



VNIVERSITAT (Ψ)
E VALÈNCIA
Facultat de Psicologia

**FUNCIONAMIENTO NEUROPSICOLÓGICO EN EL TRASTORNO
BIPOLAR: ESTABILIZADORES DEL HUMOR Y
BENZODIACEPINAS**

Tesis Doctoral

Programa de Doctorado 03150 de Psicología Clínica y de la Salud

Doctorando

Ana María Sabater Ferragut

Directores

Dr. Lorenzo Livianos Aldana

Dr. Luis Moya Albiol

Dra. Ana García Blanco

Solicitud de depósito

Octubre 2021



El Dr Lorenzo Livianos Aldana, el Dr Luis Moya Albiol y la Dra. Ana C. García Blanco, de
la Universitat de València,

DECLARAN:

Que el trabajo titulado

**Funcionamiento neuropsicológico en el trastorno bipolar: estabilizadores del humor
y benzodiacepinas**

, que presenta Ana María Sabater Ferragut se ha realizado bajo nuestra dirección y
cumple los requisitos para poder optar a la obtención del título de doctora.

Y para que así conste y tenga los efectos oportunos, firmamos el presente documento.

Lorenzo Livianos Aldana

Luis Moya Albiol

Ana C. García Blanco

Valencia, 30 de octubre de 2021

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, todo mi agradecimiento a los directores de la tesis, por su inestimable ayuda y por la gran paciencia que han mostrado conmigo, acompañándome en el largo, y a veces lleno de obstáculos, camino que me ha conducido hasta finalizarla.

Agradezco al Dr. Josep Ribes Cuenca, mi compañero y amigo desde que comencé a desempeñar mi trabajo en la Unidad de Psicogeriatría de la Fe, todo lo que de él he aprendido sobre las enfermedades mentales, sobre el trastorno bipolar y sobre la atención a los pacientes. Su entrega y humanidad han sido, y siguen siendo cada día, un ejemplo para mí.

Agradezco al equipo de investigación del Servicio de Psiquiatría y Psicología Clínica de La Fe la contagiosa ilusión con la que me han iniciado en este campo, tan a menudo ignorado por los clínicos.

Agradezco también a todos mis compañeros del Servicio de Psiquiatría y Psicología Clínica de La Fe su compañerismo, su profesionalidad y su perseverancia en el intercambio de conocimientos, aun en tiempos de pandemia.

Mi gratitud a la Asociación Valenciana de Trastorno Bipolar, por su ayuda en el reclutamiento de pacientes y su constante entrega en la difusión de los conocimientos que surgen sobre la enfermedad bipolar para mejorar la vida de las personas que sufren este trastorno.

Mi agradecimiento también a todos los participantes de estudio, pacientes y personas del grupo control, por su desinteresada colaboración y su comprensión de que la investigación es el único camino para que avance la ciencia.

A mis amores: Alfredo, Aina y Alfre.

.ÍNDICES

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE TABLAS	Pág. 13
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	Pág. 19
1. INTRODUCCIÓN	Pág. 23
1.1. ASPECTOS GENERALES DEL TRASTORNO BIPOLAR: DESCRIPCIÓN, EPIDEMIOLOGÍA	Pág. 23
1.1.1. Etiología	Pág. 24
1.1.2. Historia	Pág. 24
1.1.3. Polaridad	Pág. 25
1.1.4. Factores predictores	Pág. 25
1.1.5. Tipos	Pág. 26
1.1.6. Edad de inicio	Pág. 28
1.1.7. Diferencias de género	Pág. 29
1.1.8. Comorbilidad somática y suicidio	Pág. 31
1.1.9. Funcionalidad	Pág. 34
1.1.10. Criterios diagnósticos de depresión y manía	Pág. 35
1.1.11. Neurobiología del TB	Pág. 38
1.2. NEUROCOGNICIÓN EN EL TRASTORNO BIPOLAR	Pág. 42
1.2.1. Variables relacionadas con el rendimiento cognitivo	Pág. 43
1.2.2. Diferencias de perfiles entre Trastorno Bipolar I y Trastorno Bipolar II	Pág. 44
1.2.3. El impacto de los síntomas psicóticos	Pág. 45
1.2.4. Progresión de la enfermedad	Pág. 47
1.2.5. Funcionamiento psicosocial	Pág. 49
1.2.6. Variabilidad/ Heterogeneidad	Pág. 51
1.2.7. Deterioro en diferentes dominios cognitivos	Pág. 53
1.2.8. Cognición social	Pág. 56
1.2.9. Endofenotipos	Pág. 58
1.3 EL PAPEL DEL LITIO SOBRE LA COGNICIÓN EN PACIENTES DE TRASTORNO BIPOLAR	Pág. 64
1.4 EFECTOS SOBRE LA COGNICIÓN DEL USO CONTINUADO DE BENZODIACEPINAS EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES DE TRASTORNO BIPOLAR	Pág. 72
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	Pág. 79
3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	Pág. 83
3.1 OBJETIVO GENERAL	Pág. 83
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	Pág. 83
3.3 HIPÓTESIS	Pág. 84

4. MATERIAL Y MÉTODOS	Pág. 87
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	Pág. 87
4.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO	Pág. 87
4.2.1 Criterios de Inclusión	Pág. 88
4.2.2 Criterios de exclusión	Pág. 89
4.3. MÉTODOS	Pág. 90
4.3.1. Descripción de las escalas clínicas	Pág. 92
4.3.2 Descripción de los test neuropsicológicos	Pág. 95
4.3.3 Análisis de los datos	Pág. 100
5. RESULTADOS	Pág. 103
5.1 RESULTADOS DEL ESTUDIO DE LOS EFECTOS DEL LITIO FRENTE A ESTABILIZADORES DEL HUMOR SOBRE LAS FUNCIONES COGNITIVAS	Pág. 104
5.2 RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS EFECTOS DE LAS BENZODIACEPINAS SOBRE LAS FUNCIONES COGNITIVAS	Pág. 147
6. DISCUSIÓN	Pág. 209
6.1 FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	Pág. 225
7. CONCLUSIONES	Pág. 229
7.1 ESTUDIO DE LITIO	Pág. 229
7.2 ESTUDIO DE BENZODIACEPINAS	Pág. 230
7.3 RELEVANCIA CLÍNICA	Pág. 230
8. BIBLIOGRAFÍA	Pág. 235
9. ANEXOS	Pág. 263
9.1 Dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe	Pág. 265
9.2 Hoja informativa y consentimiento para pacientes del estudio	Pág. 268
9.3 Hoja informativa y consentimiento para sujetos control del estudio	Pág. 273

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Variables demográficas del grupo control y de los grupos de pacientes en tratamiento con litio y anticonvulsivantes.

Tabla 2. Puntuaciones en las escalas de depresión (HDRS) y manía (YMRS) del grupo control y de los grupos de tratamiento con litio y anticonvulsivantes.

Tabla 3. Resultados en la Escala Autoaplicada de Adaptación Social y en la Escala de Evaluación de la Actividad Global en el en el grupo control y los grupos de pacientes según tratamiento con diferentes estabilizadores del humor.

Tabla 4. Comparaciones múltiples post-hoc de la Escala Autoaplicada de Adaptación Social (SASS) entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con litio y en tratamiento combinado con litio y otro estabilizador del humor y el grupo en tratamiento sólo con otros estabilizadores del humor.

Tabla 5. Variables clínicas y medicación adicional en los grupos de pacientes de trastorno bipolar.

Tabla 6. Puntuaciones en la WAIS-III (CI Total y Span de dígitos) en el grupo control y los distintos grupos de tratamiento con litio y anticonvulsivantes

Tabla 7. Puntuaciones en la Escala de Memoria de Wechsler (WMS-III) en el grupo control y los distintos grupos de pacientes según tratamiento con litio o con otros anticonvulsivantes. Los datos mostrados son media y desviación típica ().

Tabla 8. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con litio y en tratamiento combinado con litio y otro estabilizador del humor y el grupo en tratamiento sólo con otros estabilizadores del humor. Memoria auditiva inmediata de WMS-III.

Tabla 9. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con litio y en tratamiento combinado con litio y otro estabilizador del humor y el grupo en tratamiento sólo con otros estabilizadores del humor. Memoria inmediata de WMS-III.

Tabla 10. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con litio y en tratamiento combinado con litio y otro estabilizador del humor y el grupo en tratamiento sólo con otros estabilizadores del humor. Memoria auditiva demorada de WMS-III.

Tabla 11. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con litio y en tratamiento combinado con litio y otro estabilizador del humor y el grupo en tratamiento sólo con otros estabilizadores del humor. Memoria visual demorada de WMS-III.

Tabla 12. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con litio y en tratamiento combinado con litio y otro estabilizador del humor y el grupo en tratamiento sólo con otros estabilizadores del humor. Reconocimiento auditivo demorado de WMS-III.

Tabla 13. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con litio y en tratamiento combinado con litio y otro estabilizador del humor y el grupo en tratamiento sólo con otros estabilizadores del humor. Memoria demorada de WMS-III.

Tabla 14. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con litio y en tratamiento combinado con litio y otro estabilizador del humor y el grupo en tratamiento sólo con otros estabilizadores del humor. Memoria de Trabajo de WMS-III.

Tabla 15. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con litio y en tratamiento combinado con litio y otro estabilizador del humor y el grupo en tratamiento sólo con otros estabilizadores del humor. Localización Espacial de WMS-III.

Tabla 16. Puntuaciones en el Test de la Figura Compleja de Rey (ROCFT) en el grupo control y los grupos de tratamiento con litio y anticonvulsivantes.

Tabla 17. Puntuaciones en el Test de Palabras y Colores Stroop en el grupo control y en los grupos de tratamiento con litio y anticonvulsivantes.

Tabla 18. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con litio y en tratamiento combinado con litio y otro estabilizador del humor y el grupo en tratamiento sólo con otros estabilizadores del humor. Colores de Stroop.

Tabla 19. Puntuaciones en el Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST) en el grupo control y en los grupos de tratamiento con litio y anticonvulsivantes.

Tabla 20. Puntuaciones en la prueba Torre de Hanoi en el grupo control y en los grupos de tratamiento con litio y anticonvulsivantes.

Tabla 21. Puntuaciones en la Batería de Evaluación Frontal (FAB) en el grupo control y en los grupos de tratamiento con litio y anticonvulsivantes.

Tabla 22. Puntuaciones en el Trail Making Test (TMT) en el grupo control y en los grupos de tratamiento con litio y anticonvulsivantes.

Tabla 23. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con litio y en tratamiento combinado con litio y otro estabilizador del humor y el grupo en tratamiento sólo con otros estabilizadores del humor. TMT (A).

Tabla 24. Puntuaciones en la prueba Test de los Ojos en el grupo control y en los grupos de tratamiento con litio y anticonvulsivantes.

Tabla 25. Diferencias significativas entre cada grupo de pacientes de trastorno bipolar en tratamiento con litio y otros estabilizadores del humor y el grupo control.

Tabla 26. Variables sociodemográficas del grupo control y los grupos de pacientes según tratamiento con benzodiazepinas o no tratamiento.

Tabla 27. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en la variable edad.

Tabla 28. Puntuaciones en las escalas de depresión y manía del grupo control y de los grupos de tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas.

Tabla 29. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. HDRS.

Tabla 30. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. YMRS

Tabla 31. Puntuaciones en la SASS y en la EEAG del grupo control y de los grupos de tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas.

Tabla 32. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. SASS.

Tabla 33. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. EEAG.

Tabla 34. Variables relacionadas con la enfermedad y la medicación adicional según el grupo de pacientes, consumidores o no de benzodiazepinas.

Tabla 35. Puntuaciones en la Escala de Inteligencia de Wechsler en el grupo control y en los grupos de pacientes en tratamiento y sin tratamiento con benzodiazepinas.

Tabla 36. Puntuaciones en la Escala de Memoria de Wechsler en el grupo control y en los grupos de pacientes en tratamiento y sin tratamiento con benzodiazepinas.

Tabla 37. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Auditivo Inmediato de WMS-III.

Tabla 38. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Visual Inmediato de WMS-III.

Tabla 39. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Memoria Inmediata de WMS-III.

Tabla 40. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Auditivo demorado de WMS-III.

Tabla 41. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Visual Demorado de WMS-III.

Tabla 42. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Memoria demorada de WMS-III.

Tabla 43. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Memoria de trabajo de WMS-III.

Tabla 44. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Localización espacial de WMS-III.

Tabla 45. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Letras y números de WMS-III.

Tabla 46. Puntuaciones en el Test de la Figura Compleja de Rey en el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento y sin tratamiento con benzodiazepinas.

Tabla 47. Puntuaciones en el Test de Palabras y Colores Stroop del grupo control y de los grupos de pacientes en tratamiento y sin tratamiento con benzodiazepinas.

Tabla 48. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Colores Stroop.

Tabla 49. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Palabra-Color Stroop.

Tabla 50. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Interferencia Stroop.

Tabla 51. Puntuaciones en el Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin del grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento y sin tratamiento con benzodiazepinas.

Tabla 52. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Porcentaje de errores totales de WCST.

Tabla 53. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Porcentaje de errores no perseverativos de WCST.

Tabla 54. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Porcentaje de respuestas de nivel conceptual de WCST.

Tabla 55. Puntuaciones en la prueba Torre de Hanoi del grupo control y de los grupos de pacientes en tratamiento o sin tratamiento con benzodiazepina.

Tabla 56. Puntuaciones en la Batería de Evaluación Frontal del grupo control y de los grupos de pacientes en tratamiento o sin tratamiento con benzodiazepina.

Tabla 57. Puntuaciones en el Trail Making Test del grupo control y de los grupos de pacientes en tratamiento o sin tratamiento con benzodiazepina.

Tabla 58. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. TMT (A).

Tabla 59. Puntuaciones en la prueba Test de los Ojos del grupo control y de los grupos de pacientes en tratamiento o sin tratamiento con benzodiazepina.

Tabla 60. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Test de los ojos.

Tabla 61. Diferencias significativas entre el grupo control y los grupos de pacientes de trastorno bipolar, según tratamiento con benzodiazepinas o no tratamiento, y diferencias entre los dos grupos de pacientes en los test neuropsicológicos

ABREVIATURAS (por orden de aparición en el texto)

TB	Trastorno bipolar
DSM	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro
HPA	Eje hipotalámico pituitario adrenal
HPG	Eje hipotalámico pituitario gonadal
GABA	Acido gamma-aminobutírico
ADN	Acido desoxirribonucleico
RM	Resonancia magnética
TDAH	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
CI	Cociente intelectual
PFC	Córtex prefrontal
SNC	Sistema nervioso central
GSK-3	Glucógeno sintasa Kinasa 3
DCL	Deterioro cognitivo leve
L	Grupo litio
C	Grupo control
HUP La Fe	Hospital Universitario y Politécnico La Fe
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
YMRS	Young Mania Rating Scale
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
TMT-A o B	Trail Making test parte A o B
WMS-R	Wechsler Memory Scale Revised
RCFT	Recuerdo de Rey Complex Figure test
ROCFT	Copia del Test Figura Compleja de Rey
WCST	Wiscosin Card sorting Test
FAB	Frontal Assessment Battery
SCID	Entrevista Clínica estructurada de Trastornos del DSM
SCAN	Escalas para Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría
CPI	Inventario Chino de polaridad
CGI-BP	Escala de impresión Clínica Global para pacientes con trastorno bipolar

CGI-S	Impresión Clínica global Escala de gravedad
CGI-I	Impresión Clínica global Escala de mejora
SASS	Adaptation Self-evaluation Scale
EEAG	Escala de evaluación de la Actividad Global
TOH	Tower of Hanoi
ToM	Teoría de la mente
LA	Pacientes en terapia con litio y anticonvulsivante
A	Pacientes en terapia con anticonvulsivante
N	Número de pacientes
PD	Puntuación directa
ns	No significativo
Sig	Significación estadística (valor de p)
PC	Percentil
PT	Puntuación típica
NB	No benzodiazepinas
SB	Sí benzodiazepinas
PI	Puntuación índice
I-J	Grupos de pacientes y grupo control (diferencia de medias)

.INTRODUCCION

I. INTRODUCCIÓN

1.1 ASPECTOS GENERALES DEL TRASTORNO BIPOLAR: DESCRIPCIÓN, EPIDEMIOLOGÍA.

El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad mental crónica, recurrente y, en un número considerable de casos, muy incapacitante (Manji et al, 2001; Sanchez-Moreno et al, 2017). Es considerada por la Organización Mundial de la Salud como uno de los problemas de salud más urgentes a nivel mundial y se sitúa entre las 20 principales causas de discapacidad en el mundo, siendo una de las cinco causas de carga de enfermedad entre los trastornos mentales y trastornos por uso de sustancias. Considerando un DALY (disability-adjusted life years) como el equivalente a la pérdida de un año de vida saludable debido a una enfermedad o lesión particular, El TB fue responsable de 9.9 millones de DALYs en 2013, explicando el 0.4 % de DALYs del total de enfermedades y lesiones (Ferrari et al, 2016).

Globalmente, la incidencia de casos del TB se estima que crece continuamente, siendo en 2017 de 4,53 millones (3,94 a 5,24 millones). Respecto a la distribución por sexos, el número de incidencia de casos en mujeres supera al de hombres, siendo de 2,29 millones (2,00 a 2,64) en mujeres y 2,24 millones (1,95 a 2,59) en hombres. En cuanto a la edad, la incidencia de casos difiere entre los diferentes grupos de edad, pero tiende a permanecer estable desde los 25 años en todos los grupos. La incidencia es mayor en el grupo entre 10 y 14 años, disminuye en el grupo entre 20 y 24 años, y aumenta hasta alcanzar el segundo pico, hacia la edad de 45 años. Aunque el número global de casos ha aumentado en el mundo durante los últimos 28 años, lo que es consistente con la tendencia al aumento de la población mundial, la razón de incidencia ha permanecido estable (He et al, 2020), pero los cambios demográficos causados por la disminución de las tasas de mortalidad mundial y el aumento de la edad media de la población han llevado a un aumento constante de los casos prevalentes y de la carga bruta (Ferrari et al, 2016).

La distribución de la prevalencia del TB a lo largo de la vida es más similar a la esquizofrenia que a otros trastornos mentales, como depresión mayor, distimia y trastorno de ansiedad, con considerablemente mayor prevalencia en edades mucho más tempranas.

1.1.12. Etiología

La etiología del TB incluye factores genéticos, del neurodesarrollo y psicosociales, con predominio de los factores neurobiológicos. El más fuerte y consistente factor de riesgo para sufrir un TB es tener una historia familiar positiva de TB, aumentando la magnitud del riesgo con el grado de parentesco (Miller and Black, 2020). La heredabilidad del TB es de entre el 60 y el 90%, con agregación en familias, un incremento de ocho veces del riesgo en familiares de primer grado, y una ratio de mucha mayor concordancia en gemelos monocigóticos comparados con gemelos dicigóticos (concordancia, 40%-70% vs 4%-9%) (Cipriani et al., 2017).

1.1.13. Historia

La primera descripción del TB se remonta a Areteo de Capadocia, quien probablemente fue el primero en describir la relación cercana entre depresión y manía hace aproximadamente 2000 años: “Pienso que la melancolía es el principio y una parte de la manía... El desarrollo de la manía es realmente un empeoramiento de la enfermedad más que un cambio a otra enfermedad... En la mayoría de ellos la tristeza mejoró después de un tiempo y cambió a felicidad; los pacientes entonces desarrollan una manía” (Almeida, 2016).

Varios siglos más tarde, a comienzos del s. XX, Emil Kraepelin, padre de la moderna nosología psiquiátrica, propuso que los trastornos mentales psicóticos podrían ser entendidos como expresiones de enfermedades biológicas reales. En 1899, presentó la separación de psicosis en dos grupos distintos: demencia precoz (esquizofrenia) y

psicosis maniaco -depresiva, el término que actualmente se conoce como TB (Cipriani et al., 2017).

1.1.14. Polaridad

El concepto nuclear para el diagnóstico del TB es la polaridad (Fountoulakis, 2015). La enfermedad se caracteriza por la presencia y alternancia de episodios maníacos y episodios depresivos, con un supuesto retorno al nivel premórbido de funcionamiento entre los episodios. Son los episodios de manía los que otorgan de entidad diagnóstica al TB. Además, otros aspectos importantes del trastorno son la intensidad, la duración y la frecuencia del cambio del estado de ánimo y su pertinencia o no pertinencia, su relación y su autonomía respecto a un determinado estímulo (Fountoulakis, 2015).

Respecto a la polaridad del episodio al inicio de la enfermedad, cuando el primer episodio es depresivo se ha asociado con un mayor número de episodios depresivos a lo largo del curso de la enfermedad, un incremento del riesgo de intentos de suicidio y mayor ciclación rápida (cuatro o más episodios depresivos en un año), en comparación con los pacientes cuyo primer episodio se ha situado en el polo de la manía. Estos pacientes también sufren mayor grado de deterioro en el funcionamiento durante los episodios depresivos. Similarmente, los pacientes cuyo primer episodio es de manía experimentan un deterioro más grave en el funcionamiento durante los episodios maníacos (Forty et al., 2009).

1.1.15. Factores predictores

Factores predictores potenciales del desarrollo de un TB son: alteraciones en la regulación emocional; historia familiar de trastornos del humor; factores de personalidad (neuroticismo); estilo cognitivo caracterizado por la dominancia de determinación, perfeccionismo, auto-criticismo y autonomía; insuficientes cuidados tempranos intra y extrafamiliares (Bauer et al., 2008).

Entre los factores predictores del curso de la enfermedad se encuentran: la edad de inicio (conversión desde depresión unipolar con episodios depresivos en etapas tempranas de la vida más probablemente a TB I, y desde episodios más tardíos más probablemente a TB II); género (conversión desde depresión unipolar en hombres más probablemente hacia TB I, y en mujeres más probablemente a TB II); inestabilidad en los ritmos circadianos (influencia en el riesgo de recaída); cambios en el sueño (influencia en los cambios del humor en el siguiente día); acontecimientos vitales estresantes, con influencia en el inicio de la enfermedad y recaída en episodios depresivos e (hipo) maníacos; insuficiente apoyo social de familiares o amigos, frecuente criticismo y/o excesiva implicación emocional, con influencia en el tiempo de remisión, riesgo de recaída y grado de deterioro (Bauer et al., 2008).

1.1.16. Tipos

La enfermedad bipolar no es un único trastorno, sino que se concibe como un espectro de trastornos que se suceden en un continuo y con la característica común entre ellos de alteraciones del ánimo. El concepto de “espectro bipolar” es complejo, y no existen límites nítidos entre cambios normales de humor, temperamento ciclotímico, TB bipolar tipo I y TB tipo II. Además, el diagnóstico está complicado por el hecho de que el mismo paciente pueda presentar diferentes expresiones de la enfermedad, que van desde la manía psicótica, a estados mixtos o a la depresión, y tiene episodios intermedios de hipomanía, manía subsindrómica o depresión subsindrómica e intervalos libres de síntomas (Grunze, 2011).

Definiendo los distintos trastornos que formarían el espectro bipolar, el TB I se caracteriza por la ocurrencia de uno o más episodios maníacos o mixtos, acompañados de uno o más episodios de depresión mayor. El TB II requiere la presencia de uno o más episodios de depresión mayor y al menos un episodio hipomaniaco.

Frecuentemente se infradiagnostica el TB II. Mientras que el TB I ha sido descrito ampliamente, el TB II emergió más tarde como una condición separada, y solamente fue definido como tal en el DSM-IV (1994). En los anteriores manuales del DSM fue considerado como un estilo de personalidad más.

La fiabilidad del diagnóstico de TB II podría aumentar potencialmente poniendo el foco en las características de los síntomas de episodios depresivos y no en los estados hipomaniacos. La gran mayoría experimenta episodios de depresión melancólica. Los síntomas melancólicos más relevantes son: humor depresivo no reactivo y anhedónico, intenso aislamiento social, deterioro cognitivo, con pensamientos enlentecidos y embotamiento mental, profunda anergia, con mayor dificultad para levantarse de la cama por la mañana (quizá yendo sólo de la cama al sofá y sin ducharse); el humor y la energía empeoran por la mañana. Otros síntomas, llamados “síntomas de endogeneidad”, tienen menos poder discriminatorio, como la hiperfagia o la hipersomnía, que es tan frecuente como el insomnio en los pacientes de TB II durante los episodios depresivos (Parker G, 2015).

