las baterías neuropsicológicas breves diseñadas para la evaluación neuropsicológica de los trastornos mentales graves, como la SCIP (Purdon et al., 2005) o la B-CATS (Hurford et al., 2011).

Más importante aún, es una prueba que ha demostrado ser especialmente susceptible al agravamiento de la enfermedad, tanto en fases agudas como en fases tardías, cuando el paciente ha sufrido ya muchos episodios maníacos y depresivos (Lee et al., 2012).

La utilización del CN en la evaluación neurocognitiva ha demostrado ser una forma bastante confiable para encontrar poblaciones en riesgo ya que permite diferenciar a la población sana de pacientes eutímicos y de familiares no afectados. (Daban et al., 2012). Es más, se ha observado una alta correlación entre los resultados en la prueba CN con el ajuste social y con el deterioro funcional global a largo plazo, lo cual convierte a esta medida en uno de los mejores predictores del funcionamiento social de los pacientes (Burdick 2010).

Y aunque es difícil que un solo test sea capaz de englobar y valorar adecuadamente la disfunción en la Velocidad de Procesamiento, la cual no está localizada en una sola

región, sino que es más bien el resultado de la integración de la información a lo largo de distintas regiones cerebrales (Hansell et al., 2005), no está de más intentar evaluarla, ya que la reducción de la velocidad de procesamiento de la información, medida con el Digit Symbol en particular, podría ser un factor determinante para la existencia de otras disfunciones cognitivas del Trastorno Bipolar (Antila et al., 2011).

Por todo lo dicho, a pesar de los resultados en el grupo de familiares en el presente estudio, y de algunas contradicciones que se encuentran en estudios anteriores sobre el rendimiento de este grupo, es un hecho que la VPI disfuncional, aún de manera dudosa, cumple algunos de los criterios para ser considerada un endofenotipo.





## 16. CONCLUSIONES FINALES

Aunque como en la esquizofrenia, se puede ratificar que en el TB la disfunción neurocognitiva es una de sus características centrales, aún faltan muchos más estudios para establecer cuáles de éstos déficit son totalmente independientes de otras variables y pueden incluirse en un perfil endofenotípico definitivo.

Los presentes resultados son coherentes con resultados de estudios anteriores, pero, más importante aún, son afines a la propia observación de muchos pacientes con TB que presentan quejas subjetivas sobre su enlentecimiento motor y sus capacidades para memorizar y concentrarse, incluso cuando están asintomáticos (Martínez-Arán et al., 2000).

La presencia de las alteraciones neurocognitivas y su identificación como endofenotipos o no en pacientes con TB, tiene una serie de implicaciones en varios niveles:

- Nosológico: como uno de los criterios dentro de la clasificación diagnóstica del TB.
- Terapéutico: como criterio de apoyo para la búsqueda e implementación de estrategias terapéuticas, de adherencia al tratamiento, de recuperación y de mejora de la calidad de vida de los pacientes.
- Pronóstico: como indicador de la adaptación y el funcionamiento psicosocial.
- Etiopatogénico: como herramienta para identificar o establecer la presencia o no, y su implicación en el nivel de deterioro, de otros de los síntomas propios de la enfermedad y su grado de asociación a los déficits cognitivos.

Desde el punto de vista médico-asistencial, es necesario que se reconozcan los déficits cognitivos que son propios del Trastorno Bipolar, dándoles la importancia que se merecen para poder identificarlos como factores que pueden estar contribuyendo a empeorar el funcionamiento general de los pacientes, al tiempo que se buscan estrategias para evitar su aparición, empeoramiento o para disminuir sus efectos adversos (MacQueen y Young, 2003).

Aunque no esté establecido cuáles dominios cognitivos son más susceptibles de mejora, su identificación como endofenotipo supondría que el tratamiento de los pacientes con Trastorno Bipolar no se limitase a la administración de fármacos para el control de los síntomas afectivos y/o cognitivos, sino a otras intervenciones

psicosociales o rehabilitadoras que faciliten la estabilidad o recuperación funcional integral de los pacientes (Colom y Vieta, 2004; González-Pinto et al., 2004).

Ya que la mayoría de los clínicos no consideran la disfunción cognitiva como la dimensión más importante a la hora de hacer pronósticos de pacientes con Trastorno Bipolar, es de especial importancia informarles y formarles sobre sus implicaciones, especialmente sobre su aparición en pacientes jóvenes, de modo que comprendan la necesidad de identificar tempranamente los déficits cognitivos si se pretende implementar estrategias preventivas o rehabilitadoras para cambiar su curso o detener el deterioro.

El reconocer la existencia de estos déficits implica la necesidad de buscar nuevas herramientas y estrategias terapéuticas de rehabilitación cognitiva que supondrían una mejora del pronóstico de estos pacientes, lo cual a la larga redundaría en una mejor adaptación social y mayor acceso a diversos ámbitos de los cuales se les ha venido excluyendo debido a sus características de funcionamiento.

## 17. LIMITACIONES GENERALES

Los presentes resultados deben ser considerados en el contexto de algunas limitaciones:

En primer lugar, en el primer estudio solo fueron incluidos individuos diestros.

En segundo lugar, se ha tenido dificultad para incluir y mantener un número equiparable y representativo de casos a lo largo de los tres tiempos del estudio, lo cual podría limitar la generalización de los resultados. Las pérdidas son uno de los principales problemas en la mayoría de trabajos cognitivos longitudinales (Rund, 1998; Kurtz, 2005). Desde el comienzo el número de familiares fue el más limitado. Especialmente en T3 en dos de los estudios el grupo disminuyó a un nivel tal fue necesario excluirlo de los análisis.

En tercer lugar, la mayoría de las características sociodemográficas de los controles, diferían significativamente de las de los otros dos grupos.

En cuarto lugar, el diseño de los estudios estuvo condicionado por el hecho de que la muestra inicial procedía de un estudio neurocognitivo mayor, iniciado 15 años atrás, con variaciones en el tipo de datos recolectados para cada caso. Esto propició que, al intentar primar el número de casos sobre el número de datos comunes, la cantidad de información compartida por todos los casos incluidos tuviera que ser reducida a una mínima expresión, dejando fuera del análisis factores que podrían haber resultado más esclarecedores que los que se tuvieron en cuenta en el análisis de las covariables.

Por todo esto, los resultados obtenidos deben ser considerados únicamente como provisionales a la espera de ser replicados en futuros estudios.



## 18. APORTACIONES Y VENTAJAS DE LA PRESENTE TESIS

Hasta el momento de la realización de la presente tesis, es la única que recoge a la vez, pero de manera independiente, tres de las funciones neurocognitivas menos estudiadas del Trastorno Bipolar:

- Velocidad Motora Manual
- Memoria Visual
- Velocidad de Procesamiento de la Información

Con un diseño transversal de tres grupos: pacientes con TB, Familiares de Pacientes y Controles sanos

Y con un diseño longitudinal a lo largo de cinco años, con tres medidas repetidas y evaluando y comparando a los tres grupos.

Pacientes, familiares y controles provenían de las mismas zonas geográficas, lo cual aumenta la representatividad de la muestra.

Al ser un trabajo naturalístico, el tratamiento psicofarmacológico de los pacientes no se controló experimentalmente, de modo que recibían diversos medicamentos a dosis variables, a criterio de los psiquiatras responsables, lo cual es más representativo la atención en la práctica clínica diaria.

Los rendimientos neurocognitivos se controlaron con algunas de las variables más tradicionalmente utilizadas en este tipo de estudios: edad, sexo, educación e inteligencia premórbida (Filskov y Catanese, 1986).

Tras el análisis de los resultados y la constatación de que las disfunciones cognitivas encontradas presentan indicios importantes que las convierten en endofenotipos potenciales del TB, se propone que las futuras investigaciones en este campo tengan en cuenta que, además de los criterios que ya se vienen utilizando para identificar endofenotipos, es necesario aumentarlos agregando a los análisis otros aspectos que hasta ahora no siempre han sido tenidos en cuenta y que no deberían ser pasados por alto:

- Para evitar posibles interpretaciones erróneas sobre lo que realmente se está midiendo, debería utilizarse una misma prueba para medir cada función cognitiva o, en el caso de tener resultados en diferentes tests, estos deberían ser equiparables de la manera más válida y confiable posible.

- Tendría que hacerse un mayor número de medidas repetidas, con lapsos de tiempo intermedios, no tan cercanos que generen un efecto entrenamiento o aprendizaje, pero no tan distantes que ocasionen una gran disminución del número muestral.
- Siempre que fuera posible, se deberían incluir los tres grupos, subdivididos en: grupos de pacientes con TB I y II, grupos de pacientes eutímicos y no eutímicos, grupos de familiares separados por parentesco y, tanto los casos de controles como los de familiares deberían estar pareados con los pacientes de la manera estadísticamente más representativa.
- Sin dejar de lado las variables tradicionalmente incluidas en estudios de la cognición humana como la edad, el sexo, la educación o el CI, se debería incluir además, de forma detallada, el mayor número posible de factores sociodemográficos, psicosociales, clínicos y biológicos, para descartar cualquier otra posible influencia, positiva o negativa sobre la función evaluada, diferente al factor biológico/genético en sí mismo.
- Para evaluar el impacto de la gravedad del TB sobre el funcionamiento cognitivo, se deberían tener en cuenta el número, la polaridad y la duración de los episodios; el número y la duración de las hospitalizaciones; la duración y la edad de inicio de la enfermedad; y los tiempos de los estados de eutimia.
- Del tratamiento farmacológico habitual, junto a los psicofármacos, se deberían incluir otros tipos de medicamentos teniendo en cuenta, además, el tiempo que el paciente lleva utilizándolo, el motivo, la clase y la dosis. Este factor también se debería recoger en los otros dos grupos.
- Para establecer el nivel de iatrogenia de los fármacos, se deberían realizar ensayos clínicos aleatorizados que incluyan todos los factores antes mencionados y que, a la vez, consideren la cognición como un resultado primario (Martínez-Arán y Vieta, 2015).
- Además, sería interesante tener en cuenta otros factores de riesgo como las comorbilidades con otras enfermedades o condiciones médicas y otros factores biológicos que podrían influir sobre el rendimiento cognitivo.

Estos elementos y otros no mencionados, aunque parezcan demasiados, en su mayoría son simples datos que se pueden recoger fácilmente a partir de un cuestionario y, dada la preexistente complejidad del estudio de la cognición humana, su exclusión podría representar resultados limitados que resultarían insuficientes a la hora de explicar los hallazgos en este campo.

Si se continúa por el camino de la investigación hacia el establecimiento de un perfil endofenotípico cognitivo definitivo del trastorno bipolar, una vez establecido, sería

mucho más fácil desarrollar programas de rehabilitación cognitiva adaptadas a este tipo de pacientes y a sus familiares en el caso de presentar los mismos déficits.

Desde el punto de vista longitudinal, una de las preguntas más importantes en la que podrían centrarse los futuros estudios sería, ¿cuál es el momento evolutivo en el que pueden debutar esos déficits cognitivos? De manera específica, interesaría averiguar si la disfunción se presenta desde el inicio de la enfermedad o incluso en etapas premórbidas, de esta manera los programas de intervención tendrían mayor margen para hacer tareas de prevención.

En el mismo sentido, las futuras investigaciones deberían potenciar el estudio de la cognición social del TB para facilitar la creación de programas más integrales que incluyan estas áreas como factores protectores del deterioro general de los pacientes, contribuyendo, a la vez a mejorar su calidad de vida.

Con respecto a los déficits presentes en los pacientes, pero que son descartados por no cumplir con los criterios para ser seleccionados como endofenotipos, nuevos estudios, incluyendo otros factores dentro de los análisis, ayudarían a resolver algunas preguntas acerca de su origen y evolución. Pero aún es mucho más importante saber de qué forma deben ser tratados para poder eliminarlos o controlarlos.

Por último, pero no menos importante, en esta tesis se presenta una propuesta de protocolo para la identificación y selección de endofenotipos (**Tabla 4**) que podría resultar de utilidad en futuras investigaciones en este campo.





## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



- American Psychiatric Association. (1952). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)*. Washington: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III)*. Third edition. Washington: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1996). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV)*. Cuarta edición. Barcelona: Masson.
- American Psychiatric Association. (2000). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-R)*. Cuarta edición revisada. Barcelona: Masson.
- American Psychiatric Association. (2014). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM 5)*. Quinta edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Anaya C, Martínez-Aran A, Ayuso-Mateos JL, Wykes T, Vieta E, Scott J. (2012). A systematic review of cognitive remediation for schizo-affective and affective disorders. *Journal of Affective Disorders*, 142(1), 13-21.
- Anaya C, Torrent C, Caballero FF, Vieta E, Bonnín C, Ayuso-Materos JL, CIBERSAM Functional Remediation Group. (2016). Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 133: 386-398.
- Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. (2003). Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *Journal of Affective Disorders*, 73: 133-46.
- Antila M, Tuulio-Henriksson A, Kieseppä T, Eerola M, Partonen T, Lönnqvist. (2007). Cognitive functioning in patients with familial bipolar I disorder and their unaffected relatives. *Psychological Medicine*, 37, 679-687.
- Antila M, Kieseppä T, Partonen T, Lönnqvist J, Tuulio-Henriksson A. (2011). The Effect of Processing Speed on Cognitive Functioning in Patients with Familial Bipolar I Disorder and Their Unaffected Relatives. *Psychopathology*, 44: 40-45.
- Arts B, Jabben N, Krabbendam L, Van Os J. (2008). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*, Jun - 38(6): 771-785.
- Arts B, Jabben N, Krabbendam L, Van Os J. (2011). A 2-year naturalistic study on cognitive functioning in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123: 190-205.

- Asarnow RF y MacCrimmon DJ. (1981). Span of apprehension deficits during the postpsychotic stages of schizophrenia. A replication and extension. *Archives of General Psychiatry*, Sep, 38(9): 1006-10011.
- Atagün MI, Balaban OD, Lordoglu DY, Evren EC. (2013). Lithium and valproate may affect motor and sensory speed in patients with bipolar disorder. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 23(4): 305-314.
- Atre-Vaidya N, Taylor MA, Seidenberg M, Reed R, Perrine A, Glick-Oberwise F. (1998). Cognitive deficits, psychopathology, and psychosocial functioning in bipolar mood disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, Jul, 11(3): 120-126.
- Baandrup L, Fagerlund B, Glenthøj B. (2017). Neurocognitive performance, subjective well-being, and psychosocial functioning after benzodiazepine withdrawal in patients with schizophrenia or bipolar disorder: a randomized clinical trial of add-on melatonin versus placebo. In press: Jul 11, 2016. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, Mar - 267(2): 163-171
- Baddeley A. (1986). *Working Memory*. Oxford: Clarendon Press.
- Balanzá V. (2005). *Estudio Longitudinal de la Función Neurocognitiva en Pacientes Bipolares Tipo I y Esquizofrénicos*. Valencia: Universitat de Valencia.
- Balanzá-Martínez V, Tabarés-Seisdedos R, Selva-Vera G, Martínez-Arán A, Torrent C, Salazar-Fraile J, Leal-Cercós C, Vieta E, Gómez-Beneyto M. (2005). Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 74(2): 113-9.
- Balanzá-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martínez-Arán A, Sánchez-Moreno J, Salazar-Fraile J, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. (2008). Neurocognitive endophenotypes (Endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32: 1426-1438.
- Balanzá-Martínez V, Selva G, Martínez-Arán A, Prickaerts J, Salazar J, González-Pinto A, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. (2010). Neurocognition in bipolar disorders - A closer look at comorbidities and medications. *European Journal of Pharmacology*, 626: 87-96.
- Balanzá-Martínez V, Selva G, Salazar J, Correa P, Martínez-Arán A, Torrent C, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. (2011). Suitable cognitive endophenotypes from a family and prospective study of schizophrenia and bipolar disorder. *International Clinical Psychopharmacology*, Volume 26, e62-e63.

- Balanzá-Martínez V, Tabarés-Seisdedos R. (2015). The prevalence of bipolar disorders in the general population: a growing trending topic? *Revista Brasileira de Psiquiatria*, Apr-Jun, 37(2): 91-2.
- Beaumont JG. (2004). Clinical neuropsychology in rehabilitation. En *Physical Management in Neurological Rehabilitation (Second Edition)*. Pages 461–468.
- Best JR. (2010). Effects of physical activity on children's executive function: contributions of experimental research on aerobic exercise. *Developmental Review*, 30: 331-351.
- Bolbecker AR, Hongc SL, Kenta JS, Forsythb JK, Klaunigb MJ, Lazarb EK, O'Donnella BF, Hetrick WP. (2011). Paced finger-tapping abnormalities in bipolar disorder indicate timing dysfunction. *International Journal of Bipolar Disorders*, 13: 99-110.
- Bonnin C, González-Pinto A, + CIBERSAM Functional Remediation Group: Alegría A, + Correa P, + Vega P. (2014). Verbal memory as a mediator in the relationship between subthreshold depressive symptoms and functional outcome in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorder*. Mayo, 160: 50-4.
- Bora E, Yucel M, Pantelis Ch. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*, 113: 1-20.
- Bortolato B, Miskowiak KW, Köhler CA, Vieta E, Carvalho AF. (2015). Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, December 17, 11: 3111-31125.
- Braff D y Tamminga C. (2017). Endophenotypes, Epigenetics, Polygenicity and More: Irv Gottesman's Dynamic Legacy. *Schizophrenia Bulletin*, vol. 43 no. 1, 10-16.
- Bryan J y Luszcz MA. (2001). Adult age differences in self-ordered pointing task performance: contributions from working memory, executive function and speed of information processing. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, Oct, 23(5): 608-619.
- Burdick KE, Goldberg JF, Harrow M. (2010). Neurocognitive dysfunction and psychosocial outcome in patients with bipolar I disorder at 15-year follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. Dec, 122(6): 499-506.
- Calautti C, Jones PS, Guincestre JY, Naccarato M, Sharma N, Day DJ, Carpenter TA, Warburton EA, Baron JC. (2010). The neural substrates of impaired finger tapping regularity after stroke. *Neuroimage*, 50(1): 1-6.

- Cardoso T, Bauer IE, Meyer TD, Kapczinski F, Soares JC. (2015). Neuroprogression and Cognitive Functioning in Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Current Psychiatry Reports*, Sep. 17 (9): 75-.
- Castañeda-Franco M y Tirado-Durán E. (2008). Deficiencias mnésicas, ejecutivas y atencionales como endofenotipos neurocognitivos en el trastorno bipolar: una revisión. *Salud Mental*, 31, 145-150.
- Castellanos X y Tannock R. (2002). Neuroscience of attention-deficit / hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience*, August 3, 617-628.
- Cepeda NJ, Blackwell KA, Munakata Y. (2013). Speed isn't everything: complex processing speed measures mask individual differences and developmental changes in executive control. *Developmental Science*, Mar, 16(2): 269-286.
- Cerella, J. (1985). Information processing rates in the elderly. *Psychological Bulletin*, Jul, 98(1): 67-83.
- Chaves OC, Lombardo LE, Bearden CE, Woolsey MD, Martínez DM, Barrett JA, Miller AL, Velligan DI, Glahn DC. (2011). Association of clinical symptoms and neurocognitive performance in bipolar disorder: a longitudinal study. *Bipolar Disorder*, Feb, 13(1): 118-123.
- Coffman JA, Bornstein RA, Olson SC, Schwarzkopf SB, Nasrallah HA. (1990). Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, Jun 1;27(11): 1188-1196.
- Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Garcia-Garcia M, Reinares M, Torrent C, Salamero M. (2002). Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la Escala de Young. *Medicina Clínica (Barc)*, 119 (10): 366-371.
- Colom F, Vieta E. (2004). Improving the outcome of bipolar disorder through non-pharmacological strategies: the role of psychoeducation. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, Oct, 26 Suppl 3: 47-50.
- Core Team, R. (2016). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R. Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria (<https://www.R-project.org/>).

- Correa-Ghisays P, Balanzá-Martínez V, Selva-Vera G, Vila-Francés J, Soria-Olivas E, Vivas-Lalinde J, San Martín J, Borrás AM, Ayesa-Arriola R, Sanchez-Moreno J, Sánchez-Ortí J, Crespo-Facorro B, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. (2017). Manual motor speed dysfunction as a neurocognitive endophenotype in euthymic bipolar disorder patients and their healthy relatives. Evidence from a 5-year follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, June, Volume 215, Pages 156-162.
- Costa JM. (1995). *Trastornos Cognitivos en Psicopatología*. Barcelona: J.R. Prous Editores.
- Cullum M. (1998). Neuropsychological Assessment of Adults. En *Neuroscience and Biobehavioral Psychology. Comprehensive Clinical Psychology*. Volume 4. Pages 303–347.
- Daban C, Mathieu F, Raust A, Cochet B, Scott J, Etain B, Leboyer M, Bellivier F. (2012). Is processing speed a valid cognitive endophenotype for bipolar disorder? *Journal of Affective Disorders*, Jun, 139(1): 98-101.
- Daniel BD, Montali A, Gerra ML, Innamorati M, Girardi P, Pompili M, Amore M. (2013). Cognitive impairment and its associations with the path of illness in affective disorders: a comparison between patients with bipolar and unipolar depression in remission. *Journal of Psychiatric Practice*, Jul, 19(4): 275-87.
- DelBello CM, Adler MA, Cerullo DE, Fleck SM, Strakowski M. (2009). Bipolar Disorder. En *Encyclopedia of Neuroscience*. Pages 201–207.
- Depp CA, Mausbach BT, Harmell AL, Savla GN, Bowie CR, Harvey PD, Patterson TL. (2012). Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. *International Journal of Bipolar Disorders*, 14(3): 217-26.
- Deveney CM, Connolly ME, Jenkins SE, Kim P, Fromm SJ, Brotman MA, Pine DS, Leibenluft E. (2012). Striatal dysfunction during failed motor inhibition in children at risk for bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 38: 127-133.
- Deveney CM, Connolly ME, Jenkins SE, Kim P, Fromm SJ, Pine DS, Leibenluft E. (2012). Neural recruitment during failed motor inhibition differentiates youths with bipolar disorder and severe mood dysregulation. *Biological Psychology*, 89: 148-155.
- Diamond A. (2002). A model system for studying the role of dopamine in prefrontal cortex during early development in humans. En Johnson y Munakata, Gilmore (Eds.), *Brain Development and Cognition* (pp. 466-503.) Blackwell Publishers.

- Dias VV, Balanzá-Martínez V, Soeiro-de-Souza MG, Moreno RA, Figueira ML, Machado-Vieira R, Vieta E. (2012). Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 126(5): 315-331.
- Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings CR, Origoni AE, Cole S, Yolken RH. (2004). Association between cognitive functioning and employment status of persons with bipolar disorder. *Psychiatric Services*, 55(1): 54-58.
- Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. (2007). Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 64(5): 532-542.
- Docherty NM, Keith AH, Ralph EH, Donald MQ, Jaak R, William HS. (1996). Working memory, attention, and communication disturbances in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, Vol 105(2), May, 212-219.
- Doyle A, Faraone S, Seidman L, Willcutt E, Nigg J, Waldman I, Pennington B, Peart J, Biederman J. (2005) Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46:7, 774-803.
- Doyle AE, Wozniak J, Wilens TE, Henin A, Seidman LJ, Petty C, Fried R, Gross LM, Faraone SV, Biederman J. (2009). Neurocognitive impairment in unaffected siblings of youth with bipolar disorder. *Psychological Medicine*, Aug. 39(8): 1253-63.
- Drysdale E, Knight HM, McIntosh AM, Blackwood HRD. (2013). Cognitive endophenotypes in a family with bipolar disorder with a risk locus on chromosome 4. *Bipolar Disorders*, 15, 215-222.
- Earles JL y Salthouse TA. (1995). Interrelations of age, health, and speed. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 50B: 33-41
- Egan MF, Leboyer M, Weinberger DR. (2003). Intermediate phenotypes in genetic studies of schizophrenia. En: Hirsch SR, Weinberger DR (eds). *Schizophrenia*, 2nd edition. Oxford: Blackwell, 277-297.
- Elgamal S, McKinnon MC, Ramakrishnan K, Joffe RT, MacQueen G. (2007). Successful computer-assisted cognitive remediation therapy in patients with unipolar depression: a proof of principle study. *Psychological Medicine*, 37: 1229-1238.
- Eriksen BA y Eriksen CW. (1974). Effects of noise letters upon identification of a target letter in a non- search task. *Perception and Psychophysics*, 16: 143-149.