La manía psicótica es un episodio de manía que cursa a su vez con síntomas psicóticos, como alucinaciones o delirios. Sin embargo, los síntomas psicóticos están presentes no sólo en episodios maniacos, sino también en fases depresivas de la enfermedad. Cerca de la mitad de los pacientes de TB tienen a lo largo de su vida historia de síntomas psicóticos. Desde un punto de vista clínico, la presencia de síntomas psicóticos se ha asociado con mayor gravedad de la enfermedad (peor pronóstico, mayor ratio de hospitalizaciones, recaídas más frecuentes y peor funcionamiento interepisódico) y mayor morbilidad a largo plazo (Dell’Osso et al, 2017).

El término hipomanía hace referencia a un episodio afectivo con síntomas similares a la manía, pero de menor gravedad.

Los estados mixtos son episodios afectivos constituidos por una combinación de síntomas de manía y de depresión. Aproximadamente el 40% de pacientes con TB experimentan episodios mixtos, definidos como un estado maniaco con características depresivas, o síntomas maniacos en un paciente con depresión bipolar. Comparados con los pacientes sin características mixtas, los pacientes con estados mixtos generalmente tienen sintomatología más grave, más episodios a lo largo de la vida, peores resultados clínicos y mayor comorbilidad (Solé et al, 2017). Comparados con los episodios no mixtos, los episodios maniacos mixtos se caracterizan por mayor labilidad e irritabilidad,

y menos grandiosidad, euforia, necesidad de sueño y presión del habla. Los síntomas depresivos asociados con episodios maniaco mixtos incluyen humor disfórico, ansiedad, culpa excesiva y suicidabilidad (Fagiolini et al., 2015). Otras diferencias clínicas y demográficas entre la presencia de síntomas mixtos en comparación con episodios afectivos sin síntomas mixtos son mayor abuso de alcohol y otras sustancias, lo cual podría facilitar el comienzo más temprano de la enfermedad y resultar en más ideación o conducta suicida. Además, los síntomas mixtos son algo más prevalentes en las mujeres que en los hombres, y se asocian fuerte y selectivamente con temperamentos irritables y ciclotímicos (Tondo et al, 2018).

Por otro lado, el trastorno ciclotímico es una alteración crónica y fluctuante del estado de ánimo con numerosos periodos de síntomas hipomaniacos y periodos de síntomas depresivos, ambos insuficientes en número, gravedad y duración para cumplir los criterios de episodio maniaco o episodio depresivo. El término subsindrómico hace referencia a síntomas de depresión o manía que no son lo suficientemente graves para cumplir criterios de un episodio afectivo. Por último, se considera ciclotímicos a los pacientes con TB I o TB II que tienen múltiples (cuatro o más) episodios de depresión mayor, manía o hipomanía en un año.

1.1.17. Edad de inicio

En cuanto a la edad de inicio, el primer episodio suele producirse en la adolescencia tardía o entre los 20 y 30 años, y puede ser maniaco, depresivo o mixto. Sin embargo, el comienzo del trastorno puede ser a lo largo de todo el ciclo vital, incluso con cuadros iniciales a los 60 o a los 70 años. En el caso de que el comienzo de los síntomas maniacos se produzca en la edad adulta tardía o en la tercera edad, se debería considerar la posibilidad de una enfermedad orgánica o el consumo o abstinencia de alguna sustancia (DSM 5).

El comienzo de la enfermedad bipolar puede ser agudo o insidioso, y se presenta con bajo grado, intermitente y con un sustrato de humor prolongado que podría parecer un estado distímico o ciclotímico, o incluso atribuirse a rasgos de personalidad. Por otro lado, no es extraño un primer episodio maniaco con síntomas psicóticos, que algunas

veces parece un episodio esquizofreniforme. Debido a la diversidad de las características de presentación de ese primer episodio, frecuentemente el diagnóstico correcto se realiza cuando han transcurrido varios años, si es similar a un episodio psicótico o depresivo, y el diagnóstico es posible sólo después de que haya emergido un episodio maniaco o mixto. Se ha estimado que más de la mitad de los pacientes originariamente manifiestan un episodio depresivo que se convertirá en bipolar en los siguientes 20 años (Fountoulakis, 2015). Parece, además, que estos pacientes permanecen más tiempo en episodios depresivos que maniacos (Mitchell and Malhi, 2004).

1.1.18. Diferencias de género

Se ha señalado una diferencia entre géneros en el curso clínico del TB. Las mujeres con TB tienen una vulnerabilidad añadida a la inestabilidad afectiva durante los principales hitos reproductivos (pubertad, ciclo menstrual y menopausia). Son más vulnerables a desarrollar episodios de inestabilidad emocional durante periodos de fluctuaciones hormonales. En áreas del cerebro implicadas en la respuesta de estrés y la regulación emocional, incluyendo el hipotálamo, el hipocampo, la amígdala y el córtex prefrontal se han hallado receptores de estrógenos y de progesterona. Los estrógenos y la progesterona están implicados en varios aspectos de la función cerebral, tales como el desarrollo del cerebro, la plasticidad sináptica y la modulación de los sistemas neurotransmisores (ej., serotonina, norepinefrina, ácido gamma aminobutírico, glutamato). Por otro lado, diversos efectos neuroprotectores de los estrógenos se ha asociado con su capacidad para regular el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Además, los estrógenos, y en menor medida la progesterona, pueden proteger contra diversos daños excitotóxicos y oxidativos, en parte por su efecto en la estabilización de la función mitocondrial. Las hormonas sexuales tienen la capacidad de regular los sistemas de señalización intracelular que se consideran anormales en el TB (Frey and Días, 2014).

En estudios de depresión, se ha observado que las diferencias en la proporción de depresión se invierten en la etapa peripuberal: en la etapa prepuberal es mayor en los niños que en las niñas, mientras que en la etapa post-puberal sucede lo contrario. En cuanto a la maternidad, no se han diagnosticado cambios en el diagnóstico de depresión

mayor a TB durante el embarazo mayores de la tasa de conversión anual del 1,25%. Sin embargo, se han informado de cambios varias veces mayores en el posparto, especialmente durante los primeros tres meses (5,43%) y los seis meses (6,52%), siendo la presencia de historia familiar de TB el principal factor de riesgo asociado. Por otro lado, un considerable número de mujeres con TB cumplen criterios diagnósticos de síndrome premenstrual y trastorno disfórico premenstrual. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en la interacción entre ciclo menstrual y curso de la enfermedad bipolar se considera que se producen a través de la modulación de los ejes hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA)/hipotalámico-pituitario-gonadal (HPG). Otro aspecto de interés en las diferencias de género es el hipotiroidismo subclínico, el cual afecta tanto al humor como a la cognición, y puede ocurrir en más del 20% de mujeres posmenopáusicas con tratamiento de trastornos afectivos resistentes (Özerdem and Rasgon, 2014).

Otro aspecto de las diferencias de género en la presentación clínica del TB es que las mujeres, en comparación con los pacientes masculinos y con sujetos de ambos sexos de la población general, tienen mayor proporción de obesidad abdominal, lo que aumenta el riesgo de fallecimiento por enfermedad cardiovascular. Se han identificado diversos factores que contribuyen a la asociación diferencial de la obesidad con el TB en mujeres, que se pueden agrupar en: factores fenomenológicos (inicio de la enfermedad más tardío, variación estacional, mayor susceptibilidad a las recaídas y a la depresión), eventos de vida reproductiva (menarquia, gestación, posparto, perimenopausia), factores biográficos y clínicos (adversidad en la infancia, como pobreza, maltrato o abuso; psicopatología en la infancia, como trastornos de conducta), estilo de vida (conductas alimentarias, gasto energético, estatus socioeconómico, hábito tabáquico) y factores iatrogénicos (tratamiento psicofarmacológico) (Baskaran et al, 2014).

1.1.19. Comorbilidad somática y suicidio

Dependiendo de la edad de inicio del trastorno, se ha propuesto la existencia de tres subgrupos de pacientes homogéneos (temprano, intermedio y tardío), con dos puntos de corte, a los 21 y a los 34 años. Se ha sugerido que el subgrupo de inicio temprano, cuya prevalencia es próxima al 45%, tiene características clínicas específicas y una evolución diferente a los otros dos subgrupos. Este subgrupo muestra mayor homogeneidad clínica, con características específicas, recurrentes o más graves, y altos niveles de comorbilidad tanto con trastornos psiquiátricos como con enfermedades somáticas, tales como diabetes, resistencia a la insulina, hipotiroidismo, enfermedades pulmonares, enfermedades cerebrovasculares y enfermedades cardiovasculares (fallo cardíaco, infarto agudo de miocardio) (Leboyer and Kupfer, 2010; Geoffroy et al., 2013). Esto es de especial relevancia porque la mortalidad en el TB es el doble que en sujetos sanos, y la esperanza de vida de estos pacientes disminuye cerca de 9 años respecto a la población general. Una gran proporción de pacientes con TB fallecen por causas relacionadas con la obesidad comórbida, enfermedades cardiovasculares y metabólicas o complicaciones relacionadas con el tabaquismo (Bobo, 2017). Además, las comorbilidades médicas añaden mayor disrupción funcional a la enfermedad mental (Edgcomb et al, 2019). Mayor carga de enfermedades médicas está asociada con una presentación clínica más grave de la enfermedad afectiva y, aunque tradicionalmente se ha considerado la alta prevalencia de enfermedades somáticas una consecuencia de la exposición a fármacos psicotrópicos, investigaciones recientes han sugerido que la exposición a estos fármacos no aumenta el riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedades psiquiátricas y que podría haber mecanismos biológicos subyacentes que relacionasen los trastornos del humor y algunas enfermedades médicas. Por ejemplo, se ha sugerido que el TB y los trastornos metabólicos, como la enfermedad coronaria o la diabetes tipo II, tienen fuertes relaciones genéticas y podrían compartir algunas vías patofisiológicas comunes. Por otro lado, estos mecanismos son complejos y la causa puede ser bidireccional. La existencia de condiciones médicas puede ser un estresor que incrementa el riesgo de desarrollar un episodio o un trastorno afectivo. Similarmente, la existencia de un trastorno afectivo podría incrementar el riesgo de desarrollar una condición médica (Forty et al., 2014).

Otra importante causa de fallecimiento en pacientes de TB es el suicidio. Las tasas de suicidio en TB se estiman en 164 por 100.000 personas-año, que representan del 3,4 al 14% de todas las muertes por suicidio. La prevalencia a lo largo de la vida de intentos de suicidio se estima en un 34% y un 19 % para mujeres y hombres, respectivamente, aunque el riesgo de suicidio consumado es tres veces mayor entre los hombres que entre las mujeres con TB. Por otro lado, existe evidencia reciente de ideación suicida persistente en aproximadamente el 14 % de pacientes de TB, durante un periodo mayor de 6 meses y que se puede volver crónica a lo largo del tiempo (Malhi et al, 2018).

Los pacientes de TB tienen un riesgo muy alto de fallecer por suicidio en comparación a la población general. El riesgo estimado es de aproximadamente 20 o 30 veces mayor que en la población general. Este riesgo varía en función de las características y fases de la enfermedad. Los intentos de suicidio son mucho más comunes al comienzo de la enfermedad, durante el primer episodio depresivo. La conducta suicida se asocia principalmente con episodios depresivos y mixtos. Los episodios maníacos se asocian con menor riesgo. También los pacientes que tienen ciclación rápida tienen más riesgo de suicidio, así como los pacientes con una larga duración de la enfermedad y los que no reciben tratamiento. Entre los factores sociodemográficos de riesgo se incluyen el sexo masculino, vivir solo, estar divorciado, no tener hijos, ser de raza caucásica, ser joven (menor de 35 años), ser anciano (mayor de 75 años), estar desempleado, además, tener historia personal de intento de suicidio e historia familiar de intento de suicidio o suicidio consumado (Miller J, N. and Black D W., 2020).

Respecto a las diferencias entre los subtipos de TB I y TB II sobre el riesgo de suicidio, en la mayoría de los estudios no se han hallado diferencias significativas en la razón de intentos de suicidio entre los dos subtipos de TB, TB I y TB II. Sin embargo, en otros sí se han hallado diferencias, aunque pequeñas, siendo el subtipo de TB I, el de mayor ratio en intentos de suicidio (Bobo et al, 2018).

Se han identificado una serie de factores proximales y de factores distales relacionados con la conducta suicida. Los factores distales ofrecen una predisposición o diátesis en interacción con factores precipitantes y pueden actuar como moderadores o modificadores de los efectos de factores proximales en la conducta suicida. Aunque los factores distales de predisposición no causan directamente conductas suicidas,

aumentan la vulnerabilidad de riesgo de suicidio durante la vida. Factores tales como historia familiar de trastornos afectivos, eventos vitales adversos tempranos, trauma infantil e intentos previos de suicidio predisponen al suicidio al alterar sistemas cerebrales y corporales que manejan el estrés y la producción neuroquímica y regulan las funciones emocionales y cognitivas a través de mecanismos epigenéticos. Los factores proximales pueden ser percibidos como estresores y, cuando se fusionan con factores distales, emerge la conducta suicida modulada por factores genéticos y epigenéticos. Los mecanismos biológicos por los que los factores proximales de riesgo pueden precipitar conductas suicidas serían mediante la alteración de sistemas de respuesta al estrés, tales como el eje HPA, el sistema de respuesta al estrés de las poliaminas (PRS), respuestas inflamatorias, y neurotransmisores clave (dopamina, noradrenalina, glutamato y GABA) (Turecki, 2014; Malhi et al, 2018).

Por otro lado, existe evidencia de una asociación entre trauma infantil y conducta suicida que altera la expresión génica del eje HPA a través de la metilación del ADN de la unión FK506 de la proteína 5 (FKBP5), un componente crítico del eje HPA, el cual une los receptores glucocorticoides y el gen de la hormona liberadora de corticotropina 1 (CRH1), así como modificando la expresión del gen hipocampal NR3C1. Además de la regulación hormonal del estrés, hay evidencia creciente de factores epigenéticos de metilación del ADN de genes, como el BDNF en el córtex prefrontal y el hipocampo, en respuesta al trauma infantil, y que también se han hallado relacionados con la conducta suicida. Finalmente, hay alguna evidencia de la metilación del transportador de serotonina (5HTT) debido a la exposición durante la infancia al abuso, que posiblemente resulte en cambios que fomentan la conducta suicida. Se ha mostrado que el 5HTT modula la relación entre estrés vital temprano y conducta suicida en pacientes de TB adultos. Adicionalmente, genes que regulan en ritmo circadiano, específicamente el gen CLOCK rs 1801260, también modulan la relación entre estrés temprano, historia de intentos de suicidio e ideación suicida en el momento presente en pacientes de TB. Otras variantes genéticas implicadas en la conducta suicida en el TB incluyen el rs 13515, dentro del mitógeno activado del gen de la proteína kinasa 1 (MAPK1) y el rs 6740584, dentro del elemento de unión del gen de la adenosina cíclica sensible al monofosfato de

la proteína 1 (CREB1), que parecen estar asociados con intentos de suicidio previos (Malhi et al, 2018).

1.1.20. Funcionalidad

Se ha documentado deterioro funcional entre moderado y grave en todos los dominios evaluados en pacientes de TB. Destacando La importancia de los aspectos funcionales frente a los sintomáticos, se ha estimado que un 79% del coste social del TB es debido a costes indirectos, tales como deterioro ocupacional, en oposición a los costes directos, como hospitalización. Además, la relación entre los resultados funcionales y los sintomáticos es posible que no sea lineal o unidireccional, y un bajo estatus funcional prediga un acortamiento del tiempo transcurrido hasta un nuevo episodio afectivo. Por otro lado, los cambios en el estado de ánimo no siempre van acompañados de cambios predecibles en el funcionamiento. Una de las principales causas es que el deterioro cognitivo está presente en fases depresivas, aunque también los episodios maníacos o de psicosis pueden ocasionarlo, pero persiste incluso en periodos de mejoría debido a la inestabilidad o a estados de ánimo subdepresivos, cuando los pacientes mejoran parcialmente, lo cual podría impedir la mejoría funcional. Debido a que el curso de la enfermedad bipolar se caracteriza por el predominio de síntomas depresivos, consecuentemente los síntomas depresivos se asocian consistentemente con mayor (o al menos igual) deterioro en el funcionamiento social y ocupacional y en la reducción de la calidad de vida y están asociados al aumento del riesgo de intentos de suicidio o suicidio consumado (Miller et al, 2014).

Otra causa del deterioro funcional persistente es que un pobre funcionamiento está asociado con estresores crónicos (dificultades financieras, pérdida de apoyo social, distrés familiar...). Eventos vitales que ocasionan estrés agudo y alta conflictividad familiar se asocian con un aumento de la vulnerabilidad a la recurrencia de episodios afectivos, y los pacientes con trastornos del humor producen altos niveles de estrés interpersonal. De este modo, la relación entre resultados sintomáticos y resultados funcionales se puede considerar circular: los síntomas y dificultades en un dominio predicen pobres resultados en el otro (Gitlin and Miklowitz, 2017).

1.1.21. Criterios diagnósticos de depresión y manía

Los criterios diagnósticos para un episodio maniaco son los siguientes (DSM -5, 2013):

- Un periodo bien definido de estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía, que dura como mínimo una semana y está presente la mayor parte del día, casi todos los días (o cualquier duración si se necesita hospitalización).

-Durante el periodo de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía o la actividad existen tres (o más) de los síntomas siguientes (cuatro si el estado de ánimo es solo irritable) en un grado significativo y representan un cambio notorio del comportamiento habitual:

1. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza.
2. Disminución de la necesidad de dormir.
3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación.
4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad.
5. Facilidad de distracción.
6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo o la escuela, o sexual) o agitación psicomotora.
7. Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas (p. ej., dedicarse de forma desenfrenada a compras, juergas, indiscreciones sexuales o inversiones de dinero imprudentes).

La manía ocurre a lo largo de un espectro de estados, causado morbilidad clínicamente significativa en diferentes grados. En el extremo más suave del espectro está la hipertimia, un estado de entusiasmo temperamentalmente aumentado, energía y actividad, que no afectan al funcionamiento pero que pueden estar asociados con impulsividad y pobre capacidad de juicio, y una sobreestimación de las capacidades que puede ocasionar problemas psicosociales (Dubovsky, 2015).

Los criterios diagnósticos para un episodio de depresión mayor son (DSM 5, 2013):

Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo periodo de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento anterior:

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas.
2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).
3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5 % del peso corporal en un mes), o disminución o aumento del apetito casi todos los días.
4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros, no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o enlentecimiento).
6. Fatiga o pérdida de la energía casi todos los días.
7. Sentimientos de inutilidad o de culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días.
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o de tomar decisiones, casi todos los días (a partir del relato subjetivo o de la observación por parte de otras personas).
9. Pensamientos de muerte recurrentes (no solo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

A menudo, especialmente en el TB II, si no ha habido un episodio previo de hipo(manía), es difícil diferenciar entre un trastorno depresivo mayor unipolar y una depresión bipolar. Sin embargo, existen algunas diferencias en la presentación clínica de ambas entidades que ayudan a establecer el diagnóstico diferencial. En la depresión bipolar hay mayor tensión y temor, menos quejas somáticas, mayor agitación psicomotora, más síntomas de depresión atípica, más estados depresivos mixtos, mayor irritabilidad, más síntomas psicóticos, más comienzo en el posparto, edad de inicio más temprana, menor sensibilidad al dolor, menor pérdida de apetito, menor insomnio de conciliación, mayor insomnio tardía y mayor labilidad emocional interepisódica que en la depresión unipolar (Vöhringer and Perlis, 2016).

1.1.22. Neurobiología del TB

La etiopatogenia definitiva del TB aún no es conocida. Sin embargo, se considera que en su etiología participan factores genéticos, neuroquímicos y ambientales (Scaini et al, 2020).

Está ampliamente documentada la existencia de un deterioro clínico progresivo en los pacientes de TB. La base para el deterioro clínico, también llamado “neuroprogresión”, parece estar relacionado con cambios que implican mecanismos neurobiológicos, incluyendo disfunción inflamatoria y/o inmune, estrés oxidativo, y pérdida del soporte neurotrófico. Evidencia clínica y preclínica sugiere que episodios afectivos múltiples disrupten la homeostasis entre mecanismos inflamatorios, proceso oxidativo y mecanismos neuroprotectores, tales como el BDNF, y conducen a la muerte neuronal (apoptosis). La neuroprogresión se ha relacionado con un aumento de la vulnerabilidad del individuo al estrés psicológico, atrofia cerebral y deterioro cognitivo (Bauer et al, 2014). En el TB existe una activación anómala del eje HPA y los episodios afectivos parecen jugar un papel central. Pueden ser precipitados por la exposición al estrés, resultando en la liberación de hormonas glucocorticoides, como el cortisol. En condiciones fisiológicas normales, el cortisol ejerce un efecto inhibitorio sobre la producción de citoquinas en las células inmunes. Durante el estrés crónico, sin embargo, este efecto inhibitorio se pierde (Barbosa et al, 2014).

La liberación continua de citoquinas proinflamatorias, particularmente IL-1 β , provoca la activación de vías intracelulares (incluidas las proteínas kinasas activadas por mitógenos [MAPK]), inhibiendo la respuesta del receptor de glucocorticoides al cortisol. La supresión del receptor de glucocorticoides por parte de las citoquinas puede también contribuir a los niveles elevados de cortisol persistentes durante el estrés crónico. Como los episodios afectivos pueden desencadenar respuestas de estrés, esta activación anómala del eje HPA podría ser cíclica, llevando a niveles crónicos elevados de marcadores inflamatorios y, por tanto, a una carga alostática (Barbosa et al, 2014). Se ha observado que pacientes de TB eutímicos presentan un perfil inflamatorio crónico de bajo grado, y una elevación de niveles plasmáticos de sTNFR1, IL-1RA, TNF α , IFN, IL2, IL4, IL6 e IL17, IL-1 β , IL10, sIL-2R, sIL-6R y TNF-R1 (Rosenblat et al, 2015; Goldsmith et al,

2016; Misiak et al, 2018; Barbosa et al, 2018), factor de necrosis de tumor (TNF- α) y receptores celulares (TNFR1), y elevadas concentraciones de proteína prooxidativa C-reactiva (CPR) (Bauer et al, 2014). La inflamación periférica prologada con cambios neuroinflamatorios, incluyendo activación microglial, es un importante factor que contribuye al deterioro cognitivo en el TB. Las citoquinas podrían llevar a diversas cascadas bioquímicas, tales como niveles de monoaminas alterados, sobreactivación de células microgliales, incremento del estrés oxidativo del cerebro, neurodegeneración, disminución de la neuroplasticidad y eventualmente deterioro cognitivo (Barbosa et al, 2018). Penetran en el cerebro por vía de regiones permeables (por ejemplo, plexos coroideos) y están asociadas con el aumento de la expresión de eicosanoides proinflamatorios (prostaglandina 2PGE), óxido nítrico (NO), TNF- α , IL-1 β , especies reactivas del oxígeno como los monocitos y los macrófagos en el cerebro (Bauer et al, 2014).

Por otro lado, se ha hallado que mayores niveles de sIL6R en pacientes con TB se asocian con adelgazamiento cortical en el córtex temporal medial izquierdo y con un aumento de la conectividad funcional entre el córtex prefrontal medial y varias estructuras límbicas subcorticales implicadas en la regulación del humor (Hamdani et al, 2015).

Además, Un estilo de vida no saludable, como un sueño deteriorado, una dieta inadecuada, sedentarismo, tabaquismo y abuso de alcohol u otras sustancias está asociado con un incremento de la inflamación y un deterioro de la neuroplasticidad (Van Rheenen et al., 2020).

En cuanto a la neuroimagen del TB, se han destacado algunas anomalías en pacientes de TB mediante estudios de RM. Se ha hallado una disminución del grosor cortical bilateral en regiones frontales, temporales y parietales de pacientes de TB, especialmente en el córtex rostral medial frontal izquierdo, el giro fusiforme izquierdo y en el par opercular izquierdo, que se ha asociado a la duración de la enfermedad, mientras que la historia de psicosis se ha relacionado con una reducción de áreas de superficie en el caudado derecho del córtex cingulado anterior y en el giro temporal inferior derecho (Hibar et al, 2018).