- Esparza DY y Larue J. (2002). Interacciones cognitivo-motoras: el papel de la representación motora. *Revista de Neurología*, Feb, 46(4): 219-224.
- Faraone SV, Taylor L, Tsuang MT. (2002). The molecular genetics of schizophrenia: an emerging consensus. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. May 23, 4(14): 1-13.
- Filskov SB, y Catanese RA. (1986). Effects of sex and handedness on neuropsychological testing. In: Filskov, S.B. and Boll, T.J. (Eds.), *Handbook of Clinical Neuropsychology*, Vol. 2. John Wiley & Sons, New York, pp. 198-212.
- Finkel D, Reynolds CA, McArdle JJ, Pedersen NL. (2005). The longitudinal relationship between processing speed and cognitive ability: genetic and environmental influences. *Behavior Genetics*, Sep, 35(5): 535-549.
- Frantom LV, Allen DN, Cross CL. (2008). Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder. *International Journal of Bipolar Disorders*, 10: 387-399.
- Freedman R, Adler LE, Leonard S. (1999). Alternative phenotypes for the complex genetics of schizophrenia. *Biological Psychiatry*. Mar 1, 45(5): 551-558.
- Fry AF y Hale S. (2000). Relationships among processing speed, working memory, and fluid intelligence in children. *Biological Psychology*, Oct, 54(1-3): 1-34.
- Fuentes-Durá I, Balanzá-Martínez V, Ruiz-Ruiz JC, Martínez-Arán A, Girón M, Solé B, Sánchez-Moreno J, Gómez-Beneyto M, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. (2012). Neurocognitive training in patients with bipolar disorders: current status and perspectives. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 81(4): 250-252.
- Georgiades A, Rijdsdijk F, Kane F, Rebollo-Mesa I, Kalidindi S, Schulze KK, Stahl D, Walshe M, Sahakian BJ, McDonald C, Hall M, Murray RM, Kravariti E. (2016). New insights into the endophenotypic status of cognition in bipolar disorder: genetic modelling study of twins and siblings. *The British Journal of Psychiatry*, 208, 539-547.
- Glahn DC, Almasy L, Barguil M, Hare E, Peralta JM, Kent Jr JW, Dassori A, Contreras J, Pacheco A, Lanzagorta N, Nicolini H, Ravento's H, Escamilla MA. (2010). Neurocognitive Endophenotypes for Bipolar Disorder Identified in Multiplex Multigenerational Families. *Archives of General Psychiatry*, 67(2): 168-177.
- Glahn DC, Knowles EM, McKay DR, Sprooten E, Raventos H, Blangero J, Gottesman II, Almasy L. (2014). Arguments for the Sake of Endophenotypes: Examining Common Misconceptions About the Use of Endophenotypes in Psychiatric Genetics. *American Journal of Medical Genetics Part B*, 165B, 122-130.

- González-Pinto A, González C, Enjuto S, Fernández de Corres B, López P, Palomo J, Gutiérrez M, Mosquera F, Pérez de Heredia JL. (2004). Psychoeducation and cognitive-behavioral therapy in bipolar disorder: an update. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 109, 83–90.
- Goswami U, Sharma A, Khastigir UR, Ferrier IN, Young AH, Gallagher P, Thompson JM, Moore PB. (2006). Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry*, 188: 366-373.
- Gottesman II y Shields J. (1973). Genetic theorizing and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, Jan; 122 (566): 15-30.
- Gottesman II y Gould TD. (2003). The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160: 636-645.
- Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. (2016). Bipolar Disorder. *Lancet*. Apr 9, 387(10027): 1561-1572.
- Green MF y Nuechterlein KH. (1999). Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophrenia Bulletin*, 25: 309-318.
- Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia Bulletin*, Vol 26(1), 119-136
- Grupo de Trabajo sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. (2008). Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalía-t). Guías de Práctica Clínica en el SNS: avalía-t N° 2006/06.
- Ha TH, Kim JS, Chang JS, Oh SH, Her JY, Cho HS, Park PS, Shin SY, Ha K. (2012). Verbal and Visual Memory Impairments in Bipolar I and II Disorder. *Korean Neuropsychiatric Association*, 9, 339-346.
- Hale S, y Jansen J. (1994). Global processing-time coefficients characterize individual differences in cognitive speed. *Psychological Science*, 5, 384-389.
- Hale S, Myerson J, Faust M, Fristoe N. (1995). Converging evidence for domain-specific slowing from multiple nonlexical tasks and multiple analytic methods. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 50, 202-211.
- Hamilton M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 23: 56-62.

- Hasler G, Drevets WC, Gould TD, Gottesman II, and Manji HK. (2006). Toward Constructing an Endophenotype Strategy for Bipolar Disorders. *Biological Psychiatry*, 60: 93-105.
- Hawkins KA, Hoffman RE, Queenland DM, Rakfeldt J, Docherty NM, Siedge WH. (1997). Cognition, negative symptoms and diagnosis: a comparison of schizophrenic, bipolar, and control subjects. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9: 81-89.
- Hidiroglu C, Torres IJ, Er A, Isik G, Yalin N, Yatham LN, Ceylan D, Ozerdem A. (2015). Response inhibition and interference control in patients with bipolar I disorder and first-degree relatives. *Bipolar Disorders*, 17: 781-794.
- Hobart MP, Goldberg R, Bartko JJ, Gold JM. Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status as a screening test in schizophrenia, II: convergent/discriminant validity and diagnostic group comparisons. *American Journal of Psychiatry*, 1999; 156: 1951-7.
- Huff FJ. (1990). Language in normal aging and age-related neurological diseases. In Boller, F. & Grafman, J. (eds.), *Handbook of Neuropsychology*. Vol. 4. Elsevier Science Publishers B.V.
- Hurford IM, Marder SR, Keefe RS, Reise SP, Bilder RM. (2011). A brief cognitive assessment tool for schizophrenia: construction of a tool for clinicians. *Schizophrenia Bulletin*, May, 37(3): 538-545.
- Ingram JCL. (2007). *Neurolinguistics: an introduction to spoken language processing and its disorders*. Cambridge: Cambridge University Press. p. 381.
- Joffe RT, MacDonald C, Kutcher SP. (1988). Lack of differential cognitive side effects of lithium and carbamazepine in bipolar affective disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*, 8: 425-428.
- John B y Lewis KR. (1966). Chromosome Variability and Geographic Distribution in Insects. *Science*, 6 May: 711-721.
- Jones BP, Duncan CC, Mirky AF, Post RM, Theodore WH. (1994). Neuropsychological profiles in bipolar affective disorder and complex partial seizure disorder. *Neuropsychology*, 8: 55-64.
- Keefe R. (1995). The contribution of neuropsychology to psychiatry. *The American Journal of Psychiatry*, 152:6-15.
- Kensinger EA. (2009). Cognition in Aging and Age-Related Disease. En: *Encyclopedia of Neuroscience*, pp.1055-106.

- Kerner B. (2015). Toward a Deeper Understanding of the Genetics of Bipolar Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, Aug 3; 6: 105.
- Kessels RPC y Hendriks MPH. (2016). Neuropsychological Assessment. En *Encyclopedia of Mental Health (Second Edition)*.
- Kim D, Kim J, Koo T, Yun H, Won S. (2015). Shared and Distinct Neurocognitive Endophenotypes of Schizophrenia and Psychotic Bipolar Disorder. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 13(1): 94-102.
- Kocsis JH, Shaw ED, Stokes PE, Wilner P, Elliot AS, Sikes C, Myers B, Manevitz A, Parides M. (1993). Neuropsychologic effects of lithium discontinuation. *Journal of clinical psychopharmacology*, 13(4): 268-275.
- Kopelman MD. (2002). Disorders of memory. *Brain – A Journal of Neurology*. 125: 2152-2190.
- Kosger F, Essizoglu A, Baltacioglu M, Ulkgun N, Yenilmez C. (2015). Executive function in parents of patients with familial versus sporadic bipolar disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 61, 36-41.
- Krabbendam L, Honig A, Wiersma J, Vuurman EF, Hofman PA, Derix MM, Nolen WA, Jolles J. (2000). Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Apr, 101(4): 274-280.
- Krull K, Scott J, Sherer M. (1995). Estimation of premorbid intelligence from combined performance and demographic variables. *The Clinical Neuropsychologist*, Vol 9, No 1: 83-88.
- Kulkarni S, Jain S, Janardhan Reddy YC, Kumar KJ, Kandavel T. (2010). Impairment of verbal learning and memory and executive function in unaffected siblings of probands with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, Sep, 12(6): 647-656.
- Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, Cluss PA, Houck PR, Stapf DA. (2002). Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *Journal of Clinical Psychiatry*, Feb, 63(2): 120-125.
- La Marre AK. (2014). Neuropsychology; Overview. En *Encyclopedia of the Neurological Sciences (Second Edition)*.
- Lage GM, Malloy-Diniz LF, Neves FS, Gallo LG, Valentini AS, Correa H. (2013). A kinematic analysis of manual aiming control on euthymic bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 208: 140-144.

- Langenecker SA, Saunders EFH, Kade AM, Ransom MT, McInnis MG. (2010). Intermediate: cognitive phenotypes in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 122, 285-293.
- Larkin JG, McKee PJ, Brodie MJ. (1992). Rapid tolerance to acute psychomotor impairment in epileptic patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 33 (1), 111-114.
- Lee R, Hermens D, Scott J, Redoblado-Hodge MA, Naismith S, Lagopoulos J, Griffiths KR, Porter MA. (2014). A meta-analysis of neuropsychological functioning in first-episode bipolar disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 57, 1-11.
- Lehrl S. (2005). *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B*. Balingen: Spitta Verlag.
- Lejuez CW, Read JP, Kahler CW, Richards JB, Ramsey SE, Stuart GL, Strong DR, Brown RA. (2002). Evaluation of a behavioral measure of risk-taking: The Balloon Analogue Risk Task (BART). *Journal of Experimental Psychology: Applied*, 8, 75-84.
- Lewis DA, Levitt P. (2002). Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annual Review of Neuroscience*, 25: 409-432.
- Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. (2012). *Neuropsychological assessment (5th Ed.)*. New York: Oxford University Press.
- Lim CS, Baldessarini RJ, Vieta E, Yucel M, Bora E, Sim K. (2013). Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: review of the evidence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(3): 418-35.
- Lohr JB, Caligiuri MP. (2006). Abnormalities in Motor Physiology in Bipolar Disorder. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 18(3): 342-349.
- Lolich M, Holtzman JN, Rago CM, Vázquez GH. (2015). Neuroprogression and cognition in Bipolar Disorders: A systematic review of cognitive performance in euthymic patients. *Vertex*. Jul-Aug; 26(122): 265-75.
- Loring DW y Meador KJ. (2004). Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Neurology*, 62, 872-877.
- Lövdahl H, Bøen E, Malt EA, Malt UF. (2014). Somatic and cognitive symptoms as indicators of potential endophenotypes in bipolar spectrum disorders: An exploratory and proof-of-concept study comparing bipolarII disorder with recurrent brief depression and healthy controls. *Journal of Affective Disorders*, 166: 59-70.

- Luria AR. (1973). *The working brain: an introduction to neuropsychology*. New York: Basic Books.
- Lyman, H. (1971). *Test scores and what they mean*. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall. 200 p.
- MacPhee GJ, Goldie C, Roulston D, Potter L, Agnew E, Laidlaw J, Brodie MJ. (1986). Effect of carbamazepine on psychomotor in naïve subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 30 (1), 37-42.
- MacQueen G y Young T. (2003). Cognitive effects of atypical antipsychotics: focus on bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disorders*, 5 (Suppl. 2): 53-61.
- Maekawa T, Katsuki S, Kishimoto J, Onitsuki T, Ogata K, Yamasaki T, Ueno T, Tobimatsu T, Kanba S. (2013). Altered visual information processing systems in bipolar disorder: evidence from visual MMN and P3. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 1-11.
- Magnussen S. (2015). Visual Memory, Psychology of. En *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences (Second Edition)*. Oxford: Pergamon Press. Pag 175-180.
- Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Gastó C, Salamero M. (2000). Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 69: 2-18.
- Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Torrent C, Goikolea JM, Corbella B, Sánchez-Moreno J, Salamero M. (2002). Neuropsychological performance in depressed and euthymic bipolar patients. *Neuropsychobiology*, 46 (Suppl 1): 16-21.
- Martínez-Arán A y Vieta E. (2015). Cognition as a target in schizophrenia, bipolar disorder and depression. *European Neuropsychopharmacology*, Feb; 25(2): 151-157.
- Maziade M, Rouleau N, Mérette C, Cellard C, Battaglia M, Marino C, Jomphe V, Gilbert E, Achim A, Bouchard RH, Paccalet T, Paradis ME, Roy MA. (2011). Verbal and visual memory impairments among young offspring and healthy adult relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder: selective generational patterns indicate different developmental trajectories. *Schizophrenia Bulletin*, Nov, 37(6): 1218-1228.