Se ha sugerido que los pacientes de TB tienen una función microglial anormal. Es posible que las células gliales y la interacción neuro-glial jueguen un papel en la patofisiología y

el proceso de neurodesarrollo del TB. Estudios de neuroimagen han apoyado la presencia de anomalías microestructurales en la sustancia blanca, apuntando hacia la implicación de los oligodendrocitos (Pinto et al, 2018). Con técnicas de tensor de difusión, se han hallado anomalías en la sustancia blanca, principalmente en el cíngulo, la vía principal del sistema límbico, y en la conectividad interhemisférica por el cuerpo calloso, regiones asociadas con la regulación emocional y estructuras que integran estas regiones entre ambos hemisferios cerebrales (Favre et al, 2019).

El cuerpo calloso juega un papel esencial en la integración de la información al conectar la mayoría de las áreas neocorticales, y está compuesto de redes extensas de mantenimiento motor y sensorial de funciones cognitivas, como memoria, atención, lenguaje, inteligencia y estados emocionales. Hay hallazgos que indican que hay áreas callosas reducidas en el TB, con consecuente disminución de la cantidad o integridad del tracto de sustancia blanca interhemisférica, y sugieren que un fallo para integrar la información entre los hemisferios podría contribuir a la patofisiología del trastorno (Cipriani et al., 2017).

También se han hallado disfunciones en la conectividad en circuitos neurales implicados en el procesamiento de las emociones con técnicas de neuroimagen funcional: disminución de la conectividad entre la amígdala y la ínsula y la amígdala y el hipocampo y entre la amígdala y el córtex orbitofrontal medial (Korgaonkar et al, 2019).

Todos estos datos sugieren anomalías en los circuitos neurales que dan soporte al procesamiento emocional, a la regulación de la emoción y al procesamiento de la recompensa en pacientes de TB (Hozer et al., 2016), así como a la toma de decisiones sobre material emocional y al proceso atencional (predominantemente corteza prefrontal dorsomedial (Phillips, 2006).

Por último, si consideramos el cerebro a nivel de redes que interaccionan unas con otras, los nodos clave forman una red compleja conocida como el conectoma humano. En este conectoma se distinguen tres redes funcionales: la red ejecutiva central (nodos clave: cortex parietal posterior y cortex prefrontal dorsolateral), la red neuronal por defecto (nodos clave: cortex prefrontal ventromedial y cortex cíngulo posterior) y la red de prominencia (nodos clave: cortex prefrontal ventrolateral, ínsula anterior y cortex

cingulado anterior). En los dos subtipos de TB parecen estar implicadas anomalías en la red ejecutiva-central y también se han hallado diferencias entre TB I y TB II en los tres nodos clave en la red de prominencia (Hozer et al, 2016).

A modo de resumen:

El TB es considerado por la Organización Mundial de la Salud como uno de los problemas de salud más urgentes a nivel mundial y una de las veinte principales causas de discapacidad.

La etiología del TB incluye factores genéticos, del neurodesarrollo y psicosociales, con predominio de los factores neurobiológicos, y su heredabilidad es de entre el 60 y el 90%. El principal factor de riesgo para sufrir un TB es tener una historia familiar de trastorno bipolar. Por otro lado, está ampliamente documentada la existencia de un deterioro clínico progresivo en los pacientes de TB, llamado neuroprogresión.

Aunque la descripción de la enfermedad se remonta a hace 2000 años, fue Emile Kraepelin quien, en 1899, acuñó el término de psicosis maniaco-depresiva para definir lo que actualmente se conoce como TB, cuya característica principal es la alternancia de episodios maníacos y episodios depresivos, con periodos de estabilidad clínica.

El TB se concibe como un espectro de trastornos con la característica común de alteraciones del ánimo, que se suceden en un continuo desde cambios normales de humor, temperamento ciclotímico, TB tipo I y TB tipo II.

El comienzo del trastorno puede ser a lo largo de todo el ciclo vital, sin embargo, el primer episodio suele producirse más frecuentemente en la adolescencia tardía o entre los 20 y 30 años, y puede ser maniaco, depresivo o mixto.

Dependiendo de la edad de inicio del trastorno, se ha propuesto la existencia de tres subgrupos de pacientes homogéneos (temprano, intermedio y tardío), con dos puntos de corte, a los 21 y a los 34 años.

Existen diferencias de género debido a la mayor vulnerabilidad de las mujeres a la inestabilidad emocional durante periodos de fluctuaciones hormonales: pubertad, menstruación y menopausia.

La mortalidad en pacientes de TB duplica a la de sujetos sanos, y la esperanza de vida de estos pacientes disminuye cerca de 9 años respecto a la población general. Una gran proporción de pacientes con TB fallecen por causas relacionadas con la obesidad comórbida, enfermedades cardiovasculares y metabólicas o complicaciones relacionadas con el tabaquismo.

Otra importante causa de fallecimiento en pacientes de TB es el suicidio. El riesgo estimado de suicidio es aproximadamente 20 o 30 veces mayor que en la población general. Los intentos de suicidio son mucho más comunes al comienzo de la enfermedad, durante el primer episodio depresivo. La conducta suicida se asocia principalmente con episodios depresivos y mixtos, con un patrón de ciclación rápida, con una larga duración de la enfermedad y con no recibir tratamiento.

Por último, los pacientes de TB presentan un deterioro funcional entre moderado y grave, estimándose que un 79% del coste social del TB es debido a costes indirectos, tales como deterioro ocupacional, en oposición a los costes directos, como hospitalización.

I.2. NEUROCOGNICIÓN EN EL TRASTORNO BIPOLAR

1.2.1. Variables relacionadas con el rendimiento cognitivo

Está bien establecida la presencia de disfunciones neurocognitivas en pacientes con TB, pero a menudo es difícil para los clínicos diferenciar cuándo las quejas cognitivas reflejan efectos adversos del tratamiento, aspectos clínicos de la enfermedad o condiciones comórbidas, como TDAH, abuso de sustancias o enfermedad cerebrovascular, o son simplemente la manifestación cognitiva del TB per se, como queda reflejado en estudios de pacientes tras un primer episodio afectivo (Soni et al, 2017).

Varios factores clínicos, tales como el número de episodios afectivos y hospitalizaciones, la duración de la enfermedad, y pobre ajuste psicosocial a largo plazo, han sido asociados con deterioro cognitivo (Budde et al., 2014; Cardoso y Schulze, 2015; Soni et al, 2017). Dichos factores, así como el número de episodios depresivos, el tiempo transcurrido desde el último episodio y la disfunción cognitiva diferencian significativamente entre pacientes de alto y bajo funcionamiento. Predictores de un bajo rendimiento intelectual son también la presencia de síntomas residuales, el uso de medicación, y los efectos de la inteligencia (Man-Wrobel et al, 2011; Lee et al., 2014; Bora y Pantelis, 2015), además de una edad de inicio temprana, mayor número de episodios anteriores y hospitalizaciones. Una edad de inicio más temprana, que se puede considerar un marcador de gravedad, se ha asociado con mayor déficit en velocidad de funcionamiento ejecutivo y en memoria visual. Por otro lado, la historia de psicosis y los episodios maníacos completos se han asociado con déficits cognitivos levemente pronunciados globales más que con habilidades cognitivas selectivas. (Bora, 2018). El número de episodios maníacos se relaciona además con deficiencias en memoria verbal y función ejecutiva. Estos resultados son consistentes con un modelo de vulnerabilidad, en el que los pacientes con deterioro neurocognitivo pueden ser más vulnerables al desarrollo de un trastorno grave y recurrente, o se pueden interpretar como indicadores de progresión de la enfermedad (Robinson y Ferrier, 2006). Respecto

a las funciones ejecutivas, hay que añadir que su déficit es un fuerte predictor del funcionamiento psicosocial en pacientes de TB eutímicos (Soni et al, 2017).

1.2.2. Diferencias de perfiles entre Trastorno Bipolar I y Trastorno Bipolar II

El debate sobre si el TB I y el TB II pertenecen a un continuum o si son trastornos categóricamente diferentes permanece vigente. Es decir, si el TB II es una forma leve de TB I o si se trata de un trastorno distinto, con su propia etiología, curso y consecuencias. Los pacientes con TB II sufren más a menudo un curso de ciclación rápido, y tienen episodios depresivos más frecuente y prolongados. En cambio, los pacientes de TB I tienen, por definición, síntomas maníacos más graves, más a menudo historia de síntomas psicóticos y más hospitalizaciones. También continúa la discusión sobre si los pacientes de TB I sufren más frecuentemente incapacidad psicosocial más grave. A pesar de la polémica, la mayoría de los estudios sobre aspectos neuropsicológicos del TB están focalizados en el TB I, principalmente porque el TB II es a menudo infradiagnosticado o no se llega a diagnosticar, y es poco conocido el grado de deterioro cognitivo que sufren estos pacientes. En un estudio reciente, con 64 pacientes de TB II eutímicos y 52 controles sanos, se halló que la variabilidad cognitiva también está presente en pacientes con TB II. Aproximadamente la mitad de los pacientes estuvieron cognitivamente deteriorados, con un 12% de este subgrupo con un deterioro cognitivo grave y global. Estos hallazgos sugieren que el TB II no es una forma más suave de TB. Por otra parte, se han hallado algunas diferencias en la anatomía neural y la función, apoyando la hipótesis de las diferencias neurobiológicas entre los dos subtipos, además de otras diferencias en factores psicológicos, tales como estilos cognitivos y de afrontamiento (Solé et a., 2016).

Se ha comparado el rendimiento y el perfil neuropsicológicos de pacientes de TB I y TB II, partiendo del supuesto de que el TB II no es una forma leve de TB I, sino que presenta diferente patrón de disfunción. La evidencia clínica apunta a una disfunción cognitiva más amplia en los pacientes de TB I, con un rendimiento reducido en velocidad psicomotora, memoria verbal, atención y funciones ejecutivas. La memoria verbal parece estar preservada en los pacientes que sufren TB II, los cuales presentan déficits

en atención y funcionamiento ejecutivo (Simonsen et al., 2008; Dittman et al., 2008; Hsiao et al., 2009; Bourne et al., 2015).

Sin embargo, los datos sobre distintos grados y perfil de deterioro cognitivo entre ambos subgrupos no son concluyentes, y otros autores no han hallado diferencias significativas en cuanto al rendimiento neuropsicológico, llegando a la conclusión de que el más fuerte predictor de deterioro cognitivo entre los grupos de pacientes es el tratamiento antipsicótico en el momento de realizar el estudio, independientemente de la presencia o ausencia de historia de psicosis. Considerando que los pacientes con TB I es más probable que tomen antipsicóticos, esto podría explicar por qué algunos estudios previos han hallado que los pacientes de TB I sufren más deterioro cognitivo que los de TB II (Palsson et al., 2013).

1.2.3. El impacto de los síntomas psicóticos

Los síntomas psicóticos son una manifestación común del TB, por lo tanto, más de la mitad de los pacientes con TB los experimenta a lo largo de su vida (Bowie et al., 2018). Se ha sugerido que los pacientes de TB con historia de síntomas psicóticos son un subtipo fenotípicamente homogéneo, caracterizado por un deterioro cognitivo más grave que afecta predominantemente a ciertos dominios, como la memoria verbal, la memoria de trabajo y la función ejecutiva (Jiménez-López et al., 2017). Se considera que los síntomas psicóticos son uno de los principales factores que contribuye a los déficits cognitivos observados en los trastornos afectivos, incluida la depresión mayor (Fleming et al., 2004; Quraishi et al., 2009; Jiménez-López et al., 2017) y que los dos subtipos de TB, “con síntomas psicóticos” y “sin síntomas psicóticos”, pueden situarse en un continuum que está más claramente definido como deterioro de memoria verbal (Savitz et al., 2009; Kravariti et al., 2009).

Un aspecto interesante de la disfunción en memoria de trabajo en pacientes con historia de síntomas psicóticos es que dicho déficit está presente en pacientes clínicamente estables, una vez remitidos dichos síntomas, lo cual podría sugerir que este es un déficit persistente y, por tanto, un putativo marcador de endofenotipo relacionado con los síntomas psicóticos en el TB (Nenadic et al., 2015).

En algunos estudios, el patrón de déficits cognitivos en los pacientes de TB con síntomas psicóticos es similar a los hallados en pacientes eutímicos de TB, pero mínimamente más pronunciados (Bora et al., 2010).

Los déficits cognitivos de pacientes con psicosis afectivas, en algunas de las medidas, son comparables a los informados en la esquizofrenia. La gravedad del deterioro en funciones ejecutivas, atención sostenida y memoria de trabajo son similares a los observados en la esquizofrenia. Una diferencia entre ambas entidades es que el déficit cognitivo podría aumentar en las psicosis afectivas, pero no en la esquizofrenia, durante los episodios agudos y los episodios psicóticos. Además, los déficits en varios dominios cognitivos en las psicosis afectivas no son tan pronunciados como los de la esquizofrenia: el deterioro intelectual global aparece en la esquizofrenia antes del inicio de la psicosis, pero no sucede en los trastornos afectivos; también el procesamiento de la información está más afectado en la esquizofrenia (Bowie et al, 2018).

Estudios genéticos y epidemiológicos sugieren que hay un solapamiento sustancial en el riesgo genético para TB y psicosis no afectiva y que el deterioro cognitivo es uno de los fenotipos intermediarios más frecuentemente utilizado. Sin embargo, la evidencia de alteraciones cognitivas como fenotipo intermediario asociado con riesgo genético es mucho más fuerte en trastornos psicóticos no afectivos como la esquizofrenia. No sólo los déficits cognitivos son menores en pacientes de TB que en esquizofrenia, sino que los familiares de pacientes de TB parecen tener, en el caso de que existan, también déficits más leves que los de familiares de pacientes esquizofrénicos (Krabbendam et al, 2005).

La distinción hipotética que se realiza en la esquizofrenia entre psicosis con buenos resultados, sin desarrollo de deterioro cognitivo (caracterizada por síntomas positivos y afectivos), y psicosis con pobres resultados, con desarrollo de deterioro (con síntomas negativos y cognitivos), podría extenderse en el continuo que abarcase psicosis afectivas y no afectivas. Esto está en línea con la idea de un parcial solapamiento en la vulnerabilidad para TB y esquizofrenia, y ofrece una explicación de las aparentes diferencias en el riesgo de alteraciones cognitivas en los dos trastornos. Parte de la variación cognitiva en TB parece deberse a efectos genéticos que se comparten en un pequeño grado con la esquizofrenia, y que son medibles en los familiares de los

pacientes. Las diferencias en las alteraciones cognitivas pueden explicarse por el desarrollo adicional de deterioro en la esquizofrenia, que da como resultado síntomas negativos y los déficits característicos de dicha enfermedad. En ausencia de estos déficits del neurodesarrollo, puede surgir un fenotipo más afectivo (Jabben et al., 2009).

Otros autores, en cambio, consideran que los déficits neurocognitivos presentes en los pacientes de TB no se explican por la historia de psicosis o por el número de episodios psicóticos o depresivos previos (Demmo et al., 2016).

1.2.4. Progresión de la enfermedad

Una significativa asociación entre características de la enfermedad y rendimiento cognitivo se ha interpretado habitualmente como un indicador de la progresión de la enfermedad. El curso longitudinal del TB es altamente variable, y un subgrupo de pacientes parece presentar un curso progresivo asociado con cambios cerebrales y deterioro funcional.

El término neuroprogresión fue acuñado para explicar el deterioro en el funcionamiento y cambios neuroanatómicos que suceden en algunos casos de TB. La neuroprogresión es, de este modo, conceptualizada como el recableado del cerebro que tiene lugar en paralelo con el deterioro clínico y funcional en el curso del TB. Además, parece que los cambios en algunos biomarcadores periféricos desde vías oxidativa, inflamatoria y neurotrófica se asocian con la neuroprogresión, la cual se caracteriza por una aceleración de los episodios, refractariedad al tratamiento, deterioro funcional/neurocognitivo o intentos de suicidio. Se asocian con la neuroprogresión en el TB los episodios maníacos, la comorbilidad clínica y psiquiátrica y el trauma temprano. Estos factores pueden mostrar una sensibilización a ellos mismos y entre sí llevando a una progresión más rápida de la enfermedad (Kapczinski et al., 2017).

Por otro lado, una historia de trauma infantil, así como el CI, pueden tener un impacto en el rendimiento neurocognitivo en la vida adulta de pacientes de TB. La presencia de trauma infantil y menor CI podría incrementar el riesgo de deterioro cognitivo global entre estos pacientes, los cuales también presentan peor rendimiento en atención, memoria verbal y funciones ejecutivas. Contrariamente, un mayor CI actuaría como

factor protector. Entre los distintos tipos de trauma infantil, la negligencia física correlaciona significativamente con un pobre rendimiento en tareas que evalúan atención, memoria de trabajo y aprendizaje y memoria verbales (Jiménez et al, 2017).

A pesar de lo dicho, permanece la controversia acerca de la posible progresión de los déficits cognitivos en pacientes de TB. Algunos estudios hallan evidencia de que existe un declive en las habilidades cognitivas a lo largo del curso de la enfermedad que parece estar asociado con el número de episodios y el número de hospitalizaciones (Cardoso et al., 2015).

En contraste con los informes transversales, hallazgos de investigaciones longitudinales no dan apoyo a la hipótesis del deterioro cognitivo progresivo en el transcurso del tiempo (Bora and Özerdem, 2017). La mayoría de dichos estudios encuentran que los déficits cognitivos, en diferentes dominios, de los pacientes de TB son bastante estables a lo largo del tiempo, y siguen una trayectoria de cambios similar a los controles sanos, en la que influyen la práctica o el envejecimiento (Budde y Schulze, 2014; Samamé et al, 2014). En referencia al envejecimiento, existe acuerdo en que no hay una interacción significativa entre la edad y el TB en términos de declive cognitivo, y que este sigue la misma trayectoria en pacientes de TB que en sujetos que no sufren la enfermedad (Budde y Schulze, 2014; Cardoso et al, 2015).

1.2.5. Funcionamiento psicosocial

El funcionamiento psicosocial se define como la habilidad de la persona para realizar actividades de la vida diaria (tales como el desempeño de actividades domésticas, trabajar o estudiar y realizar actividades de ocio) y la habilidad para implicarse en relaciones significativas (Bonnín et al, 2019).

El deterioro funcional es un factor importante de discapacidad en pacientes con TB y puede persistir incluso cuando se ha producido una remisión sintomática (Chen et al, 2019). Numerosos estudios han mostrado que entre un 30 y 60% de pacientes de TB en remisión clínica viven con un deterioro funcional significativo (Samalin et al, 2016), y que la discapacidad se puede observar incluso después de un primer episodio afectivo (Sánchez-Moreno et al., 2017).

Se ha agrupado a los pacientes de TB en tres perfiles funcionales: pacientes con buen funcionamiento, pacientes con un funcionamiento intermedio, que tienen grandes dificultades en el dominio ocupacional y dificultades más leves en la mayoría de los otros dominios (autonomía, cognición, relaciones interpersonales y finanzas), y pacientes con bajo funcionamiento, con serias dificultades en casi todas las áreas. Los factores que mejor han diferenciado entre grupos son el empleo, síntomas residuales y algunas variables cognitivas. Los pacientes con bajo funcionamiento se caracterizan por altas ratios de desempleo, más sintomatología residual y déficits cognitivos, principalmente en velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas (Solé et al, 2018).

Síntomas residuales, como síntomas afectivos subclínicos, desregulación emocional, trastornos del sueño, disfunción sexual, estigma percibido y deterioro cognitivo percibido, contribuyen significativamente a explicar el deterioro funcional general en los pacientes de TB. Específicamente, los síntomas depresivos se han considerado el más potente predictor del funcionamiento psicosocial (Sánchez- Moreno et al., 2017). Además, algunos síntomas residuales específicos tienen significativamente más efectos negativos en determinados dominios del funcionamiento en pacientes de TB eutímicos: los síntomas maníacos residuales y el estigma ocupacional tienen efecto en la autonomía; la inhibición emocional en el funcionamiento ocupacional; los síntomas maníacos residuales en problemas financieros; el estigma familiar en las relaciones

interpersonales; el funcionamiento sexual y el estigma ocupacional en el ocio; y el deterioro percibido de la concentración en el deterioro cognitivo (Samalin et al, 2016). Otros factores que se han relacionado con el ajuste psicosocial son actitudes disfuncionales, motivación, resiliencia, autoeficacia, o pobre apoyo social percibido (Sánchez-Moreno et al., 2017).

Por otro lado, la presencia de psicosis activa es un importante factor que afecta, al igual que al funcionamiento cognitivo, al funcionamiento psicosocial, tanto en esquizofrenia como en TB (Bowie et al, 2018) y, en pacientes de TB ancianos, se ha hallado que el número de hospitalizaciones previas tiene una fuerte asociación con un pobre funcionamiento general (Comes et al, 2017).

En cuanto a la relación entre variables psicosociales y ajuste social, en un estudio realizado por Huxley y cols. en 2007, se halló que sólo el 19-22% de pacientes de TB I adultos estaban casados (frente al 60% de adultos en la población general); entre el 19 y el 58% no vivían independientes y residían habitualmente con su familia; el 57-65% estaban desempleados (frente al 6% de la población general); y más del 80% se consideraba que tenían al menos discapacidad vocacional.

Finalmente, el deterioro cognitivo es otro importante predictor del funcionamiento psicosocial (Wingo et al., 2009). Entre los diversos dominios cognitivos, la memoria verbal y las funciones ejecutivas pueden considerarse otros determinantes del funcionamiento. La memoria verbal representa un déficit nuclear de la enfermedad y se considera uno de los mejores predictores del funcionamiento. Incluso se ha detectado una relación significativa entre memoria verbal y funcionamiento psicosocial en el momento del diagnóstico de un primer episodio afectivo (Szmulewicz et al., 2018). La memoria verbal actúa como mediador en la relación entre síntomas subdepresivos y funcionamiento, sugiriendo que las dificultades en la recuperación a largo plazo de la información podrían predecir el funcionamiento social y ocupacional. Déficits en aprendizaje verbal están asociados a discapacidad laboral; y la velocidad de procesamiento está fuertemente asociada con el funcionamiento global y social (Burdick et al., 2010). En cuanto al funcionamiento ejecutivo, el déficit en flexibilidad cognitiva se asocia a un pobre funcionamiento social y laboral (O'Donnell et al., 2017). Es, además, muy probable que la reserva cognitiva juegue un papel importante en el funcionamiento

de pacientes de TB. Alta reserva cognitiva se ha asociado con mejor funcionamiento cognitivo y psicosocial (Sánchez-Moreno et al, 2017).

1.2.6. Variabilidad/ Heterogeneidad

Los pacientes de TB, incluso en remisión, habitualmente exhiben déficits entre leves y moderados en varios dominios cognitivos, incluyendo funciones ejecutivas, atención y memoria. Comparado con los síntomas clínicos y conductuales, el rendimiento cognitivo es más objetivo, más estable y más directamente relacionado con factores neuropsicológicos. Por tanto, la cognición puede ser un mejor candidato para identificar subgrupos (Roux et al., 2017).

Aunque se han informado consistentemente déficits cognitivos en pacientes de TB eutímicos, hay también una amplia heterogeneidad entre los pacientes, tanto en la presentación clínica como en el rendimiento neurocognitivo, y una significativa proporción de éstos no muestra ningún deterioro cognitivo. Se han identificado tres grupos: un grupo de pacientes neuropsicológicamente intacto, un grupo con un deterioro cognitivo significativo y un grupo neuropsicológicamente intermedio. En este sentido, se ha informado de la existencia de heterogeneidad entre pacientes de TB en remisión, con un 12-40% de los mismos con déficit cognitivo global en varios dominios, el 29-40% con déficits selectivos en atención y velocidad psicomotora, mientras que 32-48% están cognitivamente intactos en comparación con los controles. Por tanto, más de la mitad de los pacientes en remisión experimentan alguna forma de disfunción cognitiva (Miskowiak et al. 2018).

La variabilidad cognitiva está presente tanto en pacientes de TB I como en pacientes de TB II. Aproximadamente la mitad de los pacientes con TB II están cognitivamente deteriorados, y entre ellos un 12% con deterioro grave y global (Solé et al., 2016).

Aunque mayoritariamente se han descrito tres subgrupos de pacientes de TB, en cuanto al grado de déficits cognitivos, se ha hallado evidencia para la consideración de dos subgrupos entre los pacientes con un rendimiento intermedio. Más allá de las diferencias cuantitativas con los otros dos subgrupos, de alto o bajo rendimiento, entre estos sujetos cuyo rendimiento es intermedio, existen diferencias cualitativas. Dichas

diferencias se circunscriben al alto o bajo rendimiento en memoria verbal. Este hecho subraya la importancia de la memoria verbal, la cual se considera, dentro de las variables cognitivas, el mejor predictor del funcionamiento a largo plazo (Roux et al, 2017). Este subtipo cognitivo de bajo rendimiento se caracteriza por un pobre resultado en diversas medidas de memoria. Presenta un marcado déficit en codificación, almacenamiento y/o recuerdo de memorias episódicas. En contraste, el almacenamiento y recuerdo de conocimiento semántico parece preservado, incluso en pacientes de este subtipo cognitivo (Sparding et al, 2017).

Parece que deterioros significativos en velocidad de procesamiento y atención podrían conducir a más dificultades en otras áreas cognitivas, como memoria y funciones ejecutivas (Toyoshima et al., 2019), ya que los pacientes del grupo de deterioro global muestran déficits graves en estas áreas. Igualmente, estos déficits podrían comprometer seriamente el ajuste funcional y social. La memoria de trabajo y las funciones ejecutivas podrían también discriminar entre los grupos selectiva y globalmente deteriorados (Solé et al., 2016; Jiménez et al, 2017).

Por otro lado, cuando se ha estudiado el papel de la reserva cognitiva, mediante el nivel educativo y el CI, y su relación con el grado de preservación o deterioro cognitivo de los pacientes de TB a lo largo del tiempo de evolución de la enfermedad, se ha observado que mayor capacidad intelectual en la línea base se asocia con mayor estabilidad en test cognitivos a lo largo del tiempo. Por el contrario, en pacientes de TB con un declive significativo en al menos una medida, menor CI verbal y menor nivel educativo se relacionan con un incremento en el declive cognitivo en algunos dominios: habilidad visuoespacial, atención visomotora simple y memoria verbal, tres herramientas particularmente importantes en la vida diaria (Hinrichs et al., 2017).

Finalmente, del mismo modo que se han identificado tres grupos de pacientes de TB, respecto al grado de deterioro en el funcionamiento cognitivo, se ha hipotetizado que también existen perfiles heterogéneos en cuanto al rendimiento en los dominios cognitivos “calientes” que implican toma de decisiones, elección del riesgo y sensibilidad al castigo. Se han identificado tres patrones discretos: un grupo compuesto por pacientes que presentan pobre toma de decisiones; muestran un pobre e inconsistente patrón de elección que revela una disminución de la capacidad de aprendizaje. A pesar

de ser el grupo que hace más elecciones de riesgo entre los tres grupos, presenta un patrón de elección consistente con una aproximación conservadora respecto al castigo. El segundo grupo de pacientes está principalmente caracterizado por el hecho de ser menos sensible al castigo. Finalmente, los pacientes del tercer grupo muestran una apropiada habilidad en la toma de decisiones, caracterizada por una curva de aprendizaje escalonada. Los pacientes de este grupo también exhiben el mayor patrón de sensibilidad al castigo (Jiménez et al., 2018).

9.2.7. Deterioro en diferentes dominios cognitivos

El deterioro cognitivo es una característica estable y permanente del TB que persiste durante las fases agudas y la eutimia (Cullen et al, 2016). A ese respecto, hay que indicar que más de la mitad de los pacientes con trastornos afectivos sufren síntomas residuales interepisódicos en las fases de remisión (Grover et al, 2020), que deben distinguirse de los síntomas derivados del tratamiento, como la fatiga secundaria al efecto de la medicación. Por otro lado, el hecho de que la eutimia no esté asociada con un rendimiento cognitivo superior en la mayoría de los dominios sugiere que, incluso en las primeras etapas de la enfermedad, los déficits cognitivos son independientes del estado afectivo (Tsitsipa and Fountoulakis ,2015).

Aunque los déficits cognitivos generalmente empeoran durante fases agudas de la enfermedad, en particular el aprendizaje y la memoria verbal, la velocidad de procesamiento, el funcionamiento ejecutivo, y en un grado menor, la memoria visual y la atención (Cardoso et al., 2015; Solé et al., 2016; Hinrichs et al., 2017; Roux et al., 2017), diversos estudios (Arts et al, 2008; Robinson et al, 2006 ; Sanches et al, 2015; Cullen et al., 2016) ofrecen evidencia de disfunción cognitiva en pacientes eutímicos en los dominios de función ejecutiva, que incluyen la flexibilidad cognitiva y la inhibición de respuesta, velocidad de procesamiento, memoria y aprendizaje verbales, memoria no verbal, memoria de trabajo, fluidez verbal , y atención sostenida (Martínez-Arán et al., 2004; Thomson et al., 2005; Torres et al., 2007; Thomson et al., 2007; Balanzá-Martínez et al., 2010; Cipriani et al., 2017).

Se considera que en los diversos déficits cognitivos observados en pacientes de TB estarían implicados diferentes circuitos cerebrales. Por ejemplo, los déficits en atención sostenida, memoria episódica y múltiples aspectos del funcionamiento ejecutivo se producirían por una disfunción prefrontal-estriatal, asociada a regiones cerebrales del sistema límbico anterior. El deterioro en atención sostenida y atención alternante, memoria de trabajo y fluidez verbal estaría relacionado con una disfunción del circuito prefrontal-subcortical dorsolateral. El déficit en inhibición de respuesta sugiere una afectación del sistema prefrontal medial y, por último, el déficit en memoria explícita también sugiere un componente temporal medial (Torres et al, 2007).

Por otro lado, se ha descrito diferente perfil neurocognitivo dependiendo de la valencia afectiva de los episodios. Se ha hallado que, tras un primer episodio maniaco, los pacientes de TB presentaban déficits en inteligencia global, velocidad de procesamiento, aprendizaje y memoria verbal, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva (Daglas et al, 2017). Además, los episodios maníacos se han asociado con déficit en memoria verbal diferida y función ejecutiva, mientras que a los episodios depresivos se les ha atribuido una influencia más inconsistente en un amplio rango de funciones neuropsicológicas (Robinson et al. ,2006). Respecto a la persistencia de síntomas subclínicos maníacos, se ha hallado que correlacionan negativamente con la memoria inmediata y la atención (Xiaofei et al, 2019). Está menos claro si los síntomas subdepresivos afectan negativamente al rendimiento neuropsicológico en los pacientes eutímicos o no. La relación entre síntomas depresivos residuales y cognición es variada, mostrando un pequeño impacto de la depresión subclínica en sólo unos pocos componentes, tales como memoria verbal, velocidad y funcionamiento ejecutivo, pero no en otros. Y los resultados de los estudios son inconsistentes (Roux et al., 2017).

De otra parte, algunos de los déficits están presentes desde el inicio de la enfermedad. Se ha hallado que en un primer episodio de manía los pacientes presentaban déficits entre moderados y amplios en velocidad de procesamiento, atención, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva, con déficits de menor tamaño en aprendizaje y memoria verbal y flexibilidad cognitiva, siendo estos déficits similares a los informados en pacientes en mitad de la evolución de su enfermedad (Lee et al, 2014; Daglas et al., 2017).

Existe controversia acerca del dominio cognitivo más afectado en los pacientes de TB. Algunos autores proponen que el déficit en atención sostenida representa el principal déficit observado en pacientes de TB eutímicos. Déficits elementales en atención o velocidad de procesamiento podrían influir adversamente en el rendimiento en memoria u otras tareas cognitivas complejas. Otro punto de vista alternativo es que la disfunción ejecutiva representa el déficit central bipolar, y que su deterioro subyace no sólo al amplio patrón de déficit cognitivo que se observa, sino también a los déficits funcionales y psicosociales que manifiestan los pacientes. Una tercera perspectiva es que la memoria episódica es el principal déficit cognitivo, y que este déficit refleja una disfunción primaria hipocampal/medial del lóbulo temporal, característica de los trastornos amnésicos (Torres et al, 2007).

La observación de que los déficits de memoria en pacientes eutímicos están mediados por deficientes estrategias de codificación de agrupamiento semántico, es decir, de organización de la memoria, o por un pobre proceso de recuerdo, más que por déficits de retención, podría ser consistente con la hipótesis de la disfunción ejecutiva, y apunta a la existencia de interacciones en las alteraciones de dominios cognitivos clave en el TB. El grado de afectación de la memoria verbal puede estar influido por dichas estrategias de organización (funcionamiento ejecutivo) (Sumiyoshi et al., 2017). Dichos déficits pueden limitar la respuesta al tratamiento farmacológico, probablemente debido a un mal cumplimiento. Además, las dificultades en almacenamiento y recuperación de nueva información pueden limitar los beneficios de las intervenciones psicológicas.

9.2.8. Cognición social

Otro dominio cognitivo que puede estar afectado en pacientes de TB es la cognición social. El concepto de cognición social hace referencia a un complejo grupo de dominios neuropsicológicos de orden superior. Se han delimitado cinco dimensiones del constructo de cognición social: teoría de la mente, percepción social, conocimiento social, sesgo atribucional y procesamiento de las emociones.

La investigación neuropsicológica del TB se ha focalizado principalmente en dos de estas dimensiones cognitivas: procesamiento emocional y teoría de la mente. Se ha documentado que los pacientes de TB presentan déficits en el procesamiento emocional. Los pacientes de TB presentan un procesamiento y una regulación emocional anormales, incluyendo una disminución de la reactividad emocional para escenarios sociales positivos, deterioro en la capacidad para regular hacia abajo las emociones positivas, así como un déficit específico en la habilidad para reconocer expresiones faciales de sorpresa. Estos déficits en el procesamiento emocional y en la regulación pueden estar relacionados con la propia enfermedad bipolar porque están presentes ya desde su inicio (Samamé, 2015).

La percepción facial, una de las herramientas visuales mejor desarrolladas en humanos, es crucial en la comunicación social y es una herramienta presente desde etapas muy tempranas de la vida. La cara revela una amplia cantidad de información para percibir, y en base a ello, describir sentimientos, intenciones, motivaciones, impresiones, y por encima de las mismas, emociones. De hecho, las expresiones faciales comunican al menos seis de las principales emociones expresadas por la especie humana. Además, la felicidad, el miedo, la sorpresa, la ira, el disgusto y la tristeza se identifican con extrema precisión, tanto cuando estas emociones se expresan en imágenes estáticas como dinámicas. El reconocimiento facial, además, parece ser una de las más importantes herramientas, y es bien conocido que juega un papel adaptativo. Sin embargo, el reconocimiento facial parece ser sensible al envejecimiento y a las condiciones clínicas (Altamura et al., 2016).

El reconocimiento de las expresiones faciales de las emociones es una habilidad específica para procesar e identificar información personal. El déficit en reconocimiento de expresiones faciales podría reflejar problemas en los mecanismos neurales relacionados con el procesamiento de emociones y también la naturaleza de los déficits en cognición social en los trastornos bipolares. A este respecto, se ha hallado que el control inhibitorio del procesamiento de información emocional está deteriorado en el TB, sobre todo durante los episodios maníacos. Este deterioro juega un importante papel en las dificultades en la regulación emocional de los pacientes bipolares (García-Blanco et al, 2017). También se ha sugerido que el déficit en el reconocimiento de expresiones faciales de felicidad está afectado por la velocidad de procesamiento, incluso en pacientes de TB clínicamente estables (Lawlor-Savage et al., 2014).

De otra parte, pocos estudios se han dirigido a la empatía en pacientes de TB, un dominio que incluye dos constructos, uno afectivo y otro cognitivo. La empatía cognitiva media la comprensión cognitiva del estado emocional, y pone el punto de vista, escondido tras la emoción expresada, en la otra persona. Es también una habilidad para comprometerse en el proceso cognitivo de la perspectiva psicológica del otro, permitiendo a la persona reconocer los pensamientos, las actitudes, las emociones y las intenciones de los demás. La empatía afectiva es la capacidad de compartir el estado afectivo de otras personas y evocar una respuesta emocional a tal estado (Moya -Albiol, 2019). Se ha hallado un déficit significativo, tanto en pacientes de TB maníacos como depresivos, en empatía cognitiva. Sin embargo, la empatía afectiva es significativamente mayor en pacientes de TB maníacos que en pacientes deprimidos o que en sujetos sanos, y se correlaciona positivamente con la intensidad de los síntomas maníacos, mientras que dicha correlación es negativa respecto a la intensidad de los síntomas depresivos. El incremento de la empatía afectiva durante un episodio maníaco puede estar relacionado con alteraciones en la inhibición de la emoción, relacionadas a su vez con el pensamiento “anastrofíco” y asociadas con un aumento de la actividad de las neuronas espejo que ocurren durante un episodio maníaco (Bodnar et al, 2017).

9.2.9. Endofenotipos

Un endofenotipo es un fenotipo intermedio que se considera un índice más prometedor de susceptibilidad genética que la propia enfermedad. Es una aproximación utilizada para distinguir características primarias de la enfermedad o de su tratamiento.

Para considerarse endofenotipo, un fenotipo intermedio debe cumplir varios criterios: los endofenotipos deben asociarse con la enfermedad, serán heredables y cosegregados en familias con la enfermedad. Hay dos condiciones adicionales necesarias para cumplir criterios de endofenotipo: (a) el endofenotipo debe ser independiente del estado, debe ser demostrable en pacientes en remisión; (b) el endofenotipo será más frecuente en familiares no afectados de pacientes que en la población general (Gottesman y Gould, 2003).

Se han propuesto déficits en diversos dominios cognitivos como posibles marcadores de endofenotipo en el TB debido a su persistencia durante periodos de estabilidad clínica y a su base genética, que se refleja por la presencia de déficits en flexibilidad cognitiva, atención alternante y sostenida, función ejecutiva y memoria declarativa en familiares de pacientes de TB (Ferrier et al., 2004; Bora et al., 2009; Budde et al, 2014) , así como en la velocidad de procesamiento de la información (Calafiore et al, 2018), y se especula con la disfunción cognitiva como un rasgo de la enfermedad.

Algunas investigaciones sugieren que la flexibilidad cognitiva es un endofenotipo del TB, un fenotipo estable con evidencia de un componente genético subyacente. Se considera que la inflexibilidad cognitiva es un rasgo del TB, independientemente de las características clínicas, que podría empeorar modestamente en el transcurso del tiempo debido a la presencia de ciertas características demográficas, cognitivas y funcionales del trastorno, entre las que se incluyen la duración de la enfermedad, la presencia de psicosis, el número de episodios afectivos y sintomatología depresiva manifiesta o subclínica.

Déficits en flexibilidad cognitiva, una dificultad para alternar pensamientos y respuestas conductuales en un entorno cambiante, se han hallado en sujetos con TB y se han asociado con pobre funcionamiento social y laboral. La flexibilidad cognitiva se ha identificado como uno de los tres componentes relacionados, pero distintos, del

funcionamiento ejecutivo junto con la actualización y la inhibición. Es la habilidad para navegar por los cambios en el propio entorno, generando soluciones efectivas y respuestas conductuales ajustadas. Déficits en esta área pueden manifestarse como deficiencias en la solución de problemas complejos, multitareas, cumplimiento de objetivos y planificación, todas las herramientas necesarias para el éxito del propio bienestar psicológico, social y ambiental (O'Donnell et al, 2017). El déficit en inhibición de respuesta también podría considerarse un endofenotipo cognitivo relevante de TB.

Recientemente se ha propuesto la habilidad visoespacial como potencial endofenotipo cognitivo para el TB. La asociación significativa para la habilidad visoespacial familiar confirma los recientes hallazgos de heredabilidad del aprendizaje visoespacial. También podría ofrecer conocimiento sobre las vías neurales que subyacen al TB porque esta tarea activa regiones temporo-parietales derechas. Por otro lado, podría tener implicaciones funcionales debido a que se relaciona con el rendimiento en tareas financieras básicas, una herramienta fundamental para el buen funcionamiento en la vida diaria (Merikangas et al., 2017).

Mientras que hay alguna evidencia para el deterioro de la inteligencia general en los pacientes de TB, no hay evidencia consistente de deterioro en este dominio entre los familiares, lo que sugiere que la medida de la inteligencia podría ser más sensible para captar los efectos de la enfermedad y/o su tratamiento (Cárdenas et al., 2016).

Sin embargo, aunque el estudio de la cognición en familiares de pacientes de TB no es nuevo, los hallazgos son todavía inconsistentes, por ejemplo, hay estudios que evidencian déficits en los dominios de velocidad de procesamiento y memoria de trabajo verbal y otros estudios no (Calafiore et al., 2018).

Por otro lado, existen estudios en los que no se ha podido identificar algún dominio cognitivo que pudiese ser considerado un rasgo de un trastorno psiquiátrico determinado, concluyendo que es difícil establecer una correlación entre disfunciones cognitivas específicas y trastornos psiquiátricos específicos, o diferenciar trastornos psiquiátricos utilizando una evaluación cognitiva. En esa línea, se ha postulado que los déficits cognitivos son característicos de los trastornos psiquiátricos, en general, y no son específicos de un trastorno en particular (Bo et al., 2018).

La ausencia de evidencia consistente para endofenotipos en TB puede ser explicada, al menos en parte, por la heterogeneidad cognitiva en la enfermedad y la presencia de un sustancial subgrupo de pacientes que funcionan en el rango de la normalidad, diluyendo de este modo el nivel global de déficit obtenido en algunas muestras. Como se ha descrito previamente, se han identificado tres subgrupos de pacientes de TB, los cuales difieren en el grado de deterioro cognitivo, con un grupo que presenta un deterioro cognitivo global, un segundo grupo que muestra un deterioro cognitivo selectivo, y un tercer grupo cognitivamente intacto. En este sentido, se han hallado diferencias en hermanos de familiares de TB en el rendimiento cognitivo, en función de la pertenencia del paciente al subgrupo de mal rendimiento cognitivo general, rendimiento intermedio selectivo o buen rendimiento. Se ha observado que el rendimiento de hermanos de pacientes con deterioro global está afectado en habilidad cognitiva general, aprendizaje verbal y funciones ejecutivas, lo que sugiere la presencia de un subgrupo específico de pacientes de TB que se caracteriza por un deterioro cognitivo más global y grave que puede ser parcialmente atribuido a factores de riesgo hereditarios (Russo et al., 2017).

La presencia de un subgrupo con deterioro global da apoyo al concepto de un continuo dimensional entre TB y otros trastornos psiquiátricos graves, tales como la esquizofrenia, al menos en lo que respecta a factores cognitivos. Mientras en la investigación en esquizofrenia se ha considerado primaria una hipótesis del neurodesarrollo, sólo recientemente se ha propuesto para el TB, particularmente atendiendo a las similitudes en las trayectorias del neurodesarrollo comunes con la esquizofrenia. Se ha hipotetizado que puede existir un subgrupo de pacientes de TB con características mixtas afectivas y psicóticas, los cuales comparten más factores de riesgo genético con la esquizofrenia que con otros subtipos de TB. Tal subgrupo propuesto podría ser más probable que compartiera un fenotipo cognitivo similar con la esquizofrenia, incluyendo una trayectoria del neurodesarrollo marcada por la presencia de déficits cognitivos premórbidos y una reserva cognitiva reducida (Russo et al., 2018).

Así como los déficits de ciertas funciones cognitivas se han considerado como posibles endofenotipos del TB porque se han hallado dichos déficits en familiares de primer grado de pacientes de TB libres de la enfermedad, existe controversia en el caso del reconocimiento de emociones faciales. Algún estudio no ha podido constatar la

presencia de deterioro en el reconocimiento de emociones entre los familiares (Bora and Özerdem, 2017), incluidos niños y adolescentes descendientes de pacientes de TB, con desregulación emocional sin la presencia de un síndrome completo (Whitney et al., 2013). En cambio, en otros se han hallado enlentecimiento en el reconocimiento (Vierk et al., 2015) y déficits en el etiquetado de emociones faciales, particularmente miedo, en descendientes de adultos con TB sin historia actual o pasada de psicopatología y sin recibir tratamiento psicofarmacológico (Sharma et al., 2016).

Resumiendo:

Está bien establecida la presencia de disfunciones neurocognitivas en pacientes con TB asociadas a factores clínicos, tales como el número de episodios afectivos y hospitalizaciones, la duración de la enfermedad, y un pobre ajuste psicosocial a largo plazo.

Permanece el debate sobre si el TB I y el TB II pertenecen a un continuum o si son trastornos categóricamente diferentes, y los datos sobre distintos grados y perfil de deterioro cognitivo entre ambos subgrupos no son concluyentes.

Los síntomas psicóticos son una manifestación común del TB y los pacientes de TB con historia de síntomas psicóticos pueden presentar un deterioro cognitivo más grave en memoria verbal, memoria de trabajo y función ejecutiva.

Por otro lado, el curso longitudinal del TB es muy variable, y un subgrupo de pacientes parece presentar un curso progresivo asociado con cambios cerebrales y deterioro funcional que se denomina neuroprogresión.

La neuroprogresión se caracteriza por una aceleración de los episodios, refractariedad al tratamiento, deterioro funcional/neurocognitivo o intentos de suicidio. Características clínicas que se asocian con la neuroprogresión son los episodios maníacos, la comorbilidad clínica y psiquiátrica, el número de episodios, el número de hospitalizaciones y el trauma temprano. Sin embargo, como en otros aspectos de la enfermedad, permanece la polémica sobre si se produce un deterioro a lo largo del curso, o si los déficits cognitivos observados son una característica propia, que están presentes desde el inicio.

En cuanto al deterioro funcional, es un factor importante de discapacidad en pacientes con TB y puede persistir, incluso cuando se ha producido una remisión sintomática, en una proporción considerable de pacientes (30%-60%).

Se ha agrupado a los pacientes de TB en tres perfiles funcionales: pacientes con buen funcionamiento, pacientes con un funcionamiento intermedio y pacientes con bajo funcionamiento.

Se relacionan con el deterioro funcional síntomas residuales como síntomas afectivos subclínicos, desregulación emocional, trastornos del sueño, disfunción sexual, estigma percibido y deterioro cognitivo percibido, siendo los síntomas depresivos y el deterioro cognitivo los más fuertes predictores del funcionamiento psicosocial.

El deterioro cognitivo es una característica estable y permanente del TB que persiste durante las fases agudas y la eutimia. Los pacientes de TB habitualmente presentan déficit entre leves y moderados en varios dominios cognitivos, incluyendo funciones ejecutivas, atención y memoria.

Del mismo modo que con la funcionalidad, se han identificado tres grupos de pacientes respecto al rendimiento neurocognitivo: un grupo de pacientes neuropsicológicamente intacto, un grupo con un deterioro cognitivo significativo y un grupo neuropsicológicamente intermedio. Esta variabilidad cognitiva está presente tanto en pacientes de TB I como en pacientes de TB II. La heterogeneidad en los perfiles se extiende a dominios cognitivos “calientes”, que implican toma de decisiones, elección del riesgo y sensibilidad al castigo.

Otro dominio cognitivo que puede estar afectado en pacientes de TB es la cognición social. Los pacientes de TB presentan déficits en el procesamiento y en la regulación emocional desde el inicio de la enfermedad. También se ha hallado un déficit significativo, tanto en pacientes de TB maníacos como depresivos, en empatía cognitiva. Sin embargo, la empatía afectiva es significativamente mayor en pacientes de TB maníacos, lo que puede estar relacionado con alteraciones en la inhibición de la emoción.

Por último, se han propuesto déficits en diversos dominios cognitivos como posibles marcadores de endofenotipo en el TB, debido a su persistencia durante periodos de estabilidad clínica y a su base genética, y se especula con la disfunción cognitiva como un rasgo de la enfermedad.

I.3 EL PAPEL DEL LITIO SOBRE LA COGNICIÓN EN PACIENTES DE TRASTORNO BIPOLAR.

El efecto de los tratamientos farmacológicos sobre la cognición ha sido objeto de atención, dado que el TB es tratado con un número elevado de fármacos, desde estabilizadores del humor a antipsicóticos, antidepresivos o benzodiazepinas (Kaye et al, 2007; Holmes et al., 2008; Henin et al, 2009; Goswami et al., 2009; Días et al., 2012; Lin et al, 2013; Bortolasci et al, 2018).