- McCormack C, Green MJ, Rowland JE, Roberts G, Frankland A, Hadzi-Pavlovic D, Joslyn C, Lau P, Wright A, Levy F, Lenroot RK, Mitchell PB. (2016). Neuropsychological and social cognitive function in young people at genetic risk of bipolar disorder. *Psychological Medicine*, Mar, 46(4): 745-758.
- McDonough-Ryan P, DelBello M, Shear P.K, Ris DM, Soutullo C, Strakowski SM. (2002). Academic and cognitive abilities in children of parents with bipolar disorder: a test of the nonverbal learning disability model. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24 (3), 280-285.
- McIntosh AM, Harrison LK, Forrester K, Lawrie SM, Johnstone EC. (2005). Neuropsychological impairments in people with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *British Journal of Psychiatry*, May, 186: 378-385.
- Meador KJ, Loring DW, Ray PG, Ray PG, Murro AM, King DW, Nichols ME, Deer EM, Goff WT. (1999). Different cognitive effects of carbamazepine and gabapentin. *Epilepsia*, 40 (9), 1279-1285.
- Meador KJ, Loring DW, Ray PG, Ray PG, Murro AM, King DW, Perrine KR, Vazquez BR, Kiolbasa T. (2001). Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. *Neurology*, 56 (9), 1177-1182.
- Merino T, Balanzá V, Selva G, Salazar J, Correa P, Fuentes I, Tabarés R. (2011). P01-425 - Smoking and neurocognition in schizophrenia and bipolar disorder. *European Psychiatry*. Volume 26, Supplement 1, Pag 429.
- Mirsky AF, Anthony BJ, Duncan CC, Ahearn MB, Kellam SG. (1991). Analysis of the elements of attention: a neuropsychological approach. *Neuropsychology Review*, 2: 109-145.
- Miskowiaka K, Kjørstada H, Melukena I, Petersena J, Macielb B, Köhlerb C, Vinberga M, Kessinga L, Carvalhob A. (2017). The search for neuroimaging and cognitive endophenotypes: A critical systematic review of studies involving unaffected first-degree relatives of individuals with bipolar disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 73, 1-22.
- Mojtabai R, Bromet E, Harvey P, Carlson GA, Craig TJ, Fenning S. (2000). Neuropsychological differences between first-admission schizophrenia and psychotic affective disorders. *American Journal of Psychiatry*, 157: 1453-1460.
- Molinari M, Leggio M, Thaut M. (2007). The cerebellum and neural networks for rhythmic sensorimotor synchronization in the human brain. *Cerebellum*, 6: 18-23.

- Mora E, Portella MJ, Forcada I, Vieta E, Mur M. (2013). Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in lithium-treated, euthymic bipolar patients: a 6-year follow up study. *Psychological Medicine*, Jun. 43(6): 1187-1196.
- Morice R y Delahunty A. (1996). Frontal / executive impairments in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 22: 125-137.
- Murray CJL, López AD. (1996). *The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020*. Cambridge: Harvard University Press.
- Nehra R, Grover S, Sharma S, Sharma A, Sarkar S. (2014). Neuro-cognitive functioning in unaffected siblings of patients with bipolar disorder: Comparison with bipolar patients and healthy controls. *Indian Journal of Psychiatry*, 56(3), 283-288.
- Nenadic I, Langbein K, Dietzek M, Forberg A, Smesny S, Sauer H. (2015). Cognitive function in euthymic bipolar disorder (BP I) patients with a history of psychotic symptoms vs. schizophrenia. *Psychiatry Research*, Nov 30, 230(1): 65-69.
- Newborg J, Stock J, Wnek L. (1998). *BATTELLE. Inventario del desarrollo*. Madrid: TEA ediciones.
- O'Bryan RA, Brenner CA, Hetrick WP, O'Donnell BF. (2014). Disturbances of visual motion perception in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 16, 354-365.
- Papmeyer M, Sussmann JE, Hall J, McKirdy J, Peel A, Macdonald A, Lawrie SM, Whalley HC, McIntosh AM. (2015). Neurocognition in individuals at high familial risk of mood disorders with or without subsequent onset of depression. *Psychological Medicine*, 45, 3317-3327.
- Phillips LH, Wynn VE, McPherson S, Gilhooly KJ. (2001). Mental planning and the Tower of London task. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, May, 54(2): 579-597.
- Porter RJ, Robinson LJ, Malhi GS, Gallagher P. (2015). The neurocognitive profile of mood disorders - a review of the evidence and methodological issues. *International Journal of Bipolar Disorders*, Dec, 17 Suppl 2: 21-40.
- Psychological Corporation. (1999). *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) manual*. San Antonio, TX: Author.
- Purdon SE. (2005). *The Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP): Instructions and three alternate forms*. Edmonton, Alberta: PNL Inc.



- Quraishi S y Frangou S. (2002). Neuropsychology of bipolar disorders: a review. *Journal of Affective Disorders*, 72: 209-226.
- R Core Team. (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org/>.
- Ramos-Brieva J, Cordero-Villafáfila A. (1986). Validación de la versión castellana de la Escala de Hamilton para la Depresión. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 14: 324-334.
- Read CL, Stephen LJ, Stolarek IH, Paul A, Sills GJ, Brodie MJ. (1998). Cognitive effects of anticonvulsivant monotherapy in elderly patients: a placebo-controlled study. *Seizure*, 7 (2), 159-162.
- Reedy SD, Boone KB, Cottingham ME, Glaser DF, Lu PH, Victor TL, Ziegler EA, Zeller MA, Wright MJ. (2013). Cross validation of the Lu and colleagues (2003) Rey-Osterreich Complex Figure Test effort equation in a large known-group sample. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 28, 30-37.
- Reitan RM y Wolfson D. (1985). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical Interpretation*. Tucson, Arizona: Neuropsychology Press.
- Rey A. (1999). *Test de Copia y de Reproducción de Memoria de Figuras Geométricas Complejas*. Madrid: TEA ediciones S.A. 7ª edición.
- Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, Moore PB. (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, Jul, 93(1-3): 105-115.
- Roiser JP y Sahakian BJ. (2013). Hot and cold cognition in depression. *CNS Spectrums*, Jun, 18(3): 139-49.
- Romero E, Holtzman JN, Tannenhau L, Monchablon R, Rago CM, Lolich M, Vázquez GH. (2016). Neuropsychological performance and affective temperaments in Euthymic patients with bipolar disorder type II. *Psychiatry Research*, Apr 30, 238: 172-180.
- Rosen W. (1980). Verbal fluency in aging and dementia. *Journal of Clinical Neuropsychology*, Volume 2 (2) 135-146.
- Rubiales J, Bakker L, Russo D. (2013). Fluidez verbal fonológica y semántica en niños con Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Revista Neuropsicología Latinoamericana*, Vol. 5 (3): 7-15.

- Russo M, Mahon K, Shanahan M, Ramjas E, Solon C, Braga RJ, Burdick KE. (2014). Affective temperaments and neurocognitive functioning in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 169, 51-56.
- Ryan KA, Vederman AC, McFadden EM, Weldon AL, Kamali M, Langenecker SA, McInnis MG. (2012). Differential executive functioning performance by phase of bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, Aug, 14(5): 527-536.
- Salazar-Fraile J, Balanzá-Martínez V, Selva-Vera G, Martínez-Aran A, Sánchez-Moreno J, Rubio C, Vieta E, Gómez-Beneyto M, Tabarés-Seisdedos R. (2009). Motor speed predicts stability of cognitive deficits in both schizophrenic and bipolar I patients at one-year follow-up. *European Journal of Psychiatry*, Vol. 23, (3): 184-197.
- Salthouse TA. (1988). Cognitive aspects of motor functioning. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 515: 33-41.
- Salthouse TA. (1996). The processing speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, Vol 103(3), Jul, 403-428.
- Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. (2014). Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: a meta-analytic study. *Journal of Affective Disorders*, Aug, 164: 130-138.
- Santos JS, Aparicio A, Bagney A, Sanchez-Morla EN, Rodríguez-Jiménez R, Mateo J, Jiménez-Arriero MA. (2014). A five-year follow-up study of neurocognitive functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 16, 722-731.
- Sarıçiçek A, Yalın N, Hıdıroğlu C, Çavuşoğlu B, Taş C, Ceylan D, Zorlu N, Ada E, Tunca Z, Özerdem A. (2015). Neuroanatomical correlates of genetic risk for bipolar disorder: A voxel-based morphometry study in bipolar type I patients and healthy first degree relatives. *Journal of Affective Disorders*, Nov. 1, 186: 110-118.
- Sasayama D, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Ota M, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Hashikura M, Amano N, Higuchi T, Kunugi H. (2012). More severe impairment of manual dexterity in bipolar disorder compared to unipolar major depression. *Journal of Affective Disorders*, 136: 1047-1052.
- Schacter DL, Badgaiyan RD, Alpert NM. (1999). Visual word stem completion priming within and across modalities: a PET study. *Neuroreport*, Jul 13, 10(10): 2061-2065.

- Selva-Vera G, Balanzá-Martínez V, Salazar-Fraile J, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Correa Ghisays P, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. (2010). The switch from conventional to atypical antipsychotic treatment should not be based exclusively on the presence of cognitive deficits. A pilot study in individuals with schizophrenia. *BioMed Central Psychiatry*, 10: 47.
- Sitskoorn MM, Aleman A, Ebisch SJ, Appels MC, Kahn RS. (2004). Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 71: 285-295.
- Sobczak S, Riedel WJ, Booij I, Aan Het Rot M, Deutz NE, Honig A. (2002). Cognition following acute tryptophan depletion: difference between first-degree relatives of bipolar disorder patients and matched healthy control volunteers. *Psychological Medicine*, Apr, 32(3): 503-515.
- Sohlberg MM y Mateer CA. (1989). *Introduction to cognitive rehabilitation*. New York: Guilford.
- Solé B, Bonnin C, Mayoral M, Amann BL, Torres I, González-Pinto A, Jimenez E, Crepos JM, Colom F, Tabarés-Seisdedos R, Reinares M, Ayuso-Materos JL, Soria S, Garcia-Portilla MP, Ibáñez A, Vieta E, Martínez-Aran A, Torrent C, CIBERSAM Functional Remediation Group: Alegría A, + Correa P, + Vega P. (2015). Functional remediation for patients with bipolar II disorder: improvement of functioning and subsyndromal symptoms. *European Neuropsychopharmacology*, Feb 25, (2): 257-264.
- Spreen O y Strauss E. (2006) *A compendium of neuropsychological tests - administration, norms and commentary*, 3rd edition. New York: Oxford University Press.
- Squire LR. (1987). *Memory and brain*. New York: Oxford University Press.
- Stewart SA. (2005). The effects of benzodiazepines on cognition. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66 (2): 9-13.
- Tabarés-Seisdedos R, Salazar J, Selva G, Balanzá V, Ballester F, Cózar R, Leal C, Gómez-Beneyto M. (2003). Abnormal motor asymmetry only during bimanual coordination in schizophrenic patients compared to healthy subjects. *Schizophrenia Research*, 61: 245-253.
- Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, Rubio C, Mata I, Gómez-Beneyto M, Vieta E. (2008) Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *Journal of Affective Disorders*, 109: 286-299.

- Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Escámez T, Etxevarría D, Selva-Vera G, Salazar-Fraile J, Fuentes I, Correa Ghisays P, Gómez-Beneyto M, Ponce B, Geijo-Barrientos E, Martínez S. (2009). Looking again, and harder, for a link between molecules and severe mental disorders: A translational and integrated multi-disciplinary approach. *European Journal of Psychiatry*, Vol. 23, Suplement: 160-166.
- Tam WC, Sewell K, Deng H. (1998). Information processing in schizophrenia and bipolar disorder: a discriminant analysis. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 186: 597-603.
- Toniolo RA, Fernandes FB, Silva M, Dias RD, Lafer B. (2016). Cognitive effects of creatine monohydrate adjunctive therapy in patients with bipolar depression: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Affective Disorders*. Nov 20. En prensa.
- Torrent C, Martínez-Arán A, Del Mar Bonnin C, Reinares M, Daban C, Solé B, Rosa AR, Tabarés-Seisdedos R, Popovic D, Salamero M, Vieta E. (2012). Long-term outcome of cognitive impairment in bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, Jul, 73(7): e899-905
- Torrent C, Bonnin C, + Correa P, + Vieta E. (2013). Efficacy of Functional Remediation in Bipolar Disorder: A Multicenter Randomized Controlled Study. *American Journal of Psychiatry*. 170: 852-859.
- Tulving E. (1972). Episodic and semantic memory. En: Tulving E, Donaldson W (Eds). *Organization of memory*. New York: Academic Press.
- Tulving E. (2002). Episodic memory: From mind to brain. *Annual Review of Psychology*, 53, 1–25.
- Uekermann J y Daum I. (2001). Neuropsychological Functioning, Assessment of. En *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*. Oxford: Pergamon Press.
- Van der Fels IM, Te Wierike SC, Hartman E, Elferink-Gemser MT, Smith J, Visscher C. (2015). The relationship between motor skills and cognitive skills in 4-16 year old typically developing children: A systematic review. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 18(6): 697-703.
- Vázquez GH. (2014). Los trastornos bipolares hoy: más allá del DSM 5. *Psicodebate*, 14(2) 9–24.
- Verdejo-García A y Tirapu-Ustárrroz J. (2012). Neuropsicología clínica en perspectiva: retos futuros basados en desarrollos presentes. *Revista de Neurología*. 54: 180-186.