Entre los estabilizadores del humor, es habitual el uso de litio y de diversos anticonvulsivantes, los más comúnmente utilizados la lamotrigina, el valproato y la carbamazepina. Los efectos de los anticonvulsivantes sobre las funciones cognitivas son tanto positivos como negativos, suelen estar relacionados con la dosis, especialmente en el caso del valproato (Haskey and Galbally, 2017), y es más probable que se produzcan cuando se asocian varios de ellos (Pigoni et al, 2020). Los efectos positivos están relacionados con la modulación de los neurotransmisores, la reducción de la irritabilidad neuronal y el aumento de la inhibición postsináptica o alteración de la sincronización de redes neuronales para disminuir la excitabilidad neuronal excesiva. Sin embargo, la excesiva reducción de la excitabilidad neuronal puede ocasionar un enlentecimiento en la velocidad motora y psicomotora y disminución de la atención y de la memoria, siendo todos ello efectos secundarios comunes del bloqueo de los canales de sodio y el aumento de la actividad inhibitoria GABAérgica (Ghayda et al 2009).

Al comparar los efectos secundarios sobre la cognición que ejercen los anticonvulsivantes más frecuentemente utilizados en el tratamiento del TB, la lamotrigina tiene relativamente pocos efectos secundarios. La lamotrigina y la oxcarbazepina tienen la menor neurotoxicidad en test de memoria, velocidad psicomotora, velocidad de procesamiento, tiempo de reacción, flexibilidad cognitiva y atención en comparación con el valproato, la carbamazepina y el topiramato. El topiramato se ha asociado con mayor neurotoxicidad, en términos de disfunción cognitiva, en comparación con el valproato y la carbamazepina (Días et al, 2012).

Los efectos anticonvulsivos de la lamotrigina pueden estar mediados por el bloqueo de los canales de sodio, pero su efecto en el TB puede estar mediado por la atenuación de la liberación del glutamato. El valproato tiene algunos modos de acción, tales como efectos inhibitorios en los canales de sodio y de calcio, potenciación de neurotransmisión GABAérgica, e inhibición de histona deacetilasa. La carbamazepina inhibe los canales de sodio dependientes de voltaje, pero también tiene otras acciones. La lamotrigina y la carbamazepina también modulan las corrientes de calcio dependientes de voltaje. Se desconoce si el mecanismo de acción de los anticonvulsivantes es el mismo para la epilepsia que para el TB. Sin embargo, si el TB comparte algunos antecedentes fisiopatológicos con la epilepsia, el mecanismo de acción de los anticonvulsivantes para el TB puede compartirse, al menos en parte, con la acción para la epilepsia (Kato, 2019).

La lamotrigina parece tener mejor perfil neuropsicológico que la carbamazepina, el valproato y el topiramato. Respecto a los pacientes de TB, diversos estudios sugieren que tiene un efecto positivo sobre la cognición, posiblemente mediante los mecanismos mencionados de atenuación de la función glutamatérgica y mediante la inhibición de los canales de sodio regulados por voltaje y los canales de calcio (Díaz et al., 2012).

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador. Media la mayor parte de sinapsis excitatorias del SNC. Es el principal mediador de la información sensorial, motora, cognitiva y emocional, e interviene en la formación de memorias y en su recuperación, estando presente en el 80-90% de sinapsis del cerebro. También interviene en la neuroplasticidad y en los procesos de aprendizaje, y es el precursor del GABA, el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC. A elevadas concentraciones produce un aumento tal en la concentración de iones de calcio (Ca^{2+}) que produce la muerte neuronal por apoptosis. En condiciones fisiológicas, lo normal es que el sodio (Na^+) entre en la célula, debido a que la membrana le es más permeable. No obstante, cuando existe un exceso de glutamato, se incrementa la entrada de iones de Ca^{2+} . El Ca^{2+} activa las caspasas (que se encuentran en la célula como enzimas inactivas o "cimógenos"). Las caspasas son una familia de enzimas pertenecientes al grupo de las cisteína-proteasas, caracterizadas por presentar un residuo de cisteína que media la ruptura de otras proteínas. Las caspasas producen una cascada de reacciones, lo que activa las proteasas

necesarias para que se inicie la apoptosis o muerte celular programada, por lo que juegan un importante papel en el mantenimiento de la homeostasis.

Los canales de sodio y los canales de calcio dependientes de voltaje son proteínas transmembranales que permiten el paso de iones sodio y calcio a través de la membrana celular. El transporte de los iones sodio y calcio a través de estos canales es pasivo y solo depende del potencial electroquímico del ion. En células excitables, tales como neuronas y cardiomiocitos, los canales de sodio y calcio son responsables de la fase ascendente del potencial de acción (despolarización). La despolarización que producen los canales de calcio es menos acentuada que la producida por los canales de sodio porque la concentración intracelular de calcio (3 mM) no es tan grande como la concentración extracelular de sodio (145 mM).

Por otro lado, los resultados de los estudios sobre los efectos del valproato en la cognición en pacientes de TB son mixtos, sin que exista un consenso claro al respecto. En general, se ha hallado un efecto negativo en las funciones cognitivas en pacientes tratados crónicamente con valproato, siendo el dominio cognitivo más claramente afectado la memoria de trabajo. La causa farmacológica de los efectos negativos del valproato sobre la cognición no está completamente clara. Por una parte, se ha demostrado que induce neurogénesis y, por otro, reduce significativamente la proliferación celular y la expresión en el hipocampo del BDNF, lo que parece fundamental en procesos de aprendizaje y en la consolidación de la memoria a largo plazo (Pigoni et al, 2020).

A pesar del uso extendido de los anticonvulsivantes para el tratamiento del TB, el litio sigue siendo el fármaco más utilizado. Se trata de un metal alcalino, y la forma de sal de un ion catiónico de litio, en asociación con carbonato o citrato, es uno de los medicamentos psicotrópicos conocidos más antiguo, aunque el mecanismo molecular exacto por el que el litio es efectivo para mejorar los síntomas del TB no es bien conocido (Kitanaka et al, 2019). Sus efectos antimaniacos, antisuicidio y en el tratamiento agudo y profiláctico de la depresión unipolar y bipolar lo sitúan en el primer fármaco de elección para el tratamiento de los trastornos afectivos. No obstante, durante años se ha limitado su uso debido a sus efectos secundarios sobre la función renal y tiroidea, sobre la piel (acné, psoriasis) y al producir temblor, y por la

consideración de que ejerce un efecto negativo sobre la cognición (Goldberg et al, 2009). Sin embargo, estos efectos son menores de lo que se ha creído tradicionalmente, y el perfil de efectos secundarios del litio, utilizado a dosis terapéuticas, es relativamente benigno (Post, 2018).

Diversos estudios han mostrado que los pacientes en tratamiento con litio no muestran deterioro en la capacidad cognitiva global, y en dominios cognitivos específicos, como la memoria y el aprendizaje verbal. En un estudio realizado con pacientes de TB con una larga historia de enfermedad, los pacientes en tratamiento profiláctico efectivo con litio no difirieron de los controles en el rendimiento cognitivo global y en aprendizaje y memoria verbales (Pfennig et al 2014). También se ha hallado que pacientes de TB en tratamiento con litio tienen mejor rendimiento en test de memoria visuo-espacial que los pacientes sin tratamiento con litio, resultado acorde con la hipótesis de un posible efecto neuroprotector del litio sobre el hipocampo, puesto que se ha demostrado que el daño en el hipocampo afecta a múltiples aspectos de la memoria espacial, con el efecto más amplio en memoria posicional (Bersani et al, 2016). En un estudio posterior, en el que se comparaban hijos de madres en tratamiento con litio durante la gestación con madres con trastornos afectivos sin tratamiento con litio y con controles sanas, no se hallaron menor CI global y CI verbal en hijos de madres con TB en tratamiento con litio respecto a los hijos de madres que no recibieron tratamiento con litio y a las madres del grupo control (Forsberg et al, 2018). Los datos de un estudio reciente, tanto transversal como longitudinal, con una amplia cohorte, han mostrado que los pacientes de TB en tratamiento con litio no presentaban un deterioro cognitivo global, ni en medidas de memoria y memoria de trabajo, respecto a los pacientes que no estaban en tratamiento con dicho fármaco. En el estudio longitudinal de un subgrupo de los pacientes en tratamiento con litio, sobre los que se realizó un seguimiento del funcionamiento cognitivo, se produjo una mejoría en las funciones cognitivas evaluadas. Estos datos sugieren, según informan los autores del estudio, que el litio no tiene un efecto deletéreo sobre la cognición (Burdick et al, 2020).

Respecto a estudios relacionados con la cognición social, el análisis de datos de una amplia cohorte de pacientes de TB reveló una clara y relativamente específica asociación entre el uso del litio y de antagonistas dopaminérgicos y la reducción del reconocimiento

de la expresión facial de enfado. Los mecanismos neurofisiológicos para el procesamiento del enfado no están claros. Sin embargo, el sistema dopaminérgico ha estado ampliamente implicado en el procesamiento de la agresividad y de señales socialmente agonistas. Por lo tanto, la disminución del reconocimiento del enfado puede estar relacionada con la reducción de la irritabilidad, un síntoma clave de la manía, y de ese modo estar asociada a la eficacia del tratamiento farmacológico con litio o antagonistas dopaminérgicos en el TB (Bilderbeck et al, 2017). Por otro lado, en pacientes con TB, el litio parece aumentar el volumen de estructuras cerebrales implicadas en el procesamiento emocional, tales como el córtex cingulado anterior, el córtex prefrontal ventral, la corteza de asociación paralímbica, el giro temporal superior, la amígdala y el hipocampo (Bersani et al, 2016).

Se ha sugerido que el litio tiene un papel neuroprotector y neurotrófico en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Experimentos con animales indican que la regulación positiva, inducida por litio, de la producción y supervivencia de nuevas células en el hipocampo puede mejorar los trastornos de conducta en ratas después de una isquemia cerebral global transitoria. En un reciente estudio, también se ha mostrado su efecto neuroprotector en el nervio óptico dañado de ratas por mecanismos relacionados con la sobreexpresión de proteínas antiapoptóticas, supresión de moléculas proinflamatorias y de factores apoptóticos y la disminución de óxido nítrico (Ala et al, 2020). Además, existe creciente consenso en la literatura de que las sales de litio pueden también ofrecer neuroprotección frente al desarrollo y la progresión de la E. de Alzheimer (Diniz et al, 2013). Se han descrito ratios reducidos de demencia en pacientes de TB tratados crónicamente con litio, y se ha producido estabilización en el declive en pacientes de E. de Alzheimer con deterioro cognitivo leve con microdosis de litio (300 µg diarios). Se considera que el litio actúa en el proceso múltiple implicado en la enfermedad, que incluye producción de beta-amiloide, hiperfosforilación, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y neuroinflamación. La inhibición de la GSK-3 parece ser el mecanismo primario por el que el litio ejerce sus efectos modificando la enfermedad (Priebe and Kanzawa, 2020). En esta línea, en un estudio reciente para determinar los beneficios del tratamiento con litio en pacientes con DCL amnésico, en el que se compararon ancianos con deterioro cognitivo leve (DCL) en tratamiento con litio con un

grupo de pacientes con DCL con placebo, los participantes del grupo placebo desarrollaron declive cognitivo y funcional, mientras que el grupo tratado con litio permaneció estable durante más de dos años. El tratamiento con litio se asoció con mejor rendimiento en memoria y atención después de 24 meses (Forlenza et al, 2019).

De otro lado, se ha demostrado que el litio ejerce fuertes efectos antiinflamatorios mediante la atenuación de la expresión de citoquinas y quimiocinas in vivo. Inhibe significativamente la activación de astrocitos inducida por lipopolisacáridos (LPS) y la producción de citoquinas pro-inflamatorias, así como la expresión de polisacáridos inducidos por receptores tipo toll (familia de proteínas que forman parte del sistema inmunitario innato). Los astrocitos, la principal célula glial en el SNC, participan en todas las funciones esenciales del SNC, tales como supervivencia y diferenciación neuronal, regulación del flujo sanguíneo, metabolismo energético, homeostasis de iones y agua, defensa inmune, neurotransmisión y neurogénesis adulta. Como uno de los primeros respondedores al daño, a la perturbación, al estrés celular y a las infecciones del SNC, la activación de los astrocitos puede secretar una serie de citoquinas importantes, afectando al estado celular de células circundantes, como la microglía y las neuronas, y los astrocitos en sí mismos, que conduce a excitotoxicidad, inflamación, neurodegeneración y apoptosis (Li et al, 2016). También se ha hallado que el litio puede atenuar el acortamiento de los telómeros, cuya preservación es necesaria para el mantenimiento de la salud física y mental, y muy posiblemente alargarlos (Lundberg et al, 2020).

Otro ámbito en el que el litio está mostrando eficacia es en la mejoría de patología inducida por el abuso de sustancias adictivas (metanfetaminas y cocaína), posiblemente mediante la reducción de la cantidad de fosfatidilinositol recién sintetizado, previniendo o revirtiendo las neuroadaptaciones que contribuyen a la sensibilización conductual inducida por metanfetamina. Además, se ha sugerido que la exposición a repetidas dosis de metanfetamina induce hiperactivación de la GSK-3 en el núcleo accumbens en el hipocampo dorsal, resultando en alteraciones a largo plazo en la plasticidad sináptica que subyace a la sensibilización conductual, así como a otros déficits conductuales en conductas relacionadas con la memoria. El litio inhibe las enzimas inositol monofosfatasa, inositol polifosfatasa 1, fosfatasa y GSK-3 y disminuye el nivel de

triptófano hidroxilasa 2, posibles mecanismos subyacentes a los efectos del litio como estabilizador del humor y a sus efectos procognitivos y neuroprotectores (Kitanaka et al, 2019).

Por último, en estudios de neuroimagen, datos espectroscópicos y volumétricos sugieren mayores volúmenes hipocampales en pacientes tratados con litio que en pacientes no tratados con litio (Pfennig et al 2014), así como mayor volumen global de sustancia gris (Sun et al, 2018). Esto podría ser debido a que las pérdidas neuronales serían contrarrestadas mediante el tratamiento a largo plazo con litio. También se ha hallado en estudios de neuroimagen con pacientes de TB I y TB II, en los que se les compara con controles sanos, que, a pesar de que los pacientes de TB tienen peor rendimiento cognitivo general, menor volumen de sustancia blanca total y menor integridad de la sustancia blanca que los controles sanos, entre los pacientes de TB, mayor duración del tratamiento con litio se ha relacionado con mayor integridad de la sustancia blanca tras controlar la edad y la afectación por enfermedad vascular, aunque esto no se ha relacionado con mejor rendimiento cognitivo (Gildengers et al, 2015).

En resumen:

Los fármacos empleados para estabilizar el humor en el TB son el litio, como primera elección, y los anticonvulsivantes, los más comúnmente utilizados la lamotrigina, el valproato y la carbamazepina.

Los efectos de los anticonvulsivantes sobre las funciones cognitivas han sido poco estudiados en pacientes de TB. Los estudios existentes se han realizado, por regla general, en epilepsia y con población sana. Estos efectos son tanto positivos (modulación de los neurotransmisores, reducción de la irritabilidad neuronal y aumento de la inhibición postsináptica) como negativos (déficits cognitivos secundarios al bloqueo de los canales de sodio y al aumento de la actividad inhibitoria GABAérgica), suelen estar relacionados con la dosis, y es más probable que se produzcan cuando se asocian varios.

Los efectos secundarios de la lamotrigina sobre las funciones cognitivas son relativamente menores que los de los otros anticonvulsivantes utilizados para la estabilización del humor.

El litio es el fármaco de primera elección en el tratamiento de los trastornos afectivos por sus efectos antimaniacos, antisuicidio y en el tratamiento agudo y profiláctico de la depresión unipolar y bipolar, aunque el mecanismo molecular exacto por el que es efectivo no es bien conocido.

Durante años, se ha considerado que el litio tiene un efecto negativo sobre las funciones cognitivas, sin embargo, en la última década ha aparecido evidencia de sus efectos neuroprotectores y neurogénicos, de ahí que se mantenga actualmente la controversia.

1.4. EFECTOS SOBRE LA COGNICIÓN DEL USO CONTINUADO DE BENZODIACEPINAS EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES DE TRASTORNO BIPOLAR.

Hasta la actualidad, son muy escasos los estudios sobre el efecto de las benzodiazepinas en el funcionamiento cognitivo de pacientes de TB, a pesar de la evidencia existente sobre los efectos perjudiciales del tratamiento a largo plazo con dicho grupo de fármacos, y de que su uso está muy extendido en combinación con otros fármacos, como estabilizadores del humor, antidepresivos y antipsicóticos, en el tratamiento de estos pacientes (entre el 25-90% de los pacientes), debido a su indiscutible eficacia y tolerabilidad en el manejo de la ansiedad y el insomnio a corto plazo. Además de con tolerancia y dependencia, el uso continuo de benzodiazepinas se ha asociado con deterioro cognitivo, con un aumento del riesgo de caídas accidentales, mayores niveles de resistencia al tratamiento con estabilizadores del humor y mayor riesgo para recaídas, tanto maníacas como depresivas, y también con efectos depresogénicos directos (Wingard et al, 2018). Debido a la dependencia, los pacientes en terapia a largo plazo con benzodiazepinas tienen potencial para sufrir un síndrome de abstinencia prolongado y molesto que puede durar meses, incluso es posible que aparezcan síntomas de abstinencia después de sólo un mes de uso diario. Además, el riesgo de sobredosis es particularmente elevado cuando se combinan con drogas sedativas como los opioides o el alcohol (Johnson and Streltzer, 2013).

Las benzodiazepinas son seguras y efectivas en su administración a corto plazo, debido a que su uso terapéutico predominantemente resulta de la mejoría del neurotransmisor central ácido gamma-aminobutírico (GABA). Las benzodiazepinas actúan como agonistas del receptor GABA A, modulando alostéricamente los receptores GABA-A mediante el aumento de su afinidad con el GABA (Picton et al., 2018). El inhibidor GABA también puede estar implicado en la modulación del rendimiento cognitivo. Sin embargo, cuando se toman de forma crónica, las benzodiazepinas son capaces de producir un gran número de efectos adversos debido a la amplia distribución de receptores GABA-A en numerosas áreas del SNC, incluyendo la médula espinal, el cerebelo, áreas límbicas y el córtex cerebral, todas ellas áreas críticas para el funcionamiento cognitivo intacto. Los efectos adversos de las benzodiazepinas, comúnmente observados, tales como amnesia anterógrada y retrógrada, es probable

que ocurran como resultado del agonismo GABAérgico. Otro componente crítico es el sistema colinérgico, que está conectado con el córtex y el hipocampo e implicado en el almacenamiento de la memoria y el recuerdo, además del arousal, la percepción y la atención. El sistema colinérgico, además de las vías de los receptores histaminérgicos, GABAérgicos y opioides son los más comúnmente implicados en las habilidades cognitivas, como aprendizaje, memoria, atención y función ejecutiva (Crowe & Stranks, 2018).

A pesar de lo previamente expuesto, persiste la controversia acerca del efecto del uso continuado de benzodiazepinas sobre la cognición, y si dicho efecto es o no reversible: mientras que algunos estudios documentan su efecto negativo, el cual aumenta con el incremento de dosis, con el aumento de la duración del tratamiento y cuando se usan moléculas de vida media larga (Billioti et al, 2016), incluso con un riesgo aumentado de demencia en pacientes con trastornos afectivos (Osler and Jørgensen, 2020), en otros estudios, en cambio, su uso no se relaciona con déficits cognitivos (Chung et al, 2016). Respecto a la reversibilidad del déficit cognitivo producido por el uso continuado de benzodiazepinas, un estudio realizado con pacientes de esquizofrenia y pacientes de TB halló que la reducción de dosis o la discontinuación durante 2 semanas se asoció con marcada mejoría en el funcionamiento cognitivo en todos los dominios excepto en velocidad motora (Baandrup et al., 2017). También en otro reciente estudio con pacientes dependientes de altas dosis de benzodiazepinas en tratamiento de desintoxicación, se halló que a pesar de que todos los dominios cognitivos estaban significativamente y profundamente afectados por el abuso de altas dosis de benzodiazepinas, el rendimiento cognitivo mejoró tras la desintoxicación (Federico et al., 2020).

En cuanto a las funciones cognitivas afectadas por el uso a largo plazo de benzodiazepinas, se ha asociado con peor funcionamiento cognitivo en aprendizaje verbal y varios componentes del funcionamiento ejecutivo, incluyendo atención alternante y control inhibitorio, en pacientes con depresión resistente al tratamiento. Ese efecto perjudicial de las benzodiazepinas en el deterioro cognitivo es independiente de los síntomas de ansiedad (Gregory et al, 2020). También se han hallado déficits en memoria verbal, velocidad motora, fluidez verbal, atención y velocidad de procesamiento de la información, pero no en funciones ejecutivas, en un subgrupo de

pacientes con trastorno depresivo mayor no psicótico con mayor deterioro cognitivo y con mayores dosis de ansiolíticos. (Pu et al, 2018). En un metaanálisis reciente sobre los efectos del uso a largo plazo de las benzodiazepinas, se ha hallado que tienen un efecto negativo en las áreas de memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, atención dividida, visuopercepción, memoria reciente y expresión verbal, y también efectos de su uso a corto plazo, que incluyen disminución de la alerta, deterioro en el rendimiento psicomotor y disfunción de la memoria (Crowe and Stranks, 2018).

Un grupo de población especialmente vulnerable por los efectos del uso de benzodiazepinas son los ancianos. La prevalencia del uso de benzodiazepinas sólo entre pacientes mayores de 65 años se estima en el 30% en Francia, el 20% en Canadá y en España y el 15% en Australia (Shash et al. 2016). También en este grupo de edad se extiende la controversia sobre la relación entre el uso de benzodiazepinas y el declive cognitivo. La mayoría de los estudios sugieren una asociación entre el uso de benzodiazepinas y el deterioro cognitivo en ancianos, con alguna evidencia de que aceleran el declive cognitivo. En contraposición, se propone que el deterioro cognitivo que ocasionan es transitorio y se plantea la hipótesis de que puede existir un sesgo protopático entre la asociación del uso de benzodiazepinas y el declive cognitivo porque la ansiedad se considera un factor de riesgo, o un síntoma prodrómico, de demencia, y los pacientes que tienen probabilidad de progresar a demencia es también más probable que previamente hayan recibido la prescripción de ansiolíticos (Picton et al, 2018).

A modo de resumen:

Las benzodiazepinas son un grupo de fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento del TB, en combinación otros fármacos como estabilizadores del humor, antidepresivos y antipsicóticos

Entre sus efectos adversos conocidos están la tolerancia y dependencia, un aumento del riesgo de caídas accidentales, mayores niveles de resistencia al tratamiento con estabilizadores del humor, mayor riesgo para recaídas tanto maníacas como depresivas y efectos depresogénicos directos. Su uso continuado también se ha asociado con deterioro cognitivo, sin embargo, su potencial efecto negativo sobre las funciones cognitivas ha sido muy poco estudiado en pacientes de TB.

Los efectos adversos de las benzodiazepinas, comúnmente observados, tales como amnesia anterógrada y retrógrada, es probable que ocurran como resultado del agonismo GABAérgico. Otro componente crítico es el sistema colinérgico, que está conectado con el córtex y el hipocampo e implicado en el almacenamiento de la memoria y el recuerdo, el arousal, la percepción y la atención.

Un grupo de población especialmente vulnerable a los efectos secundarios de las benzodiazepinas son los ancianos, entre los que su uso es muy prevalente.

La mayoría de los estudios sugieren una asociación entre el uso de benzodiazepinas y el deterioro cognitivo en ancianos, con alguna evidencia de que aceleran el declive cognitivo

Tampoco con este grupo de fármacos los resultados de diversos estudios sobre los efectos del tratamiento a largo plazo sobre la cognición son concluyentes.

.JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El TB es una enfermedad crónica y grave que lleva asociado, en un gran porcentaje de pacientes, deterioro cognitivo y funcional. Dicho deterioro tiene una múltiple causa, desde la propia enfermedad en sí misma y su neuroprogresión hasta variables clínicas. Uno de los factores que contribuyen a dicho deterioro es el tratamiento farmacológico, presente desde el inicio del trastorno y, generalmente, combinando diversos fármacos, entre ellos estabilizadores del ánimo, antidepresivos, antipsicóticos, hipnóticos y ansiolíticos. De ahí la importancia de estudiar los efectos que cada uno de ellos puedan ejercer sobre la cognición y sobre el funcionamiento psicosocial. Sin embargo, así como han sido ampliamente estudiados el funcionamiento cognitivo, el ajuste psicosocial y otras variables clínicas, como el número de episodios, la presencia de síntomas psicóticos o la edad de inicio, hasta la fecha ha sido menos estudiado el efecto de los diferentes grupos de fármacos empleados en el tratamiento del trastorno. En concreto, hasta hace relativamente pocos años, se ha considerado que el litio, el fármaco de elección para el tratamiento del TB, tiene un efecto deletéreo sobre las funciones cognitivas de los pacientes bipolares. Es en la última década cuando se han comenzado a publicar estudios, básicamente experimentales, sobre el posible efecto neuroprotector del fármaco, y es en este contexto en el que surge el interés por comparar sus efectos sobre la cognición con los de otros fármacos, también utilizados como estabilizadores del humor, tanto en tratamiento combinado con litio como en monoterapia: los anticonvulsivantes. El efecto de este tipo de fármacos sobre las funciones cognitivas ha sido aún menos estudiado en pacientes de TB, y los trabajos publicados casi se limitan al estudio de pacientes de epilepsia. Por otro lado, apenas existen estudios sobre el efecto de las benzodiazepinas en pacientes psiquiátricos, a pesar de que son ampliamente utilizadas como hipnóticos o ansiolíticos, dada la frecuencia de trastornos de ansiedad y del sueño en los pacientes bipolares, especialmente en fases agudas de la enfermedad, y de la alta probabilidad de que se conviertan en tratamientos crónicos, o al menos prolongados. Los escasos estudios existentes se circunscriben a los efectos secundarios que producen en ancianos, y el riesgo de demencia por su uso prolongado. De ahí el interés en comparar los efectos de ambos grupos de fármacos en nuestra muestra de pacientes de trastorno bipolar con

un largo periodo de estabilidad clínica. Por una parte, el posible efecto neuroprotector del litio y, por otra, el posible efecto negativo sobre las funciones cognitivas de las benzodiacepinas.

.OBJETIVOS E HIPOTESIS

3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.1 OBJETIVO GENERAL

El objetivo general del estudio fue analizar el efecto que algunos fármacos, ampliamente utilizados en el tratamiento del TB, tienen sobre las funciones cognitivas en una muestra de pacientes de TB en comparación con un grupo control de sujetos sanos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

En la primera parte del estudio se comparó el efecto del litio sobre el funcionamiento neuropsicológico de pacientes de TB con el efecto producido en las funciones cognitivas por otros estabilizadores del humor. Especial interés del trabajo de investigación fue estudiar el posible efecto neuroprotector del litio entre los pacientes estudiados y que estaban en tratamiento con dicho fármaco.

Para ello, se evaluó el rendimiento neuropsicológico de pacientes bipolares en tratamiento con litio frente al rendimiento neuropsicológico de pacientes en tratamiento con otros estabilizadores del humor, comparando ambos grupos con un grupo control de sujeto sanos.

La comparación de los efectos sobre la cognición del litio frente a otros estabilizadores se realizó con un grupo de pacientes de TB eutímicos. Para ello, se comparó el funcionamiento cognitivo de pacientes de TB en monoterapia con litio con otros dos grupos de pacientes, uno de ellos en tratamiento con litio combinado con un anticonvulsivante y otro con un estabilizador del humor distinto al litio.

La segunda parte del estudio se focalizó en estudiar el efecto del uso de benzodiazepinas en las funciones cognitivas con la misma muestra de pacientes de TB y el mismo grupo control. Para ello, se comparó el rendimiento neuropsicológico de los pacientes de TB que estaban en tratamiento con benzodiazepinas, con los pacientes de TB que no se encontraban en tratamiento con benzodiazepinas y se compararon a su vez con el grupo control ampliado de sujetos sanos.

3.3 HIPÓTESIS

La primera hipótesis de nuestro estudio es que el litio tiene un perfil menos perjudicial en las funciones cognitivas de pacientes de TB que el tratamiento con otros estabilizadores del humor.

La segunda hipótesis es que el tratamiento prolongado con benzodiazepinas produce un deterioro cognitivo en pacientes de TB.

.MATERIAL Y METODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

En este estudio transversal, comparamos el funcionamiento cognitivo de pacientes de TB en monoterapia con litio con otros grupos de pacientes de TB: un grupo tratado con litio y un anticonvulsivante y otro grupo tratado con un anticonvulsivante sin litio. Los tres grupos fueron comparados con un grupo control de sujetos sanos.

Con la misma muestra de pacientes, se realizó con posterioridad la comparación entre los que estaban en tratamiento con benzodiazepinas y los que no recibían tratamiento con benzodiazepinas. A su vez, ambos grupos de pacientes fueron comparados con el grupo control de sujetos sanos. El grupo control de sujetos sanos se amplió hasta un total de 47 participantes, con el fin de conseguir unos grupos más homogéneos en cuanto a número de sujetos.

Los participantes se parearon sobre la base de variables como la edad de comienzo, años de evolución, número de episodios, polaridad de los episodios, subtipo de TB y otras variables de la enfermedad. Como no fue posible hallar sujetos pareados, uno de los grupos estuvo desequilibrado. El psiquiatra de la Unidad de Trastorno Bipolar y un psicólogo clínico interno corroboraron que los pacientes de TB cumplían estos criterios.

4.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Los pacientes del estudio fueron reclutados de la Consulta Externa de la Unidad de Trastorno Bipolar del Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

En la primera fase del estudio, la muestra final incluyó 73 pacientes de TB estabilizados: (a) 29 en monoterapia con litio (L); (b) 28 en terapia con litio y un anticonvulsivante adicional (LA) –de los que un 18% estaban tratados con valproato, 14% con carbamazepina, 36% con lamotrigina y 32% con oxcarbazepina-; y (c) 16 sólo en terapia con un anticonvulsivante como estabilizador del humor (A) - de los cuales un 69% estaban tratados con valproato, 6% con carbamazepina, 13% con lamotrigina y 13% con oxcarbazepina. Y adicionalmente se reclutaron 25 participantes sanos que sirvieron

como grupo control (C), a los que se sumaron 22 nuevos participantes sanos, que sumaron un total de 47 sujetos.

Este estudio estuvo autorizado por el comité ético del Instituto de Investigación del HUP La Fe (Anexo).

De los 73 pacientes de la muestra total de TB, 34 estaban en tratamiento con benzodiazepinas y 39 no recibían tratamiento. El grupo control estuvo compuesto por los 25 sujetos sanos del estudio inicial más 22 sujetos. Estos últimos cumplieron todos los requisitos de inclusión exigidos para el primer grupo de participantes.

4.2.1 Criterios de Inclusión

Para la inclusión de pacientes se consideraron los criterios diagnósticos de TB Tipo I y TB Tipo II del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su cuarta edición revisada (DSM-IV-TR) (American Psychiatric Association, 2000).

Los pacientes fueron seleccionados de la Unidad de Trastorno Bipolar si cumplían los siguientes criterios:

- 1- Estar libres de síntomas clínicos en el momento de la evaluación.
- 2- Haber estado clínicamente estables en los dos años anteriores.
- 3- No haber cambiado de estabilizador del humor en ese periodo.
- 4- No haber tomado ninguna droga psicoactiva más que el estabilizador del humor en el mismo periodo.

4.2.2 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión de pacientes fueron los siguientes:

- 1-Otro diagnóstico psiquiátrico del eje I o eje II basado en criterios del DSM-IV-TR.
- 2- Haber recibido terapia electroconvulsiva en los dos años previos.
- 3- Historia de enfermedad neurológica, enfermedad médica grave, o uso de fármacos no psicotrópicos que pudiesen afectar a la cognición.

Ningún participante informó de historia neurológica, enfermedad médica grave, o uso de fármacos no psicotrópicos que pudiesen afectar a la cognición (por ejemplo, tratamiento con corticoesteroides).

Ningún sujeto control mostró algún tipo de historia psiquiátrica. De los 95 participantes, 22 en la muestra original se excluyeron basados en estos criterios.

4.3. MÉTODOS

Los pacientes fueron diagnosticados al inicio del cuadro con una amplia entrevista clínica (la cual incluye todos los ítems correspondientes de la Entrevista Clínica Estructurada de Trastornos del DSM (First et al., 1996) y con las Escalas para Evaluación en Neuropsiquiatría (Wing et al., 1990); todos estaban en seguimiento durante más de quince años. En cada visita médica, cumplieron una versión modificada del Gráfico de Vida (Livianos et al. 2003), completaron una Escala Visual Analógica y la versión en castellano del Inventario Chino de Polaridad (Benavent et al. 2004) y la Escala de Impresión Clínica Global (Guy W., 1976) (CGI-BP; el punto de corte de la CGI-PB para participar en el estudio fue de 1/2/1).

El seguimiento de los estabilizadores del humor fue realizado por el psiquiatra con la ayuda de la CGI-BP y fue después comprobado por el psicólogo. El último basó sus conclusiones en una entrevista clínica y en la historia clínica de los pacientes de TB. Se utilizaron la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS; Hamilton, 1960) y la Young Mania Rating Scale (YMRS; Young et al., 1978) para garantizar la ausencia de síntomas tanto en los pacientes de TB como en los participantes sanos. Todos los participantes requirieron puntuaciones menores de 8 en la HDRS y puntuaciones menores de 6 en la YMRS en el momento de la evaluación. Se cribaron cerca de 400 pacientes para seleccionar la muestra final. Podría parecer un grupo grande, pero los criterios de inclusión fueron muy estrictos. Los requerimientos de la muestra podrían afectar a su representabilidad, sin embargo, se excluyeron factores de confusión muy importantes.

Además, se examinaron la revisión de las notas de evolución y de la entrevista clínica para controlar posibles diferencias entre los grupos de TB en sus variables de enfermedad o medicación adicional. Se recogieron los siguientes datos: edad de inicio; número de episodios (maníacos, depresivos y total) y hospitalizaciones; meses de estabilización; subtipo de TB; episodio de inicio; síntomas psicóticos; ciclación rápida; patrón estacional; intentos de suicidio; historia psiquiátrica familiar; abuso de tóxicos en el pasado; y medicación (neurolépticos, antidepresivos y ansiolíticos) (ver Tabla 5). Los datos mostraron que no había diferencias significativas en ningún área evaluada (todas las $p > 0.170$) entre los grupos de pacientes de TB.

Después de firmar el consentimiento informado, todos los participantes respondieron a la entrevista demográfica y a la HDRS y la YMRS, las cuales se llevaron a cabo por un psicólogo. Adicionalmente, los pacientes completaron una entrevista semi-estructurada individual para determinar las variables clínicas de la enfermedad, la cual fue contrastada con su historia clínica. En la segunda sesión, que tuvo lugar el siguiente día, se aplicaron las escalas de evaluación neuropsicológica.

Se realizó una evaluación neuropsicológica a todos los participantes de los siguientes dominios cognitivos: inteligencia global (Wechsler Adult Intelligence Scale-III [WAIS-III](Wechsler, 2001)); atención (span de dígitos WAIS-III) (Wechsler, 2001)); velocidad de procesamiento (Trail Making Test Parte-A [TMT-A] (Reitan, 1958); lectura de palabras y denominación de colores de The Stroop Color-Word Test (Golden, 1978)); memoria (Wechsler Memory Scale-Revised [WMS-R] (Wechsler, 1997) y Recuerdo de Rey Complex Figure Test [RCFT] (Meyers and Meyers, 1995); funciones ejecutivas: resistencia a la interferencia (The Stroop Color-Word Test (Golden, 1978), porcentaje de errores no perseverativos de Wisconsin Card sorting Test [WCST] (Heaton, 1981)); formación de conceptos, flexibilidad cognitiva, conducta perseverativa (Wisconsin Card sorting Test [WCST] (Heaton, 1981); razonamiento abstracto, resolución de problemas (Tower of Hanoi [TOH-4]), memoria de trabajo (índice de memoria de trabajo (Wechsler Memory Scale-Revised [WMS-R] (Wechsler, 1997), Trail Making Test Part-B [TMT-B] (Reitan, 1958)); screening de funciones ejecutivas (Frontal Assessment Battery [FAB] (Dubois et al., 2000)); funciones visuoespaciales y visuoconstructivas (Copia RCFT (Meyers and Meyers, 1995)); y reconocimiento de emociones (The Reading The Mind in The Eyes Test Revised Version, "Eye Test" (Baron-Cohen et al., 2001)).

4.3.1. Descripción de las escalas clínicas

Entrevista Clínica Estructurada de Trastornos del DSM (SCID-I) (First et al., 1996)

La SCID-I es una entrevista semiestructurada, basada en los criterios del DSM (Spitzer et al., 1975). Evalúa los trastornos más frecuentes del Eje I del DSM-IV.

Está construida de manera modular, y las preguntas permiten pasar a la sección siguiente en caso de que el paciente no presente la sintomatología correspondiente a un diagnóstico. Es utilizada en el ámbito clínico. Consta de 3 elementos: guía del usuario, cuaderno de puntuaciones y cuaderno de aplicación.

Escalas para Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría (SCAN) (Wing et al., 1990)

Examen clínico amplio para generar muchas de las categorías incluidas en la Décima Edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10), y en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM).

Versión modificada del Gráfico de Vida (Livianos et al. 2003)

El gráfico de vida se utiliza para ilustrar el número, secuencia y duración de los episodios depresivos y maníacos que el paciente ha sufrido hasta el momento. También puede señalarse la influencia del tratamiento y de eventos vitales ocurridos en el curso de la enfermedad. Permiten observar los patrones de los episodios y la influencia de situaciones estresantes e intervenciones terapéuticas en la frecuencia y duración de los episodios.

Escala Visual Analógica

Es un instrumento de medición de características o actitudes subjetivas. Combina la valoración de estados depresivos y maníacos.

El paciente puntúa de 0 (ninguna afectación) a 10 (afectación extrema): 0 (de la peor manera que jamás me he sentido) /10 (de la mejor manera que jamás me he sentido). Con ello, especifica su nivel de acuerdo con una declaración, indicando una posición a lo largo de una línea continua entre dos puntos.

Versión en castellano del Inventario Chino de Polaridad (CPI) (Benavent et al. 2004)

El Inventario Chino de Polaridad (CPI) es una escala autoaplicada para la valoración del trastorno bipolar, compuesta por dos subescalas (manía y depresión), con 20 ítems cada una. Fue desarrollada por Zhen y Lin (1994).

Escala de Impresión Clínica Global para pacientes de Trastorno Bipolar (CGI-BP) (Guy W., 1976)

Se trata de un cuestionario que evalúa la gravedad de un cuadro clínico y su mejoría. Consta de dos subescalas:

1- Impresión Clínica Global-Escala de Gravedad (CGI -S): evalúa la gravedad del paciente en el momento de la evaluación:

1. Normal, no del todo mal
2. Límite
3. levemente enfermo
4. moderadamente enfermo
5. marcadamente enfermo
6. gravemente enfermo
7. Entre los pacientes más extremadamente enfermos

2- Impresión clínica global - Escala de Mejora (CGI-I): evalúa el grado de mejoría o empeoramiento respecto al comienzo de la intervención:

1. Mucho mejor
2. mínimamente mejorado
3. Ningún cambio
4. mínimamente peor
5. Mucho peor

Entrevista semi-estructurada individual para determinar las variables clínicas de la enfermedad

Se trata de una entrevista confeccionada para la recogida de datos sociodemográficos y clínicos : edad de inicio; número de episodios (maníacos, depresivos y total) y hospitalizaciones; meses de estabilización; subtipo de TB; episodio de inicio; síntomas psicóticos; ciclación rápida; patrón estacional; intentos de suicidio; historia psiquiátrica familiar; abuso de tóxicos en el pasado; y medicación (neurolepticos, antidepresivos y ansiolíticos).

Adaptation Self-evaluation Scale (SASS) (Bosc et al, 1997)

La SASS fue diseñada con el objetivo de evaluar conducta y ajuste social. Permite evaluar la perspectiva del individuo sobre sí mismo y el entorno, así como su conducta y motivación social.

Se trata de una escala de 21 ítems, con cuatro niveles de respuesta (de 0 a 3), que evalúa motivación y conducta social. Los ítems exploran el funcionamiento del individuo en distintas áreas: trabajo, familia, ocio, relaciones sociales y motivación/intereses. La puntuación total, sumatorio de las puntuaciones de cada ítem, tiene un rango entre 0 y 60, ya que dos de los ítems son mutuamente excluyentes y cada sujeto sólo responde a uno de ellos en función de si tiene un trabajo u ocupación remunerada o no.

Fue desarrollada por Bosc, Dubini y Polin, en 1997 y adaptada al castellano por Bobes et al., en 1999.

Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG) (DSM-IV):

En esta escala se considera la actividad psicológica, social y laboral a lo largo de un hipotético continuo de salud-enfermedad. Se otorga una puntuación al paciente entre 100 (sin problemas y con una adaptación óptima) y 0 (peligro inminente de suicidio o completa incapacidad).

4.3.2 Descripción de las escalas neuropsicológicas

Wechsler Adult Intelligence Scale-III [WAIS-III] (Wechsler, 2001)

El WAIS-III es una prueba para la evaluación de la inteligencia general, y representa la tercera revisión de las escalas de inteligencia elaboradas por David Wechsler. Mantiene las tres puntuaciones básicas de las escalas de Wechsler, Cociente de inteligencia verbal (CIV), manipulativo (CIM) y total (CIT), más otras cuatro puntuaciones, derivadas de la inclusión de nuevas pruebas y de los análisis factoriales: Comprensión verbal (CV), Organización perceptiva (OP), Memoria de trabajo (MT) y Velocidad de procesamiento (VP).

Trail Making Test [TMT] (Reitan, 1958)

El TMT es un test neuropsicológico de atención visual y atención alternante o cambio de tarea. Consta de dos partes en las que se instruye al sujeto a conectar un grupo de 25 puntos lo más exacta y rápidamente posible. El test puede ofrecer información acerca de velocidad de búsqueda visual, exploración, velocidad de procesamiento, flexibilidad mental, así como funcionamiento ejecutivo.

Una mala ejecución está asociada con algunos tipos de daño cerebral, en particular lesión del lóbulo frontal.

Wechsler Memory Scale-Revised [WMS-R] (Wechsler, 1997)

La WMS-R es una batería de aplicación individual, destinada a evaluar tres tipos de memoria: inmediata, demorada y memoria de trabajo. Consta de 11 pruebas, 6 principales y 5 optativas. Incluye pruebas de recuerdo y reconocimiento en las modalidades auditiva y visual.

Evalúa la memoria declarativa episódica o capacidad de almacenar y recuperar de forma consciente aspectos concretos de información referida a una situación o contexto específico, y la memoria de trabajo.

Rey Complex Figure Test [RCFT] (Meyers and Meyers, 1995)

El Test de copia y reproducción de memoria de Figuras Geométricas Complejas de Rey fue diseñado inicialmente por André Rey con el objetivo de evaluar la organización perceptual y la memoria visual en individuos con lesión cerebral. Posteriormente se ha

utilizado para valorar otro tipo de patologías y actualmente es una herramienta muy usada en la evaluación neuropsicológica.

Se utiliza en clínica con población adulta para evaluar la capacidad visuoespacial, las agnosias, las apraxias y los problemas de memoria visual.

Consiste en pedir al sujeto que realice dos tipos de tareas:

1) Fase de copia: el sujeto debe copiar el modelo de la Figura de Rey, indicándole que la reproducción no necesariamente debe ser exacta, pero que debe atender a los detalles y las proporciones.

2) Fase de reproducción de memoria: transcurrido un cierto tiempo de la fase de copia (un intervalo que no supere los 3 minutos), se le pide que reproduzca la figura sin tenerla a la vista y sin recibir ninguna ayuda verbal que le permita identificar el número, la forma o la situación de ninguno de los elementos que integran la figura. Ambas tareas se valoran por separado.

The Stroop color-word test (Golden, 1978)

El Test Stroop es un test atencional que se encarga de evaluar la habilidad para resistir la interferencia de tipo verbal por lo que es una buena medida de la atención selectiva. En términos básicos, evalúa la capacidad para clasificar información del entorno y reaccionar selectivamente a esa información.

Las dimensiones básicas evaluadas por el Test Stroop que se asocian con la flexibilidad cognitiva, la resistencia a la interferencia procedente de estímulos externos, la creatividad, la psicopatología y la complejidad cognitiva juegan un importante papel en muchos procesos cognitivos interrelacionados que determinan la habilidad individual para afrontar el estrés cognitivo y procesar informaciones complejas.

La prueba consiste en tres tareas: lectura de palabras, denominación de colores y una última tarea de interferencia. La comparación de las puntuaciones obtenidas en las tres tareas permite evaluar los efectos de la interferencia en el sujeto y su capacidad de control atencional.

Wisconsin Card sorting Test [WCST] (Heaton, 1981)

Diseñado inicialmente para evaluar razonamiento abstracto, constituye una medida de la habilidad requerida para desarrollar y mantener las estrategias de solución de problemas necesarias para lograr un objetivo.

Resulta especialmente sensible a las lesiones que implican a los lóbulos frontales y por tanto a la afectación de las funciones ejecutivas.

Evalúa la función ejecutiva que requiere estrategias de planificación, indagaciones organizadas y utilización del feedback ambiental para cambiar esquemas.

La solución de la tarea que constituye el WCST requiere ser capaz de: estructurar una situación desestructurada; formar conceptos y corregir, si procede, el concepto formado; pasar flexiblemente de una actitud conceptual a otra; vencer la inercia; resistir la interferencia; una atención sostenida; un buen funcionamiento del control ejecutivo y de la memoria operativa; una buena adaptación social, incluyendo la resistencia a la frustración.

El WCST consiste en dos juegos de 64 cartas (en su versión manual) cada uno; las cartas están compuestas por la combinación de tres clases de atributos: la forma (triángulo, estrella, cruz y círculo), el color (rojo, azul, verde y amarillo) y el número (uno, dos, tres o cuatro elementos). La tarea consiste en repartir las cartas con arreglo a un criterio, por ejemplo, el color. Cuando el sujeto realiza diez respuestas correctas consecutivas, consigue una categoría, y a partir de la última se cambia el criterio de clasificación sin previa advertencia. Si continúa clasificando las cartas con el criterio de la categoría anterior, va puntuando en errores perseverativos.

Tower of Hanoi [TOH-4]

Esta prueba evalúa las habilidades mentales que intervienen en la resolución de problemas. En sus orígenes fue concebida como un problema matemático, pero posteriormente se introdujo en el campo de la evaluación psicológica para medir procesos mentales propios de las funciones ejecutivas, como la capacidad de planificación.

Fue creada en el año 1883 por el matemático de origen francés Édouard Lucas. Desde 1975 se comenzó a utilizar para la evaluación neuropsicológica.

Consta de un tablero, tres varillas consecutivas y una serie de discos de diversos tamaños, colocados inicialmente de menor a mayor en una de las varillas formando una torre. El sujeto deberá trasladar los discos desde la posición inicial en una de las varillas hasta la posición indicada por el evaluador, de modo que al finalizar la configuración de la torre sea la misma. Hay tres condiciones:

-No está permitido colocar un disco de mayor tamaño encima de otro disco de tamaño menor.

-Solamente se pueden realizar movimientos en el mismo orden en el que lo discos están colocados. Empezando siempre con el disco que se encuentra en primer lugar.

-Los discos siempre tienen que estar en uno de los tres ejes. Es decir, el sujeto no se los puede quedar en la mano o dejar sobre la mesa.

La segunda varilla consiste en una torre de apoyo que permitirá al sujeto colocar los discos de manera temporal. No obstante, uno de los requerimientos de la prueba es que se debe realizar el menor número de movimientos posible y con el menor número de fallos.

Frontal Assessment Battery [FAB] (Dubois et al. 2000)

La FAB fue diseñada por Dubois et al. (2000) con el fin de proporcionar una herramienta sencilla capaz de explorar cada dominio cognitivo o conductual específico relacionado con los lóbulos frontales.

Consta de 6 pruebas:

1) Similitudes (conceptualización): explora razonamiento abstracto presentando parejas de objetos con la misma categoría semántica.

2) Fluidez léxica (flexibilidad mental): evalúa auto-organización, estrategia y cambio, mencionando tantas palabras como pueda que empiecen por una letra determinada.

3) Serie motora: explora la capacidad de programación y planificación motora realizando la serie de Luria (puño-canto-palma) con la mano dominante.

4) Instrucciones contradictorias: el sujeto evaluado debe dar una respuesta opuesta a la señal del examinador explorando así la sensibilidad a las interferencias.

5) GO-NO-GO: con las mismas señales que en la prueba anterior, pero con una orden verbal diferente por parte del examinador, se explora el dominio de control inhibitorio e impulsividad.

6) Conducta de prensión: explora el dominio de independencia al medio ambiente, evaluando la tendencia espontánea de adherirse al mismo.

La puntuación máxima de la FAB es 18 y se obtiene de la suma de cada una de sus seis pruebas, que se puntúan entre 0 y 3 cada una de ellas, estableciendo en 16 el punto de corte entre normalidad y disfunción (Hurtado Pomares 2017).

The Reading The Mind in The Eyes Test Revised Version, “Eye Test” (Baron-Cohen et al. 2001)

The Reading the Mind in the Eyes es un test avanzado de teoría de la mente (ToM). Es ampliamente usado para evaluar diferencias individuales en cognición social entre diferentes grupos y culturas. Está diseñado para evaluar la cognición social en adultos mediante la evaluación de su habilidad para reconocer el estado mental de otros usando las expresiones alrededor de los ojos, lo cual es clave para determinar estados mentales.

La versión actual consta de 36 ítems y cuatro posibles respuestas que hacen referencia a estados mentales complejos. Este test revisado se diseñó con la suficiente complejidad analítica que lo hiciese apropiado para adultos, con y sin psicopatología, daño cerebral o demencia, para evaluar factores que podrían contribuir a las dificultades sociales. Aunque fue concebido como un test avanzado de teoría de la mente, el Test de los Ojos también se utiliza para evaluar reconocimiento de emociones. Completar el instrumento no sólo requiere la habilidad para reconocer expresiones emocionales, sino también la habilidad para determinar el complejo estado mental de un individuo basado en una parcial expresión facial. Además, estas habilidades presuponen que el individuo posee un léxico sobre el estado mental y conoce los principales términos de estados mentales (Fernández-Abascal et al. 2013).

4.3.3 Análisis de los datos

Para variables cuantitativas, los datos se testaron con pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov Test) y homocedasticidad (Levene Test). Si se cumplían los supuestos de normalidad y homocedasticidad se llevaba a cabo un Análisis de Varianza (ANOVA) para cada variable dependiente. Cuando los efectos fueron significativos, se realizaron test post hoc para el control del error tipo I. En concreto, se utilizó el test de Tukey para comparar los grupos entre sí. Cuando no existía homocedasticidad, se utilizó el test de Games-Howell para varianzas no homogéneas según la prueba de Levene. Para variables categóricas, se llevó a cabo una prueba Chi-cuadrado.

.RESULTADOS

5. RESULTADOS

En primer lugar, se exponen los resultados del estudio comparativo del efecto del litio y otros estabilizadores del humor sobre el funcionamiento cognitivo de una muestra de pacientes de TB en comparación con un grupo control. En segundo lugar, se exponen los resultados de una segunda fase del estudio, en la que se compara con el grupo control ampliado la muestra de pacientes, dividida a su vez en dos grupos: en tratamiento con benzodiacepinas y sin tratamiento con dicho grupo de fármacos, y se analiza su efecto sobre las funciones cognitivas.

5.1 RESULTADOS DEL ESTUDIO DE LOS EFECTOS DEL LITIO FRENTE A ESTABILIZADORES DEL HUMOR SOBRE LAS FUNCIONES COGNITIVAS DE PACIENTES DE TRASTORNO BIPOLAR EN COMPARACIÓN CON UN GRUPO CONTROL DE SUJETOS SANOS.

Tabla 1. Variables demográficas del grupo control y de los grupos de pacientes en tratamiento con litio y anticonvulsivantes.

	C (n=25)	L (n=29)	LA (n=28)	A (n=16)	p
Mujeres (%)	44.0	41.4	46.4	25.0	0.546
Hombres (%)	56.0	58.6	53.6	75.0	
Educación primaria: Secundaria: superior (%)	20:28:52	28:31:41	18:36:46	25:37,5:37,5	0.947
Edad	41.4 (14.2)	44.3 (12.5)	46.5 (10.0)	45.6 (11.0)	0.469

C: Grupo control; L: pacientes en monoterapia con litio; LA: pacientes en terapia con litio y anticonvulsivante; A: pacientes en terapia con un anticonvulsivante. Los datos mostrados son media y desviación típica () en la variable edad y n en la variable estudios. Los valores p se refieren a la prueba Chi-cuadrado para sexo y educación y el estadístico ANOVA para la edad.

La Tabla 1 muestra las variables demográficas (sexo, nivel educativo y edad) en los diferentes grupos respecto al tratamiento con litio o con otros estabilizadores del humor y en el grupo control. No se hallaron diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las variables sociodemográficas.

Tabla 2. Puntuaciones en las escalas de depresión (HDRS) y manía (YMRS) del grupo control y de los grupos de tratamiento con litio y anticonvulsivantes.

	C (n=25)	L (n=29)	LA (n=28)	A (n=16)	p
HDRS (PD)	2.0 (3.3)	1.6 (2.0)	2.5 (2.3)	3.8 (3.6)	0.083
YMRS (PD)	0.4 (1.0)	0.9 (1.9)	0.9 (1.4)	0.6 (1.1)	0.449

C: grupo control; L: pacientes en monoterapia con litio; LA: pacientes en terapia con litio y anticonvulsivante; A: pacientes en terapia con anticonvulsivante; PD: puntuación directa; HDRS: Escala de Depresión de Hamilton; YMRS: Escala de Manía de Young.

Los datos mostrados son media y desviación típica (). Los valores p se refieren al estadístico ANOVA.

La Tabla 2 muestra las puntuaciones en la HDRS y en la YMRS obtenidas por los diferentes grupos de pacientes respecto al tratamiento con litio o con otros estabilizadores del humor y del grupo control. No se hallaron diferencias entre los grupos.

Tabla 3. Resultados en la Escala Autoaplicada de Adaptación Social y en la Escala de Evaluación de la Actividad Global en el en el grupo control y los grupos de pacientes.

	C (n=25)	L (n=29)	LA (n=28)	A (n=16)	p
SASS (PD)	42,64 (6,00)	40,75 (5,57)	40,46 (6,54)	36,18 (5,46)	.012
EEAG (PD)	89,96 (12,81)	84,24 (13,21)	84,57 (6,16)	83,87 (5,80)	.148

C: grupo control; L: grupo de pacientes en tratamiento en monoterapia con litio; LA: grupo de pacientes en terapia coadyuvante con litio y otro anticonvulsivante; A: grupo de pacientes en tratamiento con otros anticonvulsivantes sin litio; PD: puntuación directa; SASS: Escala Autoaplicada de Adaptación Social; EEAG: Escala de Evaluación de la Actividad Global.

Los datos mostrados son media y desviación típica (). Los valores p se refieren al estadístico ANOVA.

La tabla 3 muestra las puntuaciones en la SASS y en la EEAG, obtenidas por los diferentes grupos de pacientes y por el grupo control. En la SASS se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = .012$). No se hallaron diferencias significativas en la EEAG.

Tabla 4. Comparaciones múltiples post-hoc de la Escala Autoaplicada de Adaptación Social (SASS) entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con litio y en tratamiento combinado con litio y otro estabilizador del humor y el grupo en tratamiento sólo con otros estabilizadores del humor.

	(J) Grupos de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	L	1,88138	,656
	LA	2,17571	,549
	A	6,45250*	,006
L	C	-1,88138	,656
	LA	,29433	,998
	A	4,57112	,073
LA	C	-2,17571	,549
	L	-,29433	,998
	A	4,27679	,108
A	C	-6,45250*	,006
	L	-4,57112	,073
	LA	-4,27679	,108

C: grupo control; L: grupo de pacientes en tratamiento en monoterapia con litio; LA: grupo de pacientes en terapia coadyuvante con litio y otro anticonvulsivante; A: grupo de pacientes en tratamiento con otros anticonvulsivantes sin litio; PD: puntuación directa; SASS: Escala Autoaplicada de Adaptación Social.

La prueba “post-hoc” utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 4 muestra las comparaciones múltiples posthoc de la SASS entre el grupo C y los grupos L, LA y A. En la SASS sólo el grupo A obtuvo peores puntuaciones que el grupo C, con diferencias estadísticamente significativas ($p=0.006$). No se hallaron diferencias entre el grupo C y el grupo L y con el grupo LA. Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos L, LA y A.

Tabla 5. Variables clínicas y medicación adicional en los grupos de pacientes

	L (n=29)	LA (n=28)	A (n=16)	p
Edad de inicio	24.3 (9.3)	26.8 (10.8)	28.6 (12.1)	.398
Episodios maniacos/ hipomaniacos	2.7 (3.2)	2.7 (2.4)	1.9 (1.5)	.603
Episodios depresivos	2.7 (5.4)	5.8 (8.8)	6.4 (10.3)	.170
Episodios totales	6.8 (5.4)	10.3 (9.5)	12.0 (19.1)	.285
Hospitalizaciones	2.4 (3.7)	1.8 (2.3)	2.1 (3.0)	.733
Meses de estabilización	45.4 (38.9)	33.4 (22.9)	36.4 (43.1)	.410
Subtipo de TB Tipo I/Tipo II (%)	79/ 21	79/21	75/25	.943
Episodio de inicio Depresión/manía (%)	59/ 41	43/57	37,5/ 62,5	.314
Síntomas psicóticos (%)	55.2	42.9	37.5	.461
Ciclación rápida (%)	7	14	33	.238
Patrón estacional (%)	37.9	35.7	0.07	.061
Intentos de suicidio (%)	72.4	82.1	75.0	.674
Historia psiquiátrica familiar (%)	62.1	50.0	56.3	.656
Historia de abuso de sustancias (%)	37.9	17.9	31.3	.239
Medicación adicional (%)				
Neurolépticos	48.3	39.3	56.3	.542
Antidepresivos	20.7	21.4	37.5	.402
Ansiolíticos	34.5	50.0	62.5	.177

L: pacientes en monoterapia con litio; LA: pacientes en terapia con litio y anticonvulsivante; A: pacientes en terapia con anticonvulsivantes. Los datos mostrados son media y desviación típica () y % para las variables subtipo de TB, episodio de inicio, síntomas psicóticos, ciclación rápida, patrón estacional, intentos de suicidio, historia psiquiátrica familiar, historia de abuso de sustancias y medicación adicional. Los valores p se refieren al ANOVA para la edad de inicio, número de episodios (maniacos, depresivos o total) y de hospitalizaciones y meses de estabilización, y el test Chi-cuadrado para variables categóricas.

La Tabla 5 muestra las variables clínicas y de medicación adicional de los grupos de pacientes de TB, L, LA y A.

No se hallaron diferencias entre los grupos L, LA y A en ninguna de las variables clínicas estudiadas: edad de inicio de la enfermedad, número de episodios maniacos/hipomaniacos, número de episodios depresivos, número de episodios totales, número de hospitalizaciones, número de meses de estabilidad clínica, subtipo de TB (TBI/ TB II), tipo de episodio al inicio de la enfermedad (depresión/manía), historia de síntomas psicóticos, ciclación rápida, historia de intentos de suicidio, historia psiquiátrica familia, historia de abuso de sustancias, medicación adicional (antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos).

Tabla 6. Puntuaciones en la WAIS-III (CI Total y Span de dígitos) en el grupo control y los distintos grupos de tratamiento con litio y anticonvulsivantes.

	C (n=25)	L (n=29)	LA (n=28)	A (n=16)	p
CI (PI)	108.3 (12.4)	105.5 (18.7)	103.5 (18.0)	97.9 (16.2)	.405
Span dígitos (PE)	11.2 (2.3)	10.8 (2.7)	10.8 (3.1)	10.1 (2.9)	.648

WAIS-III: Escala de Inteligencia de Adultos de Wechsler-III; CI: cociente intelectual; C: grupo control; L: grupo de tratamiento con litio; LA: grupo de tratamiento con litio y otro anticonvulsivante; A: grupo de tratamiento con otro anticonvulsivante; PI: puntuación índice; PE: puntuación escalar.

Los datos mostrados son media y desviación típica (). Los valores p se refieren al ANOVA.

La tabla 6 muestra las puntuaciones en el CI y en la subescala Span de Dígitos de la WAIS-III , obtenidas por el grupo C y por los grupos L, LA y A.

No se hallaron diferencias significativas entre los grupos ni en el CI Total ni en la subescala Span de Dígitos.

Tabla 7. Puntuaciones en la Escala de Memoria de Wechsler (WMS-III) en el grupo control y los distintos grupos de pacientes según tratamiento con litio o con otros anticonvulsivantes. Los datos mostrados son media y desviación típica ().

	C (n=25)	L (n=29)	LA (n=28)	A (n=16)	p
Memoria auditiva inmediata (PI)	102.0 (16.7)	95.2 (16.0)	88.0 (13.9)	87.3 (16.5)	0.005
Memoria visual inmediata (PI)	106.1 (14.4)	102.9 (15.5)	99.1 (12.6)	93.1 (14.8)	0.053
Memoria inmediata (PI)	100.5 (15.0)	94.51 (20.94)	93.2 (14.8)	90.5 (16.4)	0.021
Memoria auditiva demorada (PI)	100.5 (13.7)	94.9 (12.2)	89.4 (11.9)	89.6 (14.4)	0.010
Memoria visual demorada (PI)	109.7 (14.7)	104.3 (14.6)	98.5 (13.6)	98.8 (19.1)	0.039
Reconocimiento auditivo demorado (PI)	104.3 (11.3)	100.2 (14.7)	92.8 (16.0)	90.0 (18.5)	0.010
Memoria demorada (PI)	104.4 (14.4)	98.4 (12.8)	93.2 (14.6)	92.8 (16.8)	0.023
Memoria de trabajo (PI)	103.9 (12.9)	96.8 (10.1)	96.7 (11.1)	87.8 (12.8)	0.001
Secuencia de Letras y Números (PD)	10.9 (2.1)	9.9 (1.8)	9.9 (1.9)	9.1 (3.6)	0.091
Localización espacial (PD)	11.0 (3.4)	9.6 (2.8)	9.7 (2.9)	8.2 (3.1)	0.037

C: grupo control; L: grupo de tratamiento con litio; LA: grupo de tratamiento con litio y otro anticonvulsivante; A: grupo de tratamiento con otro anticonvulsivante; PI: puntuación índice; PD: puntuación directa.

Los valores p se refieren al ANOVA.

La tabla 7 muestra las puntuaciones en la WMS-III, obtenidas por el grupo C y por los grupos L, LA y A. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los índices Memoria Auditiva Inmediata ($p=0.005$), Memoria Inmediata ($p=0.021$), Memoria Auditiva Demorada ($p=0.010$), Memoria Visual Demorada ($p=0.039$), Reconocimiento Auditivo Demorado ($p=0.010$), Memoria de Trabajo ($p=0.001$) y en la subescala Localización Espacial ($p=0.037$).

Tabla 8. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con litio y en tratamiento combinado con litio y otro estabilizador del humor y el grupo en tratamiento sólo con otros estabilizadores del humor. Memoria auditiva inmediata de WMS-III.

(I) Grupos de pacientes y grupo control	(J) Grupos de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	L	6,75310	,396
	LA	13,96000*	,009
	A	14,71000*	,022
L	C	-6,75310	,396
	LA	7,20690	,321
	A	7,95690	,367
LA	C	-13,96000*	,009
	L	-7,20690	,321
	A	,75000	,999
A	C	-14,71000*	,022
	L	-7,95690	,367
	LA	-,75000	,999

WMS-III: Escala de Memoria de Wechsler-III; C: grupo control; L: grupo de tratamiento con litio; LA: grupo de tratamiento con litio y otro anticonvulsivante; A: grupo de tratamiento con otro anticonvulsivante.

La prueba "post-hoc" utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 8 muestra las comparaciones múltiples posthoc entre el grupo C y los grupos L, LA y A en la subescala Memoria Auditiva Inmediata de la WMS-III.

Se hallaron diferencias significativas entre el grupo C y los grupos LA ($p=0.009$) y A ($p=0.022$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y el grupo L. Las diferencias entre los grupos L, LA y A no alcanzaron la significación estadística.

Tabla 9. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con litio y en tratamiento combinado con litio y otro estabilizador del humor y el grupo en tratamiento sólo con otros estabilizadores del humor. Memoria inmediata de WMS-III.

(I) Grupos de pacientes y grupo control	(J) Grupos de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	L	11,00276	,094
	LA	12,23429*	,053
	A	15,02000*	,037
L	C	-11,00276	,094
	LA	1,23153	,993
	A	4,01724	,876
LA	C	-12,23429*	,053
	L	-1,23153	,993
	A	2,78571	,995
A	C	-15,02000*	,037
	L	-4,01724	,876
	LA	-2,78571	,955

WMS-III: Escala de Memoria de Wechsler-III; C: grupo control; L: grupo de tratamiento con litio; LA: grupo de tratamiento con litio y otro anticonvulsivante; A: grupo de tratamiento con otro anticonvulsivante.

La prueba “post-hoc” utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 9 muestra las comparaciones múltiples posthoc entre el grupo C y los grupos L, LA y A en el índice Memoria Inmediata de la WMS-III.

Se hallaron diferencias significativas entre el grupo C y el grupo A ($p=0.037$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y el grupo L, ni entre el grupo C y el grupo LA. Las diferencias entre los tres grupos de pacientes no alcanzaron la significación estadística.

Tabla 10. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con litio y en tratamiento combinado con litio y otro estabilizador del humor y el grupo en tratamiento sólo con otros estabilizadores del humor. Memoria auditiva demorada de WMS-III.

(I) Grupos de pacientes y grupo control	(J) Grupos de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	L	5,62345	,383
	LA	11,16286*	,012
	A	10,89500	,047
L	C	-5,62345	,383
	LA	5,53941	,370
	A	5,27155	,556
LA	C	-11,16286*	,012
	L	-5,53941	,370
	A	-,26786	1,000
A	C	-10,89500	,047
	L	-5,27155	,556
	LA	,26786	1,000

WMS-III: Escala de Memoria de Wechsler-III; C: grupo control; L: grupo de tratamiento con litio; LA: grupo de tratamiento con litio y otro anticonvulsivante; A: grupo de tratamiento con otro anticonvulsivante.

La prueba “post-hoc” utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 10 muestra las comparaciones múltiples posthoc entre el grupo C y los grupos L, LA, A en la subescala Memoria Auditiva Demorada de la WMS-III.

En la subescala de Memoria Auditiva Demorada de la WMS-III se hallaron diferencias significativas entre el grupo C y los grupos LA ($p=0.012$) y A ($p=0.047$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y el grupo L. Las diferencias entre los tres grupos de pacientes no alcanzaron la significación estadística.

Tabla 11. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con litio y en tratamiento combinado con litio y otro estabilizador del humor y el grupo en tratamiento sólo con otros estabilizadores del humor. Memoria visual demorada de WMS-III.

(I) Grupos de pacientes y grupo control	(J) Grupos de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	L	5,40414	,563
	LA	11,14429*	,044
	A	10,93000	,118
L	C	-5,40414	,563
	LA	5,74015	,486
	A	5,52586	,649
LA	C	-11,14429*	,044
	L	-5,74015	,486
	A	-,21429	1,000
A	C	-10,93000	,118
	L	-5,52586	,649
	LA	,21429	1,000

WMS-III: Escala de Memoria de Wechsler-III; C: grupo control; L: grupo de tratamiento con litio; LA: grupo de tratamiento con litio y otro anticonvulsivante; A: grupo de tratamiento con otro anticonvulsivante.

La prueba “post-hoc” utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 11 muestra las comparaciones múltiples posthoc entre el C y los grupos L, LA, A en la subescala Memoria Visual Demorada de la WMS-III.

En la subescala de Memoria Visual Demorada de la WMS-III se hallaron diferencias significativas entre el grupo C y el grupo LA ($p=0.044$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y los grupos L y A. Las diferencias entre los tres grupos de pacientes no alcanzaron la significación estadística.

Tabla 12. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con litio y en tratamiento combinado con litio y otro estabilizador del humor y el grupo en tratamiento sólo con otros estabilizadores del humor. Reconocimiento auditivo demorado de WMS-III.

(I) Grupos de pacientes y grupo control	(J) Grupos de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	L	4,11310	,748
	LA	11,53429*	,032
	A	13,57000	,029
L	C	-4,11310	,748
	LA	7,42118	,250
	A	9,45690	,187
LA	C	-11,53429*	,032
	L	-7,42118	,250
	A	2,03571	,973
A	C	-13,57000	,029
	L	-9,45690	,187
	LA	-2,03571	,973

WMS-III: Escala de Memoria de Wechsler-III; C: grupo control; L: grupo de tratamiento con litio; LA: grupo de tratamiento con litio y otro anticonvulsivante; A: grupo de tratamiento con otro anticonvulsivante.

La prueba "post-hoc" utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 12 muestra las comparaciones múltiples posthoc entre el grupo C y los grupos L, LA, A en la subescala Reconocimiento Auditivo Demorado de la WMS-III.

En la subescala de Reconocimiento Auditivo Demorado de la WMS-III se hallaron diferencias significativas entre el grupo C y los grupos LA ($p=0.032$) y A ($p=0.029$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y el grupo L. Las diferencias entre los tres grupos de pacientes no alcanzaron la significación estadística.

Tabla 13. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con litio y en tratamiento combinado con litio y otro estabilizador del humor y el grupo en tratamiento sólo con otros estabilizadores del humor. Memoria demorada de WMS-III.

(I) Grupos de pacientes y grupo control	(J) Grupos de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	L	5,98069	,431
	LA	11,18143*	,030
	A	11,54750	,067
L	C	-5,98069	,431
	LA	5,20074	,528
	A	5,56681	,604
LA	C	-11,18143*	,030
	L	-5,20074	,528
	A	,36607	1,000
A	C	-11,54750	,067
	L	-5,56681	,604
	LA	-,36607	1,000

WMS-III: Escala de Memoria de Wechsler-III; C: grupo control; L: grupo de tratamiento con litio; LA: grupo de tratamiento con litio y otro anticonvulsivante; A: grupo de tratamiento con otro anticonvulsivante.

La prueba “post-hoc” utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 13 muestra las comparaciones múltiples posthoc entre el grupo C y los grupos L, LA, A en el índice Memoria Demorada de la WMS-III.

En el índice Memoria Demorada de la WMS-III se hallaron diferencias significativas entre el grupo C y el grupo LA ($p=0.030$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y los grupos L y A. Las diferencias entre los tres grupos de pacientes no alcanzaron la significación estadística.

Tabla 14. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con litio y en tratamiento combinado con litio y otro estabilizador del humor y el grupo en tratamiento sólo con otros estabilizadores del humor. Memoria de Trabajo de WMS-III.

(I) Grupos de pacientes y grupo control	(J) Grupos de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	L	7,12138	,136
	LA	7,16571	,137
	A	16,06750*	,000
L	C	-7,12138	,136
	LA	,04433	1,000
	A	8,94612	,084
LA	C	-7,16571	,137
	L	-,04433	1,000
	A	8,90179	,089
A	C	-16,06750*	,000
	L	-8,94612	,084
	LA	-8,90179	,089

WMS-III: Escala de Memoria de Wechsler-III; C: grupo control; L: grupo de tratamiento con litio; LA: grupo de tratamiento con litio y otro anticonvulsivante; A: grupo de tratamiento con otro anticonvulsivante.

La prueba “post-hoc” utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 14 muestra las comparaciones múltiples posthoc entre el grupo C y los grupos L, LA, A en el índice Memoria de trabajo de la WMS-III.

En el índice Memoria de Trabajo de la WMS-III se hallaron diferencias muy significativas entre el grupo C y el grupo A ($p=0.000$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y los grupos L y LA. Las diferencias entre los tres grupos de pacientes no alcanzaron la significación estadística.

Tabla 15. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con litio y en tratamiento combinado con litio y otro estabilizador del humor y el grupo en tratamiento sólo con otros estabilizadores del humor. Localización Espacial de WMS-III.