- Vieta E y Barcia D. (2000). El trastorno bipolar en el siglo XVIII. Notas del Dr. Andrés Piquer sobre la enfermedad de Fernando VI. Barcelona: MRA ediciones.
- Vieta E. (2014). The bipolar maze: a roadmap through translational psychopathology. *Acta Psychiatrica Scandinava*, May, 129(5): 323-327.
- Vierck E, Porter R, Joyce P. (2015) Facial recognition deficits as a potential endophenotype in bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 230: 102–107.
- Volkert J, Schiele MA, Kazmaier J, Glaser F, Zierhut KC, Kopf J, Kittel-Schneider S, Reif A. (2016). Cognitive deficits in bipolar disorder: from acute episode to remission. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 266: 225-237.
- Volkert J, Haubner J, Kazmaier J, Glaser F, Kopf J, Kittel-Schneider S, Reif A. (2016). Cognitive deficits in first-degree relatives of bipolar patients: the use of homogeneous subgroups in the search of cognitive endophenotypes. *Journal of Neural Transmission*, 123: 1001.
- Weider S, Indredavik MS, Lydersen S, Hestad K. (2016). Central Coherence, Visuoconstruction and Visual Memory in Patients with Eating Disorders as Measured by Different Scoring Methods of the Rey Complex Figure Test. *European Eating Disorders Review*, 24: 106-113.
- Wechsler D. (1949). Wechsler Intelligence Scale for Children. San Antonio, TX, US: Psychological Corporation.
- Wechsler D. (1955). Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale. Oxford, England: Psychological Corporation.
- Wechsler D. (1981). Wechsler Memory Scale - Revised. Oxford, England: Psychological Corporation.
- Wechsler D. (1997). Wechsler Memory Scale - Third Edition. Escala de Inteligencia Wechsler para adultos-III. Madrid: TEA Ediciones, 1999.
- Wilder-Willis KE, Sax KW, Rosenberg HL, Fleck DE, Shear PK, Strakowski SM. (2001). Persistent attentional dysfunction in remitted bipolar disorder. *International Journal of Bipolar Disorders*, 3: 58–62.
- Wingo AP, Wingo TS, Harvey PD, Baldesarini RJ. (2009). Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(11): 1588-1597.
- Winiarski DA y Whitaker HA. (2015). Neuropsychological Testing. En *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences (Second Edition)*. Oxford: Pergamon Press.

- Witt ST, Laird AR, Meyerand ME. (2008). Functional neuroimaging correlates of finger-tapping task variations: an ALE meta-analysis. *Neuroimage*, 42 (1), 343-356.
- Xu G, Lin K, Rao D, Dang Y, Ouyang H, Guo Y, Ma J, Chen J. (2012). Neuropsychological performance in bipolar I, bipolar II and unipolar depression patients: a longitudinal, naturalistic study. *Journal of Affective Disorders*, Feb, 136(3): 328-339.
- Yatham LN, Torres IJ, Malhi GS, Frangou S, Glahn DC, Bearden CE, Burdick KE, Martínez-Arán A, Dittmann S, Goldberg JF, Ozerdem A, Aydemir O, Chengappa KN. (2010). The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disorder*, Jun, 12(4): 351-363.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry*, 133: 429-435.

**ANEXOS**







## Research paper

# Manual motor speed dysfunction as a neurocognitive endophenotype in euthymic bipolar disorder patients and their healthy relatives. Evidence from a 5-year follow-up study



P. Correa-Ghisays<sup>a,b</sup>, V. Balanzá-Martínez<sup>a,c,d</sup>, G. Selva-Vera<sup>a,c,l</sup>, J. Vila-Francés<sup>e</sup>, E. Soria-Olivas<sup>e</sup>, J. Vivas-Lalinde<sup>f</sup>, C. San Martín<sup>g</sup>, AM Borrás<sup>h</sup>, R. Ayesa-Arriola<sup>a,i</sup>, J. Sanchez-Moreno<sup>a,j</sup>, J. Sánchez-Ort<sup>b</sup>, B. Crespo-Facorro<sup>a,k</sup>, E. Vieta<sup>a,j</sup>, R. Tabarés-Seisdedos<sup>a,c,l,\*</sup>

<sup>a</sup> Centro Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Madrid, Spain

<sup>b</sup> Faculty of Psychology, University of Valencia, Valencia, Spain

<sup>c</sup> Teaching Unit of Psychiatry and Psychological Medicine, Department of Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain

<sup>d</sup> Service of Psychiatry, La Fe University and Polytechnic Hospital, Valencia, Spain

<sup>e</sup> IDAL - Intelligent Data Analysis Laboratory, University of Valencia, Valencia, Spain

<sup>f</sup> Department of Psychiatry, University Hospital Doctor Peset, Valencia, Spain

<sup>g</sup> Methodology Department, Behavioral Sciences, University of Valencia, Spain

<sup>h</sup> Personality, Evaluation and Psychological Treatment Department, Faculty of Psychology, University of Valencia, Spain

<sup>i</sup> Department of Psychiatry, School of Medicine, University Hospital Marques de Valdecilla, IDIVAL, University of Cantabria, Santander, Spain

<sup>j</sup> Bipolar Disorders Unit, Neurosciences Institute, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Catalonia, Spain

<sup>k</sup> Department of Psychiatry, IDIVAL, School of Medicine, Marqués de Valdecilla University Hospital, University of Cantabria, Santander, Spain

<sup>l</sup> INCLIVA Health Research Institute, Valencia, Spain

## ARTICLE INFO

## Keywords:

Manual motor speed  
Bipolar disorder  
Endophenotype  
Neurocognition  
Longitudinal study  
Family study

## ABSTRACT

**Background:** Few studies have examined Manual Motor Speed (MMS) in bipolar disorder (BD). The aim of this longitudinal, family study was to explore whether dysfunctional MMS represents a neurocognitive endophenotype of BD.

**Methods:** A sample of 291 subjects, including 131 BD patients, 77 healthy first-degree relatives (BD-Rel), and 83 genetically-unrelated healthy controls (HC), was assessed with the Finger-Tapping Test (FTT) on three occasions over a 5-year period. Dependence of FTT on participants' age was removed by means of a lineal model of HC samples, while correcting simultaneously the time and learning effect. Differences between groups were evaluated with an ANOVA test.

**Results:** The patients' performance was significantly worse than that of HC over time ( $p \leq 0.006$ ), and these deficits remained when non-euthymic BD patients ( $n=9$ ) were excluded from analysis. Some significant differences between BD patients and BD-Rel ( $p \leq 0.037$ ) and between BD-Rel and HC ( $p \leq 0.033$ ) were found, but they tended to disappear as time progressed ( $p \geq 0.057$ ). Performance of the BD-Rel group was intermediate to that of BD and HC. Most sociodemographic and clinical variables did not affect these results in patients. ( $p \geq 0.1$ ). However, treatment with carbamazepine and benzodiazepines may exert a iatrogenic effect on MMS performance ( $p \leq 0.006$ ).

**Limitations:** Only right-handed subjects were included in this study. Substantial attrition over time was detected.

**Conclusions:** There were significant differences between the patients' MMS performance and that of healthy relatives and controls, regardless of most clinical and sociodemographic variables. Dysfunctional MMS could be considered an endophenotype of BD. Further studies are needed to rule out possible iatrogenic effects of some psychopharmacological treatments.

\* Corresponding author at: Teaching Unit of Psychiatry and Psychological Medicine, Department of Medicine, University of Valencia, Blasco-Ibáñez 17, 46010 Valencia, Spain.  
E-mail address: [Rafael.Tabares@uv.es](mailto:Rafael.Tabares@uv.es) (R. Tabarés-Seisdedos).

## 1. Introduction

There has been increasing interest in the neurobiological processes underlying bipolar disorder (BD), such as mechanisms associated with mood fluctuations, its core symptoms, neurocognitive deficits and the effects of the disease on interpersonal and psychosocial functioning (Bortolato et al., 2015; Porter et al., 2015; Lolic et al., 2015). Several approaches have been used to identify the endophenotypic profile associated with BD, including genetic, neurocognitive, physiological, and neuroimaging methods (Hasler et al., 2006;; Scott et al., 2010; Lövdahl et al., 2014; Kim et al., 2015; Sarıççek et al., 2015). There is growing interest in identifying neurocognitive endophenotypes associated with BD, since cognition is a major predictor of patients' functional outcomes (Tabarés-Seisdedos et al., 2008; Depp et al., 2012). The most suitable candidates include verbal memory and learning, attention / concentration, and executive functions such as cognitive flexibility, verbal fluency, and working memory (Balanzá-Martínez et al., 2008; Bora et al., 2009; Glahn et al., 2010). Motor functions in general, and manual motor speed (MMS) in particular, are among the least studied domains (Balanzá-Martínez et al., 2008). According to a meta-analysis of functional neuroimaging studies, the entire neural network subserving different finger tapping tasks include the primary sensorimotor cortex, the supplementary motor area, the basal ganglia, and the cerebellum (Witt et al., 2008). Moreover, finger tapping is impaired by damage to brain regions such as dorsal premotor and prefrontal areas (Calautti et al., 2010), and the cerebellum (Molinari et al., 2007). In addition, fine motor skills such as finger tapping are considered complex motor skills requiring higher cognitive demand (Best, 2010). Indeed, their relationship with higher-order executive cognition is thought to be mediated by the co-activation of the prefrontal cortex and the cerebellum (van der Fels et al., 2015). The finger tapping test therefore can be considered a useful quantitative tool for the assessment of motor system.

Endophenotypes should be associated with the disease within a population, be state-independent, be heritable, and co-segregate with the disease within families (Gottesman and Gould, 2003). Accordingly, including a group of relatives is key to identify such neurocognitive endophenotypes. In a systematic review, we (Balanzá-Martínez et al., 2008) found only two family studies which had evaluated motor functioning in BD. First-degree relatives of BD patients had spared motor skills assessed with the Purdue Pegboard test, whereas high-risk offspring of BD patients performed worse than the offspring of healthy subjects in the Grooved Pegboard test (McDonough-Ryan et al., 2002). According to a subsequent cross-sectional report, BD patients and their healthy relatives had several neuropsychological deficits, including motor function measured by the Finger Tapping, Grip Strength and Grooved Pegboard tests, with relatives showing an intermediate performance (Frantom et al., 2008). The aforementioned studies provided inconsistent findings, and only Frantom et al. assessed MMS. Our group (Salazar-Fraile et al., 2009) has previously shown that specific and stable neurocognitive deficits in patients with schizophrenia and BD may be associated with slow MMS, which points to it as an endophenotype of both conditions.

The assessment of state-independence of a neurocognitive endophenotype (e.g. it is present regardless of whether or not the disease is active) may be performed with cross-sectional studies during euthymia or with longitudinal designs (Vieta, 2014). Follow-up, prospective neuropsychological studies of BD patients are scarce and report inconsistent results regarding the stability of neurocognitive deficits (for recent reviews, see Lim et al., 2013; Samamé et al., 2014). However, patients' motor performance has not been meta-analysed due to the low number of available studies (Samamé et al., 2014). Moreover, to our knowledge, no longitudinal study examining relatives of BD patients has been published. Therefore, a study combining a family and longitudinal designs might help to move the field forward.

The purpose of the present follow-up, family study was to examine

the suitability of MMS as a bipolar endophenotype. Our hypothesis is that, if both BD patients, regardless of their clinical condition or medication, and their healthy first-degree relatives show a dysfunction in MMS that remains stable over time, it may constitute an endophenotype of BD.

## 2. Methods

### 2.1. Study design

The present study is part of an ongoing, larger neurocognitive investigation of severe mental disorders carried out by the CIBERSAM-G24/ TMAP- UV in Valencia, Spain. In this follow-up study, neurocognitive, clinical and functional data of psychiatric patients, their unaffected first-degree relatives and genetically-unrelated healthy volunteers are simultaneously assessed three times over a 5-year period (Tabarés-Seisdedos et al., 2008; Salazar-Fraile et al., 2009; Selva-Vera et al., 2010).

### 2.2. Participants

The sample of this study is composed of 291 adult participants, including 131 BD patients, 77 of their healthy first-degree relatives (parents, siblings and offspring; BD-Rel) and 83 volunteers with no personal and family psychiatric history, which constitute healthy controls (HC). BD and BD-Rel were recruited from three mental health centers in the metropolitan area of Valencia (Spain), and HC were recruited by word of mouth in the same areas of residence. BD was diagnosed by experienced psychiatrists according to the DSM-IV-TR criteria (American Psychiatric Association, 2000), and all patients were confirmed to be clinically stable at the time of evaluation. HC were of similar ages and years of education. The following exclusion criteria were applied: BD-Rel should not be suffering from severe mental illness; patients should not have any substance use disorder, an IQ below 70, head trauma, motor dysfunctions and neurological or medical conditions that might hinder the performance of the tests. After explaining the study procedures to the participants, they signed an informed consent form approved by the Ethics Committee of the University Clinical Hospital of Valencia. Left-handed people were excluded from the analysis, as they were a very small minority and, due to the test characteristics, their inclusion might have distorted the results.

### 2.3. Assessments

#### 2.3.1. Sociodemographic and clinical assessment

The second assessment (T2) took place an average of one year after the first assessment (T1), whereas the third assessment (T3) took place an average of 5 years after T1. Sociodemographic data were collected at each time point (T1, T2, T3): sex, age, living status, occupational status, and years of education. For patients, the following clinical data were collected: age of onset, family history of mental illness, type and number of psychopharmacological treatment (comparison of “on and off” patients), and adherence to treatment. In order to assess mood state over the course of the study, the variable “euthymia” based on the scores on the Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young et al., 1978; Colom et al., 2002) and the Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD-17) (Hamilton, 1960; Ramos-Brieva and Cordero-Villafáfila, 1986) was entered in the analysis. Euthymic patients score is “1” when total YMRS score is less or equal than 6 and total HRSD-17 total score is less or equal than 8. Higher scores in one or both scales give a score “0” in the variable “euthymia”, meaning that a given patient is “not euthymic”.

#### 2.3.2. Estimated Intelligence Quotient (IQ)

The estimated Intelligence Quotient (IQ) was calculated by means

of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) vocabulary subtest (Wechsler, 1997). Although the task measured in this study (manual motor skills) does not theoretically correlate with the intellectual performance, the scores in this test were entered in the analyses.

### 2.3.3. Manual motor speed assessment

A modified version of the Finger-Tapping Test (FTT) (Reitan and Wolfson, 1985) was used to measure MMS in both hands. Our version of this test (Tabarés-Seisdedos et al., 2003) employs two wooden boxes, each with a button in the interior, in the lower part distal to the subject, connected to a computer program to record the number of hits. Participants were instructed to press the button with their middle finger as quickly as possible. During execution the hand remains in a claw position, with the wrist and fingers resting on a table, except the middle finger, which is raised and presses the button repeatedly. The location of the buttons inside the boxes prevents subjects from seeing their performance. The test is divided into four subtests, each performed in three 20-second sequences: unimanual mode, in which the subject first presses with the left hand (left unimanual, FTT-LU) and then with the right hand (right unimanual, FTT-RU); and bimanual mode, in which the subject presses simultaneously with the left (left bimanual, FTT-LB) and right (right bimanual, FTT-RB) hands.

As a strong correlation among the four subtests was found (higher than 0.73 in all comparisons,  $p < 0.01$ ), a global score for FTT (FTT total) was calculated as the mean of the FTT-LU, FTT-RU, FTT-LB and FTT-RB scores.

### 2.4. Statistical analysis

We performed an Exploratory Data Analysis (EDA) for all the variables in order to assess its normality and correctness. We performed a regular ANCOVA test taking into account all the other variables as covariates for the first assessment. The covariates included all the variables listed in Table 1 except the family relationship (only valid for BD-Rel group) and age (which influence was removed by means of a linear regression). The analysis of the medication was considered only as “on” and “off” patients, reflecting the intake of medications but not their dose. We did not consider the baseline measures as a covariate at T3 because it appeared to be the most influent covariate, masking the influence of the other variables on the study.

As the four FTT values were highly correlated, we used only the FTT total value to evaluate the MMS performance of participants. As expected, FTT values showed an inverse linear correlation with age. We eliminated this dependence by adjusting the linear trend of the FTT total to zero by means of a least squares regression adjustment, using control subjects at T1 as a reference, and correcting simultaneously the time and learning effect. Fig. 1 shows the FTT values of all the participants on the study and the linear trend with age, showing that MMS performance degrades more with age in the BD group than in BD relatives and controls ( $p < 0.001$ ).

We next analysed the variability of the FTT values in each group and compared groups using a Tukey multiple comparison of means, for each assessment. Potential confounders that might have been associated with a variation of the FTT values were examined with an ANOVA test for the first assessment of each participant.

All the statistical analyses were performed in R language (version 3.3.1) (R Core Team, 2016).

## 3. Results

A summary of the sociodemographic and clinical characteristics of the 291 participants can be found in Table 1. At T1, 131 BD patients (45% of the total sample), 77 BD-Rel (26%) and 83 HC (29%) were enrolled in the study. At T2, 76 BD, 41 BD-Rel and 66 HC were followed-up, whereas 54 BD, 17 BR and 23 HC were seen at T3.

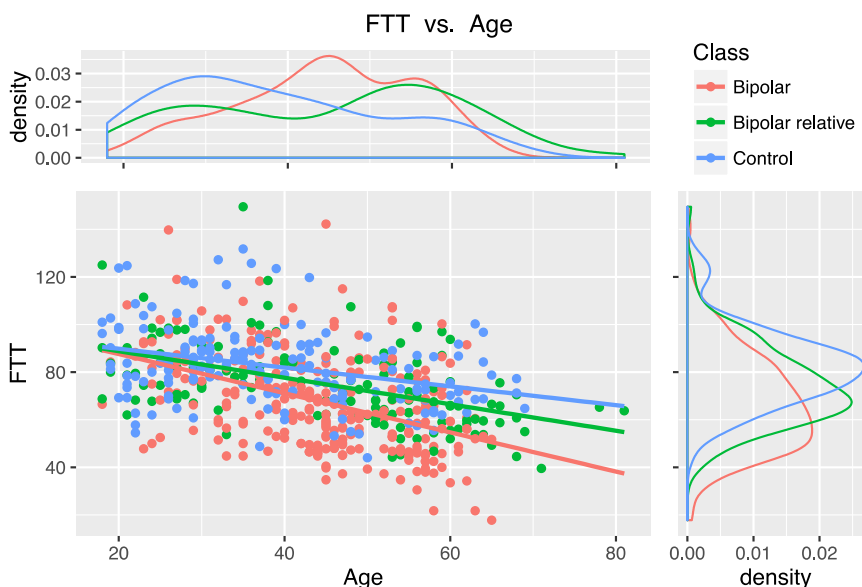
**Table 1**  
Sociodemographic and clinical characteristics of the sample by groups.

Variables	BD		BR		C		Total		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
	131	45%	77	26%	83	29%	291	100	
<b>Family relationship</b>	Parents		18	23%					
	Siblings		45	58%					
	Children		14	18%					
<b>Sex</b>	Male	52	40%	26	34%	33	40%	111	38%
	Female	79	60%	51	66%	50	60%	180	62%
<b>Age</b>	Min.	18		18		18			
	Mean	43		43		37			
	Max.	65		78		63			
<b>Years of education</b>	Min.	0		0		8			
	Mean	11		11		14			
	Max.	27		24		22			
<b>Living Status</b>	No	37	28%	19	25%	21	25%	77	26%
	Yes	94	72%	58	75%	62	75%	214	74%
<b>Occupational Status</b>	No	99	76%	26	34%	14	17%	139	48%
	Yes	32	24%	51	66%	69	83%	152	52%
<b>Age of onset</b>	Min.	13							
	Mean	28							
	Max.	54							
<b>Euthymic state</b>	No	9	7%						
	Yes	122	93%						
<b>Antipsychotics</b>	No	65	50%						
	Yes	66	50%						
<b>Antidepressants</b>	No	94	72%						
	Yes	37	28%						
<b>Lithium</b>	No	59	45%						
	Yes	72	55%						
<b>Carbamazepine</b>	No	112	85%						
	Yes	19	15%						
<b>Diazepam</b>	No	62	47%						
	Yes	69	53%						

Females represented more than half of the total sample ( $n=180$ ; 62%). The mean age of the whole sample was 43 years, and the mean number of years of education was 11. According to YMRS and HRSD-17 scales only 9 out of 131 BD patients were not euthymic (score=0) at the time of assessment.

FTT performance for all groups at T1, T2 and T3 are shown in Table 2. HC outperformed both BD and BD-Rel, and BD-Rel performed better than BD patients, thus situating themselves between the other two groups. This profile was consistently observed in FTT total and all subtests, and persisted over the three evaluations (Fig. 2). These differences between the groups remained unchanged when non-euthymic BD patients ( $n=9$ ) were excluded from analysis (ANOVA,  $p=0.0701$ ). As the whole sample was composed of right-handed subjects only, right hand performances, as expected, were better in the unimanual and bimanual modes. When these two modes were compared, a tendency to slow down when the task was bimanual was consistently observed in both hands in all groups.

As can be seen in the differences matrix (Table 3), differences between BD patients and HC in FTT total were significant in all cases ( $p \leq 0.00048$ ). Differences between patients and BD-Rel in FTT total were significant only at T1 ( $p \leq 0.0045$ ), and tended to disappear over time ( $p \geq 0.0665$ ). Differences between BD-Rel and HC in FTT total were not significant at T1 and T2 ( $p \geq 0.308$ ) but BD-Rel showed a trend



**Fig. 1. Finger Tapping Test (FTT) adjusted for age.** This figure shows a scatterplot of FTT values over age for all the participants at the first assessment (T1). The lines represent a linear fit of the FTT dependence with age for each group. The linear fit for the Control group has been used as the reference value to remove the dependence with age of all the samples.

at T3( $p=0.0558$ ); we can explain that behaviour as a certain procedural learning effect on the repeated assessments, however, BD patients did not show this improvement and showed a worse performance along the repetitions.

For the whole sample, the analysis of the relation between socio-demographic and clinical variables and FTT total at T1 (table 4) showed significant differences between the sexes ( $p < 0.0001$ ), with men performing better. The remaining sociodemographic variables for the whole sample (age, years of education, living status, occupational status), as well as age at onset, and euthymia. Regarding the influence of medicine intake, treatment with antipsychotics, antidepressants and lithium did not affect performance in the FTT. Conversely, carbamazepine and benzodiazepines (BZD) significantly affect performance (see Table 4).

When IQ scores were entered in the analyses, differences between patients and relatives disappeared ( $p=0.093$ ). Conversely, differences between controls and the two other groups remained statistically

significant ( $p \leq 0.0094$ ). However, as observed in the previous analyses, relatives' performance fell between patients and controls.

#### 4. Discussion

Based on the criteria commonly used to determine candidate endophenotypes (Gottesman and Gould, 2003), The findings of this longitudinal, family study suggest that MMS dysfunction may be a useful endophenotypic marker of genetic vulnerability in BD.

First, it is associated with the disease within a population. MMS performance differed between BD patients and HC after controlling for sociodemographic and clinical variables. BD patients showed deficits in all the subtests, which remained stable over time. These findings concur with those of previous studies. Euthymic BD patients were shown to have less fluid movements than healthy controls (Lage et al., 2013). Unipolar and bipolar depression was reported to result in abnormal coarse movement skills, and more severely so in the latter

**Table 2**  
Test and Subtests means by groups and at the three time points.

Subtest	Means		T1 N=291			T2 N=183			T3 N=94		
			BD N=131	BR N=77	C N=83	BD N=76	BR N=41	C N=66	BD N=54	BR N=17	C N=23
FTT-LU	Min.: 17.00	Mean	68.99	75.98	77.95	68.25	71.53	77.78	67.20	73.11	83.37
	Mean: 69.93	SD	18.15	17.64	16.07	14.77	10.65	16.04	15.33	7.91	13.14
	Max.: 145.00										
FTT-RU	Min.: 21.00	Mean	79.28	88.66	92.88	75.39	83.74	91.05	73.19	86.09	100.04
	Mean: 81.60	SD	22.89	19.70	18.81	22.61	19.01	18.11	24.63	11.17	15.52
	Max.: 156.00										
FTT-LB	Min.: 8.00	Mean	66.88	74.00	76.34	64.81	69.45	74.48	64.81	72.22	80.34
	Mean: 68.48	SD	23.48	17.69	15.85	18.41	12.83	17.49	21.07	12.42	14.78
	Max.: 197.00										
FTT-RB	Min.: 16.00	Mean	75.00	83.57	84.49	69.86	73.05	84.57	66.98	79.41	91.79
	Mean: 75.72	SD	24.87	19.36	18.46	19.12	15.68	17.37	18.71	12.05	15.34
	Max.: 195.00										
FTT total	Min.: 17.75	Mean	72.54	80.55	82.91	69.94	74.44	81.97	68.04	77.71	88.89
	Mean: 73.93	SD	20.18	17.36	15.87	16.64	11.83	15.03	17.16	9.21	12.47
	Max.: 149.50										

BD=Bipolar Disorder patients. BR=Bipolar Relatives. C=Controls. T1, T2, T3: Time 1, 2, 3. FTT= Finger Tapping Test, FTT-LU=Unimanual Left speed Subtest, FTT-RU=Unimanual Right speed Subtest, FTT-LB=Bimanual Left speed Subtest, FTT-RB=Bimanual Right speed Subtest. Linear adjustment with age and sex.



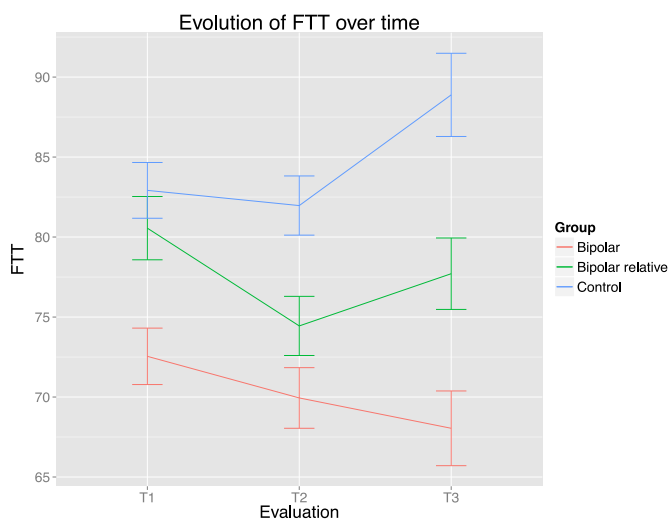


Fig. 2. Evolution of groups over time. Finger Tapping Test (FTT).

**Table 3**  
Differences on FTT values between groups at the three time points (mean values).

Groups	T1	T2	T3
BD/C	<b>9.5049***</b>	<b>8.8689***</b>	<b>20.4569****</b>
BD/BR	<b>8.2491**</b>	4.5120	9.2973
BR/C	1.2558	4.3569	11.1596

Signif. codes: 0\*\*\*\*, 0.001\*\*\*, 0.01\*\*, 0.05\*. Tukey multiple comparisons of means 95% family-wise confidence level.

**Table 4**  
Statistical significance of the relation between sociodemographic and clinical factors, and Finger Tapping Test (FTT) at T1.

Variable	p
Sex	<b>-0.000****</b>
Age	0.190
Years of education	0.221
Living Status	0.124
Occupational Status	0.646
Age of onset	0.187
Euthymic state	0.701
Antipsychotics	0.703
Antidepressants	0.212
Lithium	0.596
Carbamazepine	<b>0.006**</b>
Diazepam	<b>0.002**</b>

Based on means. The mean difference is significant at 0.05. Signif. codes: 0\*\*\*\*, 0.001\*\*\*, 0.01\*\*, 0.05\*. Tukey multiple comparisons of means 95% family-wise confidence level.

case (Sasayama et al., 2012). Deveney et al., (2012b) described a significantly reduced activation of the anterior cingulate cortex (ACC) and the right nucleus accumbens during motor inhibition tasks when comparing healthy volunteers and BD patients.

Second, dysfunctional MMS seems to be present regardless of whether or not the disease is active (e.g., it is state-independent). Our results also suggest that these deficits are stable over time and are not influenced by clinical fluctuations. This is also consistent with previous findings. Motor slowness is characteristic of BD, even during euthymia, which suggests it represents a trait deficit (Goswami et al., 2006). Compared to healthy controls, BD patients show a slower motor processing and deficits in fine motor skills (Wilder-Willis et al., 2001), as well as significantly lower grip strength and maintenance of scaling manual speed (Lohr and Caligiuri, 2006). Deficits in MMS have been found to be independent of medications in some studies (Wilder-Willis

et al., 2001; Lohr and Caligiuri, 2006).

The neurocognitive side-effects of BZD are well-documented. Its short-term use is particularly associated with reduced attention, anterograde amnesia, and psychomotor slowing, whereas its long-term treatment may lead to persistent cognitive impairments (Stewart, 2005). Moreover, preliminary evidence suggests that BZD withdrawal may improve cognitive performance among patients with BD or schizophrenia (Baandrup et al., in press).

The specific psychomotor slowing caused by lithium (Kocsis et al., 1993; Wingo et al., 2009; Dias et al., 2012;) and valproate (Loring and Meador, 2004) is not so well established for carbamazepine. Most studies with this medication have been carried out in epilepsy and healthy subjects (Dias et al., 2012; Balanzá-Martínez et al., 2010).

This possible deleterious effect of carbamazepine on cognition in our study is supported by Meador et al. (2001), which demonstrated impairments in memory, attention and psychomotor speed, including FTT in healthy volunteers. But it is interesting to notice that studies revealing a clear worse performance on different cognitive tests under carbamazepine compared to newer anticonvulsants (gabapentine, lamotrigine) failed to show this effect in FTT (Meador et al., 1999, 2001). Moreover, Read et al. (1998) did not observe such impaired performance in elder epileptic patients under carbamazepine treatment, and other authors (Larkin et al., 1992), only detected the decreased performance on FTT in acute phases. In addition, MacPhee et al. (1986) did not observe any effect in FTT after a single dose of carbamazepine in healthy subjects and epileptic patients. Considering studies with BD patients, Joffe et al. (1988) did not find negative cognitive effects in patients in monotherapy with carbamazepine or lithium compared to medication-free BD controls.

When compared to healthy controls, both euthymic and manic BD patients were shown to exhibit impaired variation of motor pace (paced FTT), regardless of the rate at which the stimulus was presented (synchronization versus continuity) or the condition (index finger versus alternating thumbs) (Bolbecker et al., 2011). However, fine motor skills seem to be more impaired during bipolar depression than in euthymia

Longitudinal, neurocognitive studies of BD patients represent an alternative approach to test the endophenotypic criteria of state independence. In the present study, MMS dysfunction was consistently stable over a 5-year period in BD patients, concurring with the results of several short-term (e.g., 1–2 years) follow-up studies (Arts et al., 2011; Salazar-Fraile et al., 2009). According to recent reviews and meta-analyses (Lim et al., 2013; Samamé et al., 2014; Cardoso et al., 2015), most longer-term (e.g., 3–10 years) follow-up studies have not examined motor functions in BD patients (Torrent et al., 2012; Mora et al., 2013). Therefore, the present study is the first long-term, longitudinal report to demonstrate that FTT deficits remain stable over time in BD patients, which suggests that MMS dysfunction represents another trait marker in BD, and, thus, a likely endophenotype. This hypothesis warrants more in depth examination in further longitudinal neurocognitive research.

Third, our results appear to support MMS dysfunction is heritable and co-segregates with BD within families. Although there were significant differences between relatives and patients in some subtests and at the various time points, the performance of the former was between that of patients and healthy controls. This suggests a possible inherited motor dysfunction that co-segregates in families of patients with BD. A few family-based, cross-sectional studies have examined motor functioning in BD, but motor performance is the least studied neurocognitive domain in BD (Balanzá-Martínez et al., 2008), and the few existing results are contradictory (McDonough-Ryan et al., 2002). According to more recent studies, BD patients and their healthy relatives possess a deficit in the motor domain (including FTT, Grooved pegboard and grip strength), while their relatives exhibit an intermediate performance (Frantom et al., 2008). Conversely, a recent family-based study found normal FTT performance in euthymic BD

patients with a history of psychosis and in their unaffected first-degree relatives (Kim et al., 2015). Moreover, young euthymic BD patients and their healthy first-degree relatives displayed a similar dysfunction in the striatum activation pattern during motor response inhibition tasks when compared to healthy young controls (Deveney et al., 2012a). To our knowledge, ours is the first neurocognitive follow-up study of BD-Rel. According to the present results, MMS dysfunction is not consistently stable over time in healthy relatives, but instead undergoes several fluctuations. Nevertheless, further longitudinal studies must test the hypothesis that motor dysfunction represents a suitable endophenotype of BD.

Dysfunctional MMS in severe mental illnesses such as BD seems to be a relevant factor, as this specific deficit may have a negative impact on performance in other neuropsychological tests, such as attention, processing speed concentration and memory (Wilder-Willis et al., 2001).

The present results must be considered in the context of some limitations. Firstly, only right-handed subjects were included in this study. Secondly, the T3 analysis and comparisons of repeated measures should be viewed with caution, since substantial sample attrition took place over the 5-year follow-up period, which could weaken the reliability of the findings. Thirdly, the influence of medication on neurocognition is a variable that is difficult to rule out (Balanzá-Martínez et al., 2010; Dias et al., 2012). According to our results, only benzodiazepines and carbamazepine impaired the patients' MMS performance, but benzodiazepines might have been prescribed to particularly difficult to treat patients, who might be more anxious and therefore perform worse than their non-anxious counterparts. This finding agrees with those of previous studies (Kocsis et al., 1993; Wingo et al.; Atagün et al., 2013).

Hence, to fully explain the adverse effects of psychopharmacological treatments on MMS would require a more detailed analysis and larger samples of patients, and ideally randomized clinical trials looking at cognition as a primary outcome (Martínez-Arán and Vieta, 2015).

## 5. Conclusion

Significant differences in patients' MMS performance are apparent when compared with that of their healthy relatives and controls, regardless of most clinical and sociodemographic variables. Moreover, the performance of relatives is of an intermediate level, between that of patients and controls. Therefore, dysfunction in MMS could be considered a potential endophenotype of BD. Further studies are needed to rule out possible iatrogenic effects of some psychopharmacological treatments on motor functioning.

## Conflicts of interest

None.

## Role of funding source

RT-S is partially funded by Generalitat Valenciana (PROMETEOII/2015/021). RT-S is also partially funded by a national grant PI14/00894 which belongs to the Spanish "Plan Nacional de I+D+I 2013–2016" and is co-funded by the "ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) Grant no. PI14/00894. VB-M acknowledges a UGP-14-184 Project, funded by FISABIO (Valencia, Spain).

The funding sources were not involved in the design of the study, management, analysis, and interpretation of the data.

## Acknowledgments

The authors would like to thank the participating subjects and the staff of the mental health centers in Foios, Catarroja and Paterna, in the

metropolitan area of Valencia, Spain.

## References

- American Psychiatric Association, 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision (DSM-IV-TR) Fourth ed.. American Psychiatric Association, Washington.
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., Van Os, J., 2011. A 2-year naturalistic study on cognitive functioning in bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 123, 190–205.
- Atagün, M.I., Balaban, O.D., Lordoglu, D.Y., Evren, E.C., 2013. Lithium and valproate may affect motor and sensory speed in patients with bipolar disorder. *Bull. Clin. Psychopharmacol.* 23 (4), 305–314.
- Balanzá-Martínez, V., Rubio, C., Selva-Vera, G., Martínez-Arán, A., Sánchez-Moreno, J., Salazar-Fraile, J., Vieta, E., Tabarés-Seisdedos, R., 2008. Neurocognitive endophenotypes (Endophenocognities) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32, 1426–1438.
- Balanzá-Martínez, V., Selva, G., Martínez-Arán, A., Prickaerts, J., Salazar, J., González-Pinto, A., Vieta, E., Tabarés-Seisdedos, R., 2010. Neurocognition in bipolar disorders—A closer look at comorbidities and medications. *Eur. J. Pharmacol.* 626, 87–96.
- Best, J.R., 2010. Effects of physical activity on children's executive function: contributions of experimental research on aerobic exercise. *Dev. Rev.* 30, 331–351.
- Bolbecker, A.R., Hong, S.L., Kenta, J.S., Forsyth, J.K., Klainig, M.J., Lazarb, E.K., O'Donnella, B.F., Hetrick, W.P., 2011. Paced finger-tapping abnormalities in bipolar disorder indicate timing dysfunction. *Bipolar Disord.* 13, 99–110.
- Bora, E., Yucel, M., Pantelis, Ch., 2009. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J. Affect. Disord.* 113, 1–20.
- Bortolato, B., Miskowiak, K.W., Köhler, C.A., Vieta, E., Carvalho, A.F., 2015. Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 11, 3111–31125.
- Calautti, C., Jones, P.S., Guineestre, J.Y., Naccarato, M., Sharma, N., Day, D.J., Carpenter, T.A., Warburton, E.A., Baron, J.C., 2010. The neural substrates of impaired finger tapping regularity after stroke. *Neuroimage* 50 (1), 1–6.
- Cardoso, T., Bauer, I.E., Meyer, T.D., Kapczynski, F., Soares, J.C., 2015 Sep. Neuroprogression and cognitive functioning in bipolar disorder: a systematic review. *Curr. Psychiatry Rep.* 17 (9), 75.
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., García-García, M., Reinares, M., Torrent, C., Salamero, M., 2002. Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la Escala de YoungMed. *Clin.* 119, 366–371.
- Core Team, R., 2016. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria (<https://www.R-project.org/>).
- Depp, C.A., Mausbach, B.T., Harmell, A.L., Savla, G.N., Bowie, C.R., Harvey, P.D., Patterson, T.L., 2012. Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 14 (3), 217–226.
- Deveney, C.M., Connolly, M.E., Jenkins, S.E., Kim, P., Fromm, S.J., Brotman, M.A., Pine, D.S., Leibenluft, E., 2012a. Striatal dysfunction during failed motor inhibition in children at risk for bipolar disorder. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 38, 127–133.
- Deveney, C.M., Connolly, M.E., Jenkins, S.E., Kim, P., Fromm, S.J., Pine, D.S., Leibenluft, E., 2012b. Neural recruitment during failed motor inhibition differentiates youths with bipolar disorder and severe mood dysregulation. *Biol. Psychol.* 89, 148–155.
- Dias, V.V., Balanzá-Martínez, V., Soeiro-de-Souza, M.G., Moreno, R.A., Figueira, M.L., Machado-Vieira, R., Vieta, E., 2012. Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. *Acta Psychiatr. Scand.* 126 (5), 315–331.
- Frantom, L.V., Allen, D.N., Cross, C.L., 2008. Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 10, 387–399.
- Glahn, D.C., Almasy, L., Barguil, M., Hare, E., Peralta, J.M., Kent, J.W., Jr, Dassori, A., Contreras, J., Pacheco, A., Lanzagorta, N., Nicolini, H., Ravento's, H., Escamilla, M.A., 2010. Neurocognitive Endophenotypes for Bipolar Disorder Identified in Multiplex Multigenerational Families. *Arch. Gen. Psychiatry* 67 (2), 168–177.
- Goswami, U., Sharma, A., Khastagir, U.R., Ferrier, I.N., Young, A.H., Gallagher, P., Thompson, J.M., Moore, P.B., 2006. Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *Br. J. Psychiatry.* 188, 366–373.
- Gottesman II and Gould, T.D., 2003. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am. J. Psychiatry* 160, 636–645.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56–62.
- Hasler, G., Drevets, W.C., Gould, T.D., Gottesman, I.I., Manji, H.K., 2006. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biol. Psychiatry.* 60, 93–105.
- Joffe, R.T., MacDonald, C., Kutcher, S.P., 1988. Lack of differential cognitive side effects of lithium and carbamazepine in bipolar affective disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 8, 425–428.
- Kim, D., Kim, J., Koo, T., Yun, H., Won, S., 2015. Shared and distinct neurocognitive endophenotypes of schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 13 (1), 94–102.
- Kocsis, J.H., Shaw, E.D., Stokes, P.E., Wilner, P., Elliot, A.S., Sikes, C., Myers, B., Manevitz, A., Parides, M., 1993. Neuropsychologic effects of lithium discontinuation. *J. Clin. Psychopharmacol.* 13 (4), 268–275.
- Lage, G.M., Malloy-Diniz, L.F., Neves, F.S., Gallo, L.G., Valentini, A.S., Correa, H., 2013. A kinematic analysis of manual aiming control on euthymic bipolar disorder.

- Psychiatry Res. 208, 140–144.
- Langenecker, Scott A., Saunders, Erika F.H., Kade, Allison M., Ransom, Michael T., Melvin, McInnis, G., 2010. Intermediate: cognitive phenotypes in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 122, 285–293.
- Larkin, J.G., McKee, P.J., Brodie, M.J., 1992. Rapid tolerance to acute psychomotor impairment in epileptic patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 33 (1), 111–114.
- Lim, C.S., Baldessarini, R.J., Vieta, E., Yucel, M., Bora, E., Sim, K., 2013. Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: review of the evidence. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37 (3), 418–435.
- Lohr, J.B., Caligiuri, M.P., 2006. Abnormalities in motor physiology in bipolar disorder. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 18 (3), 342–349.
- Lolich, M., Holtzman, J.N., Rago, C.M., Vázquez, G.H., 2015. Neuroprogression and cognition in bipolar disorders: a systematic review of cognitive performance in euthymic patients. *Vertex* 26 (122), 265–275.
- Loring, D.W., Meador, K.J., 2004. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Neurology* 62, 872–877.
- Löv Dahl, H., Bøen, E., Malt, E.A., Malt, U.F., 2014. Somatic and cognitive symptoms as indicators of potential endophenotypes in bipolar spectrum disorders: an exploratory and proof-of-concept study comparing bipolar II disorder with recurrent brief depression and healthy controls. *J. Affect. Dis.* 166, 59–70.
- MacPhee, G.J., Goldie, C., Roulston, D., Potter, L., Agnew, E., Laidlaw, J., Brodie, M.J., 1986. Effect of carbamazepine on psychomotor in naïve subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 30 (1), 37–42.
- Martinez-Arán, A., Vieta, E., 2015 Feb. Cognition as a target in schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25 (2), 151–157.
- McDonough-Ryan, P., DelBello, M., Shear, P.K., Ris, D.M., Soutullo, C., Strakowski, S.M., 2002. Academic and cognitive abilities in children of parents with bipolar disorder: a test of the nonverbal learning disability model. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 24 (3), 280–285.
- Meador, K.J., Loring, D.W., Ray, P.G., Ray, P.G., Murro, A.M., King, D.W., Nichols, M.E., Deer, E.M., Goff, W.T., 1999. Different cognitive effects of carbamazepine and gabapentin. *Epilepsia* 40 (9), 1279–1285.
- Meador, K.J., Loring, D.W., Ray, P.G., Ray, P.G., Murro, A.M., King, D.W., Perrine, K.R., Vazquez, B.R., Kiolbasa, T., 2001. Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. *Neurology* 56 (9), 1177–1182.
- Molinari, M., Leggio, M., Thaut, M., 2007. The cerebellum and neural networks for rhythmic sensorimotor synchronization in the human brain. *Cerebellum* 6, 18–23.
- Mora, E., Portella, M.J., Forcada, I., Vieta, E., Mur, M., 2013. Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in lithium-treated, euthymic bipolar patients: a 6-year follow up study. *Psychol. Med.* 43, 1187–1196.
- Porter, R.J., Robinson, L.J., Malhi, G.S., Gallagher, P., 2015 Dec. The neurocognitive profile of mood disorders - a review of the evidence and methodological issues. *Bipolar Disord.* 17 (Suppl. 2), 21–40.
- Ramos-Brieva, J., Cordero-Villafafila, A., 1986. Validación de la versión castellana de la Escala de Hamilton para la Depresión. *Actas Esp. Psiquiatr.* 14, 324–334.
- Read, C.L., Stephen, L.J., Stolarek, I.H., Paul, A., Sills, G.J., Brodie, M.J., 1998. Cognitive effects of anticonvulsant monotherapy in elderly patients: a placebo-controlled study. *Seizure* 7 (2), 159–162.
- Reitan, R.M., Wolfson, D., 1985. The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical Interpretation. Neuropsychology Press, Tucson, Arizona.
- Salazar-Fraile, J., Balanzá-Martínez, V., Selva-Vera, G., Martínez-Arán, A., Sánchez-Moreno, J., Rubio, C., Vieta, E., Gómez-Beneyto, M., Tabarés-Seisdedos, R., 2009. Motor speed predicts stability of cognitive deficits in both schizophrenic and bipolar I patients at one-year follow-up. *Eur. J. Psychiatry.* 23 (N.º3), 184–197.
- Samamé, C., Martino, D.J., Strejilevich, S.A., 2014. Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: a meta-analytic study. *J. Affect. Dis.* 164, 130–138.
- Sarıççek, A., Yahn, N., Hıdıroğlu, C., Çavuşoğlu, B., Taş, C., Ceylan, D., Zorlu, N., Ada, E., Tunca, Z., Özerdem, A., 2015. Neuroanatomical correlates of genetic risk for bipolar disorder: a voxel-based morphometry study in bipolar type I patients and healthy first degree relatives. *J. Affect. Disord.* 186, 110–118.
- Sasayama, D., Hori, H., Teraishi, T., Hattori, K., Ota, M., Matsuo, J., Kawamoto, Y., Kinoshita, Y., Hashikura, M., Amano, N., Higuchi, T., Kunugi, H., 2012. More severe impairment of manual dexterity in bipolar disorder compared to unipolar major depression. *J. Affect. Disord.* 136, 1047–1052.
- Selva-Vera, G., Balanza-Martinez, V., Salazar-Fraile, J., Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Correa, P., et al., 2010. The switch from conventional to atypical antipsychotic treatment should not be based exclusively on the presence of cognitive deficits. A pilot study in individuals with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 10, 47.
- Stewart, S.A., 2005. *The effects of benzodiazepines on cognition.* *J. Clin. Psychiatry* 66 (Suppl. 2), 9–13.
- Tabarés-Seisdedos, R., Salazar, J., Selva, G., Balanzá, V., Ballester, F., Cózar, R., Leal, C., Gómez-Beneyto, M., 2003. *Abnormal motor asymmetry only during bimanual coordination in schizophrenic patients compared to healthy subjects.* *Schizophr. Res.* 61, 245–253.
- Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, A., Salazar-Fraile, J., Selva-Vera, G., Rubio, C., Mata, I., Gómez-Beneyto, M., Vieta, E., 2008. *Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up.* *J. Affect. Disord.* 109, 286–299.
- Torrent, C., Martínez-Arán, A., del Mar Bonnin, C., Reinares, M., Daban, C., Solé, B., Rosa, A.R., Tabarés-Seisdedos, R., Popovic, D., Salamero, M., Vieta, E., 2012. *Long-term outcome of cognitive impairment in bipolar disorder.* *J. Clin. Psychiatry* 73 (7), e899–e905.
- Van der Fels, I.M., Te Wierike, S.C., Hartman, E., Elferink-Gemser, M.T., Smith, J., Visscher, C., 2015. *The relationship between motor skills and cognitive skills in 4-16 year old typically developing children: a systematic review.* *J. Sci. Med. Sport* 18 (6), 697–703.
- Vieta, E., 2014. *The bipolar maze: a roadmap through translational psychopathology.* *Acta Psychiatr. Scand.* 129 (5), 323–327.
- Weschler, D., 1997. *Weschler memory scale -Third Edition.* In: Anonymous.
- Wilder-Willis, K.E., Sax, K.W., Rosenberg, H.L., Fleck, D.E., Shear, P.K., Strakowski, S.M., 2001. *Persistent attentional dysfunction in remitted bipolar disorder.* *Bipolar Disord.* 3, 58–62.
- Wingo, A.P., Wingo, T.S., Harvey, P.D., Baldessarini, R.J., 2009. *Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis.* *J. Clin. Psychiatry* 70 (11), 1588–1597.
- Witt, S.T., Laird, A.R., Meyerand, M.E., 2008. *Functional neuroimaging correlates of finger-tapping task variations: an ALE meta-analysis.* *Neuroimage* 42 (1), 343–356.
- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., 1978. *A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity.* *Br. J. Psychiatry* 133, 429–435.