(I) Grupos de pacientes y grupo control	(J) Grupos de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	L	1,45379	,302
	LA	1,36143	,367
	A	2,85250*	,021
L	C	-1,45379	,302
	LA	-,09236	,999
	A	1,39871	,454
LA	C	-1,36143	,367
	L	,09236	,999
	A	1,49107	,402
A	C	-2,85250*	,021
	L	-1,39871	,454
	LA	-1,49107	,402

WMS-III: Escala de Memoria de Wechsler-III; C: grupo control; L: grupo de tratamiento con litio; LA: grupo de tratamiento con litio y otro anticonvulsivante; A: grupo de tratamiento con otro anticonvulsivante.

La prueba “post-hoc” utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 15 muestra las comparaciones múltiples posthoc entre el grupo C y los grupos L, LA, A en la subescala Localización Espacial de la WMS-III.

En la subescala Localización Espacial de la WMS-III se hallaron diferencias significativas entre el grupo C y el grupo A ($p=0.021$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y los grupos L y LA. Las diferencias entre los tres grupos de pacientes no alcanzaron la significación estadística.

En resumen, en la WMS-III, el test post-hoc de Tukey reveló diferencias significativas entre el grupo C y el grupo A en las subescalas de memoria auditiva inmediata, memoria inmediata, memoria auditiva demorada, reconocimiento auditivo demorado, memoria demorada, memoria de trabajo, y Localización espacial. Las diferencias respecto al grupo LA fueron estadísticamente significativas en las subescalas de memoria auditiva inmediata, memoria auditiva demorada, memoria visual demorada, reconocimiento auditivo demorado y memoria demorada. No se hallaron diferencias con significación estadística en ninguna de las subescalas entre el grupo C y el grupo L, así como entre los distintos grupos de pacientes de trastorno bipolar (L, LA, A).

En las subescalas de memoria visual demorada y memoria demorada, sólo hubo diferencias significativas entre el grupo C y el grupo LA. No se hallaron diferencias significativas respecto al grupo L, ni respecto al grupo A.

Tabla 16. Puntuaciones en el Test de la Figura Compleja de Rey (ROCFT) en el grupo control y los grupos de tratamiento con litio y anticonvulsivantes.

	C (n=25)	L (n=29)	LA (n=28)	A (n=16)	p
Copia (PC)	71,0 (29.10)	71,31 (25.65)	60,92 (36.14)	47,62 (40.98)	.081
Recuerdo inmediato (PC)	48.9 (39.0)	41.6 (31.4)	39.2 (37.8)	24.8 (29.9)	.206

C: grupo control; L: grupo de tratamiento con litio; LA: grupo de tratamiento con litio y otro anticonvulsivante; A: grupo de tratamiento con otro anticonvulsivante; PC: percentil; ROCFT: Test de la Figura Compleja de Rey.

Los datos mostrados son media y desviación típica (). Los valores p se refieren al ANOVA.

La tabla 16 muestra las puntuaciones en el ROCFT, obtenidas por el grupo C y por los diferentes grupos de pacientes (L,LA y A)

No se hallaron diferencias entre los grupos en la copia ni en el recuerdo del ROCFT.

Tabla 17. Puntuaciones en el Test de Palabras y Colores Stroop en el grupo control y en los grupos de tratamiento con litio y anticonvulsivantes.

	C (n=25)	L (n=29)	LA (n=28)	A (n=16)	p
Palabras (PT)	54.52 (13.8)	51,13 (18.9)	47.4 (8.6)	45.1 (8.7)	0.121
Colores (PT)	49.0 (8.1)	44.8 (16.8)	40.37 (7.4)	41.3 (7.4)	0.046
Palabra-color (PT)	55.1 (10.8)	50,8 (25.3)	45.3 (9.4)	46.6 (8.8)	0.137
Interferencia (PT)	57.2 (9.2)	53.8 (12.6)	50.3 (11.1)	53.2 (6.9)	0.137

C: grupo control; L: grupo de tratamiento con litio; LA: grupo de tratamiento con litio y otro anticonvulsivante; A: grupo de tratamiento con otro anticonvulsivante; PT: puntuación típica.

Los datos mostrados son media y desviación típica (). Los valores p se refieren al ANOVA.

La tabla 17 muestra las puntuaciones en el Test de Palabras y Colores Stroop, obtenidas por el grupo C y por los diferentes grupos de pacientes L, LA y A. Sólo se hallaron diferencias significativas en la subescala Colores (p=0.046).

Tabla 18. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con litio y en tratamiento combinado con litio y otro estabilizador del humor y el grupo en tratamiento sólo con otros estabilizadores del humor. Colores de Stroop.

(I) Grupos de pacientes y grupo control	(J) Grupos de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	L	4,16690	,525
	LA	8,21000*	,044
	A	7,64750*	,150
L	C	-4,16690	,525
	LA	4,04310	,526
	A	3,48060	,751
LA	C	-8,21000*	,044
	L	-4,04310	,526
	A	-,56250	,999
A	C	-7,64750*	,150
	L	-3,48060	,751
	LA	,56250	,999

Stroop: Test de palabras y colores Stroop; C: grupo control; L: grupo de tratamiento con litio; LA: grupo de tratamiento con litio y otro anticonvulsivante; A: grupo de tratamiento con otro anticonvulsivante.

La prueba “post-hoc” utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 18 muestra las comparaciones múltiples posthoc entre el grupo C y los grupos L, LA, A en la subescala Colores del Test Palabras y Colores Stroop.

En la subescala Colores del Test Palabras y Colores Stroop se hallaron diferencias significativas entre el grupo C y el grupo LA. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y los grupos L y A. Las diferencias entre los tres grupos de pacientes (L, LA y A) no alcanzaron la significación estadística.

En conclusión, en el Test de Palabras y Colores Stroop no se hallaron diferencias significativas entre el grupo control C y los grupos de pacientes de trastorno bipolar L, LA y A en las subescalas lectura de palabras, palabra-color e interferencia. Sólo en la subescala de denominación de colores, el grupo LA obtuvo una puntuación significativamente inferior al grupo C. En ninguna de las subescalas las diferencias entre los tres grupos de pacientes (L, LA y A) hallaron el nivel de significación estadística.

Tabla 19. Puntuaciones en el Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST) en el grupo control y en los grupos de tratamiento con litio y anticonvulsivantes.

WCST	C (n=25)	L (n=29)	LA (n=28)	A (n=16)	p
Errores totales (%)	42.3 (26.4)	37.5 (28.3)	28.3 (24.2)	24.8 (23.7)	0.097
Respuestas perseverativas (%)	32.4 (14.9)	43.8 (30.5)	35.8 (27.4)	37.5 (27.1)	0.427
Errores perseverativos (%)	39.4 (23.0)	47.1 (31.8)	37.1 (26.8)	34.8 (29.3)	0.435
Errores no perseverativos (%)	44.4 (30.8)	30.8 (29.3)	35.9 (31.5)	21.3 (20,2)	0.090
Respuestas de nivel conceptual (%)	40.2 (24.5)	31.1 (27.0)	27.5 (22.5)	23.1 (20.6)	0.124

C: grupo control; L: grupo de tratamiento con litio; LA: grupo de tratamiento con litio y otro anticonvulsivante; A: grupo de tratamiento con otro anticonvulsivante.

Los datos mostrados son media y desviación típica (). Los valores p se refieren al ANOVA.

La tabla 19 muestra las puntuaciones en el WCST, obtenidas por el grupo C y por los diferentes grupos de pacientes, L, LA y A. En esta escala, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Tabla 20. Puntuaciones en la prueba Torre de Hanoi en el grupo control y en los grupos de tratamiento con litio y anticonvulsivantes.

	C (n=25)	L (n=29)	LA (n=28)	A (n=16)	p
Torre de Hanoi (PD)	21.7 (8.9)	19.7 (4.1)	24,2 (10.0)	25,7 (10,2)	0.084

C: grupo control; L: grupo de tratamiento con litio; LA: grupo de tratamiento con litio y otro anticonvulsivante; A: grupo de tratamiento con otro anticonvulsivante; PD: puntuación directa.

Los datos mostrados son media y desviación típica (). Los valores p se refieren al ANOVA.

La tabla 20 muestra las puntuaciones en la prueba Torre de Hanoi, obtenidas por el grupo C y por los diferentes grupos de pacientes L, LA y A. No se hallaron diferencias significativas entre los distintos grupos.

En la prueba Torre de Hanoi no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control (C) y los grupos de pacientes, en monoterapia con litio (L), en tratamiento combinado con litio y un anticonvulsivante (LA) y en tratamiento con anticonvulsivantes sin litio (A). Las diferencias entre los tres grupos de pacientes no alcanzaron (L, LA y A) tampoco la significación estadística.

Tabla 21. Puntuaciones en la Batería de Evaluación Frontal (FAB) en el grupo control y en los grupos de tratamiento con litio y anticonvulsivantes.

	C (n=25)	L (n=29)	LA (n=28)	A (n=16)	p
Batería de Evaluación Frontal (PD)	17.2 (1.6)	17.2 (1.0)	16.6 (2.1)	15.9 (1.8)	0.064

C: grupo control; L: grupo de tratamiento con litio; LA: grupo de tratamiento con litio y otro anticonvulsivante; A: grupo de tratamiento con otro anticonvulsivante.; PD: puntuación directa. Los datos mostrados son media y desviación típica (). Los valores p se refieren al ANOVA.

La tabla 21 muestra las puntuaciones en la FAB, obtenidas por el grupo C y por los diferentes grupos de pacientes, L, LA y A. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

En la FAB no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y los grupos L, LA y A. Las diferencias entre los tres grupos de pacientes (L, LA y A) no alcanzaron tampoco la significación estadística.

Tabla 22. Puntuaciones en el Trail Making Test (TMT) en el grupo control y en los grupos de tratamiento con litio y anticonvulsivantes.

Trail Making Test	C (n=25)	L (n=29)	LA (n=28)	A (n=16)	p
Parte A (PT)	52.9 (12.5)	46.4 (9.7)	42.7 (11.5)	41.6 (13.9)	0.006
Parte B (PT)	45.4 (11,0)	41.0 (11.5)	41.7 (15.6)	35.6 (15.6)	0.162

C: grupo control; L: grupo de tratamiento con litio; LA: grupo de tratamiento con litio y otro anticonvulsivante; A: grupo de tratamiento con otro anticonvulsivante; PT: puntuación típica.

Los datos mostrados son media y desviación típica (). Los valores p se refieren al ANOVA.

La tabla 22 muestra las puntuaciones en el TMT (A y B), obtenidas por el grupo C y por los grupos L, LA y A. En la parte A, se hallaron diferencias significativas entre los grupos ($p=0.006$). No alcanzaron la significación estadística las diferencias en la parte B.

Tabla 23. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con litio y en tratamiento combinado con litio y otro estabilizador del humor y el grupo en tratamiento sólo con otros estabilizadores del humor. TMT (A).

(I) Grupos de pacientes y grupo control	(J) Grupos de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	L	6,54069	,176
	LA	10,24143*	,010
	A	11,35750	,016
L	C	-6,54069	,176
	LA	3,70074	,630
	A	4,81681	,549
LA	C	-10,24143*	,010
	L	-3,70074	,630
	A	1,11607	,990
A	C	-11,35750	,016
	L	-4,81681	,549
	LA	-1,11607	,990

TMT: Trail Making Test; C: grupo control; L: grupo de tratamiento con litio; LA: grupo de tratamiento con litio y otro anticonvulsivante; A: grupo de tratamiento con otro anticonvulsivante.

La prueba "post-hoc" utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 23 muestra las comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo C y los grupos L, LA y A en la parte A del TMT.

En la parte A del TMT se hallaron diferencias significativas entre el grupo C y los grupos LA ($p=0.010$) y A ($p=0.016$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y el grupo L. Las diferencias entre los tres grupos de pacientes (L, LA y A) no alcanzaron la significación estadística.

Tabla 24. Puntuaciones en la prueba Test de los Ojos en el grupo control y en los grupos de tratamiento con litio y anticonvulsivantes.

	C (n=25)	L (n=29)	LA (n=28)	A (n=16)	p
Test de los Ojos (PD)	25.3 (2.7)	23.0 (3.9)	23.0 (4.5)	22.6 (3.2)	.054

C: grupo control; L: grupo de tratamiento con litio; LA: grupo de tratamiento con litio y otro anticonvulsivante; A: grupo de tratamiento con otro anticonvulsivante; PD: puntuación directa; Los datos mostrados son media y desviación típica (). Los valores p se refieren al ANOVA.

La tabla 24 muestra las puntuaciones en la prueba Test de los Ojos obtenidas por el grupo C y por los diferentes grupos de pacientes, L, LA y A. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

En la prueba Test de los Ojos no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y los grupos L, LA y A. Las diferencias entre los tres grupos de pacientes (L, LA y A) no alcanzaron tampoco la significación estadística.

Tabla 25. Resumen de las diferencias estadísticamente significativas entre cada grupo de pacientes de trastorno bipolar en tratamiento con litio y otros estabilizadores del humor y el grupo control.

	L	LA	A
WMS-R			
Memoria inmediata auditiva		0.009	0.022
Memoria inmediata visual			0.044
Memoria inmediata		0.007	0.037
Memoria demorada auditiva		0.012	0.047
Memoria demorada visual		0.044	
Reconocimiento auditivo demorado		0.032	0.029
Memoria demorada		0.030	
Memoria de trabajo			0.000
Test Stroop			
Color		0.044	
TMT			
Parte A		0.010	0.016

C: grupo control; L: pacientes en monoterapia con litio; LA: pacientes en terapia con litio y un anticonvulsivante; A: pacientes en terapia con un anticonvulsivante; WMS-III: Escala de Memoria de Wechsler-III; WCST: test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin; TMT: Trail Making Test.

Los datos muestran los valores p según el test de Tukey, para varianzas homogéneas en el test de Levene.

En la tabla 25 se muestran las escalas y subescalas con diferencias significativas entre cada grupo de pacientes de trastorno bipolar, L, LA y A, y el grupo C.

En resumen, en el análisis comparativo en el rendimiento en las distintas pruebas neuropsicológicas empleadas en la evaluación cognitiva de los grupos del estudio, pacientes de trastorno bipolar en tratamiento en monoterapia con litio (L), pacientes de trastorno bipolar en tratamiento combinado con litio y un anticonvulsivante (LA), pacientes de trastorno bipolar en tratamiento sólo con un anticonvulsivante (A) y un grupo control de sujetos sanos (C), en el grupo L no se halló un rendimiento estadísticamente significativo menor que el grupo C en ninguna de las escalas empleadas. Los dos grupos de pacientes en tratamiento con anticonvulsivantes, con y sin litio como tratamiento coadyuvante (LA y A), mostraron un rendimiento estadísticamente significativo menor que el grupo C en varias subescalas de memoria (memoria auditiva inmediata, memoria inmediata, memoria auditiva demorada, reconocimiento auditivo demorado) de la Escala de Memoria de Wechsler-III y en la parte A del Trail Making Test. Sólo el grupo A obtuvo un rendimiento estadísticamente significativo inferior al grupo C en memoria visual inmediata y en memoria de trabajo de la Escala de Memoria de Wechsler-III. Por otro lado, el grupo LA fue el único que obtuvo puntuaciones estadísticamente significativas menores que el grupo C en memoria visual demorada y memoria demorada de la Escala de Memoria de Wechsler-III y en la subescala denominación de colores del test de Stroop.

Finalmente, no se hallaron diferencias entre el grupo C y los grupos L, LA y A en la capacidad intelectual global y en la subescala de dígitos de la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler-III, la subescala Letras y Números de la Escala de Memoria de Wechsler-III, el Test de la Figura Compleja de Rey, tanto en la copia como en el recuerdo inmediato, en los subtests lectura de palabras, palabra-color e interferencia del Test de Stroop, en el porcentaje de errores totales, porcentaje de respuestas perseverativas, porcentaje de errores perseverativos, porcentaje de errores no perseverativos y porcentaje de respuestas de nivel conceptual del Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin, en la Torre de Hanoi, en la Batería de Evaluación Frontal y en la parte B del Trail Making Test.

5.2 RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS EFECTOS DE LAS BENZODIACEPINAS SOBRE LAS FUNCIONES COGNITIVAS EN PACIENTES DE TRASTORNO BIPOLAR AL COMPARAR UN GRUPO DE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON BENZODIACEPINAS, UN GRUPO DE PACIENTES SIN TRATAMIENTO Y UN GRUPO CONTROL DE SUJETOS SANOS.

Tabla 26. Variables sociodemográficas del grupo control y los grupos de pacientes según tratamiento con benzodiazepinas o no tratamiento.

	C (n=47)	NB (n=39)	SB (n=34)	p
Edad	41.20 (14.08)	41.79 (11.42)	49.71 (9.22)	.006
Mujer (%)	53.2	36.0	44.2	.274
Hombre (%)	46.8	64.0	55.8	
Estudios primarios (%)	17	21	24	.645
Estudios secundarios (%)	28	33	38	
Estudios superiores (%)	55	46	38	

C: control; NB: no benzodiazepinas; SB: si benzodiazepinas; HDRS: Escala de Depresión de Hamilton; YMRS: Escala de Manía de Young.

Los datos mostrados son media y desviación típica () en la variable edad, porcentajes en la variable sexo y número de sujetos (n) en la variable nivel de estudios. Los valores p se refieren a la prueba de Chi-cuadrado para sexo y educación y al ANOVA para edad.

La tabla 26 muestra los resultados respecto a las variables sociodemográficas, sexo, edad y nivel educativo, en los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB, y

el grupo C. Se hallaron diferencias significativas entre los grupos en la variable edad ($p=0.006$). No se hallaron diferencias significativas en el sexo ni en el nivel de estudios.

Tabla 27. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en la variable edad.

(I) Grupo de pacientes y grupo Control	(J) Grupo de pacientes grupo Control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	SB	-8,504	,004
	NB	-,768	,962
SB	C	8,504	,004
	NB	7,736	,011
NB	C	,768	,962
	SB	-7,736	,011

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas .La prueba “post-hoc” utilizada es la de Games-Howell para varianzas no homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 27 muestra las comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo C y los grupos SB y NB en la variable sociodemográfica edad.

Hubo diferencias estadísticamente significativas en la variable edad entre el grupo C y el grupo SB ($p=0.004$) y entre ambos grupos de pacientes (SB y NB) ($p=0.011$). La edad de los pacientes en tratamiento con benzodiazepinas fue mayor que la de los otros dos grupos (C y NB).

Tabla 28. Puntuaciones en las escalas de depresión y manía del grupo control y de los grupos de tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas.

	C (n=47)	NB (n=39)	SB (n=34)	p
HDRS (PD)	1.83 (2.71)	1.56 (2.21)	3.88 (3.89)	.002
YMRS (PD)	0.32 (0.86)	0.46 (1.17)	1.24 (1.78)	.004

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas; HDRS: Escala de Depresión de Hamilton; YMRS: Escala de Manía de Young; PD: puntuación directa.

Los datos mostrados son media y desviación típica (). Los valores p se refieren al estadístico ANOVA.

La tabla 28 muestra las puntuaciones en la HDRS y en la YMRS obtenidas por el grupo C y por los grupos de pacientes SB y NB. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas tanto en la HDRS ($p=0.002$) como en la YMRS ($p=0.004$).

Tabla 29. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. HDRS.

(I) Grupos de pacientes y grupo control	(J) Grupos de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	SB	-2,17021*	,005
	NB	,24155	,932
SB	C	2,17021*	,005
	NB	2,41176*	,004
NB	C	-,24155	,932
	SB	-2,41176*	,004

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas; HDRS: Escala de Depresión de Hamilton. La prueba “post-hoc” utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 29 muestra las comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo C y los grupos de pacientes de trastorno bipolar (NB, SB) en la HDRS. Se hallaron diferencias significativas entre el grupo C y el grupo SB ($p=0.005$) y entre ambos grupos de pacientes (NB y SB) ($p=0.004$). No hubo diferencias significativas entre el grupo NB y el grupo C. Las puntuaciones en la escala de depresión fueron mayores para el grupo SB.

Tabla 30. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. YMRS

(I) Grupo de pacientes y grupo control	(J) Grupo de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	SB	-,95358*	,019
	NB	-,12203	,870
SB	C	,95358*	,019
	NB	,83155	,076
NB	C	,12203	,870
	SB	-,83155	,076

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas; YMRS: Escala de Manía de Young.

La prueba “post-hoc” utilizada es la de Games-Howell para varianzas no homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 30 muestra las comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo C y los grupos de pacientes de trastorno bipolar (NB, SB) en la YMRS. Se hallaron diferencias significativas entre el grupo C y el grupo SB ($p=0.019$). No se hallaron diferencias significativas entre el grupo C y el grupo NB, ni entre ambos grupos de pacientes (SB y NB).

Tabla 31. Puntuaciones en la SASS y en la EEAG del grupo control y de los grupos de tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas.

	C (n=47)	NB (n=39)	SB (n=34)	p
SASS (PD)	43.26 (5.62)	41.79 (5.86)	37.18 (5.58)	.000
EEAG (PD)	91.91 (4.33)	85.92 (5.70)	82.62 (5.84)	.000

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas; SASS: Escala Autoaplicada de Adaptación Social; EEAG: Escala de Evaluación de la Actividad Global; PD: puntuación directa.

Los datos mostrados son media y desviación típica (). Los valores p se refieren al estadístico ANOVA.

La tabla 31 muestra las puntuaciones en la SASS y en la EEAG obtenidas por los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB, y por el grupo C. En ambas escalas, se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.000$) y ($p=0.000$), respectivamente.

Tabla 32. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. SASS.

(I) Grupo de pacientes y grupo control	(J) Grupo de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	SB	5,92199*	,000
	NB	1,81414	,344
SB	C	-5,92199*	,000
	NB	-4,10784*	,012
NB	C	-1,81414	,344
	SB	4,10784*	,012

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas; SASS: Escala Autoaplicada de Adaptación Social

La prueba “post-hoc” utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 32 muestra las comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo C y los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB, en la SASS.

Se hallaron diferencias significativas entre el grupo C y el grupo SB ($p=0.000$) y entre ambos grupos de pacientes (SB y NB) ($p=0.012$). No se hallaron diferencias significativas entre el grupo C el grupo NB. Las puntuaciones fueron menores en el grupo SB.

Tabla 33. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. EEAG.

(I) Grupo de pacientes y grupo control	(J) Grupo de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	SB	9,43456*	,000
	NB	3,16896	,296
SB	C	-9,43456*	,000
	NB	-6,26560*	,020
NB	C	-3,16896	,296
	SB	6,26560*	,020

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas; EEAG: Escala de Evaluación de la Actividad Global.

La prueba “post-hoc” utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 33 muestra las comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo C y los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB en la EEAG.

Se hallaron diferencias significativas entre el grupo C y el grupo SB ($p=0.000$) y entre ambos grupos de pacientes (NB y SB) ($p=0.020$). No hubo diferencias significativas entre el grupo NB y el grupo C. Las puntuaciones en la EEAG fueron mayores para el grupo NB.

Tabla 34. Variables relacionadas con la enfermedad y la medicación adicional según el grupo de pacientes, consumidores o no de benzodiazepinas.

	NB (n = 39)	SB (n=34)	p
Subtipo I: II (%)	85:15	70:30	.148
Fase de inicio Manía: Depresión (%)	54:46	50:50	.743
Síntomas psicóticos (%)	48	44	.618
Ciclación rápida (%)	13	71	.023
Patrón estacional (%)	33	36	.524
L: LA: A (%)	49:36:15	29,5:41:29,5	.177
Antidepresivo (%)	18	31	.191
Neuroléptico (%)	36	62	.026
Edad de inicio	29.82 (10.75)	34.76 (12.00)	.068
Meses de estabilidad	45.92 (39.31)	29.29 (26.81)	.050
Episodios manía	2.31 (1.79)	2.82 (3.30)	.413
Episodios depresivos	2.16 (2.37)	7.65 (10.1)	.002

NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas; L: tratamiento en monoterapia con litio; LA: tratamiento coadyuvante de litio más un anticonvulsivante; A: tratamiento sólo con anticonvulsivantes.

Los datos mostrados son media y desviación típica () para las variables edad de inicio, meses de estabilidad y número de episodios afectivos, y el test estadístico empleado es el ANOVA. En las variables subtipo de trastorno bipolar, fase de inicio, ciclación rápida, patrón estacional, tratamiento estabilizador, tratamiento con antidepresivos y tratamiento con neurolépticos los datos se muestran en porcentajes. El test estadístico empleado en el resto de las variables es el test de Chi-cuadrado.

La tabla 34 muestra las variables relacionadas con la enfermedad y la medicación adicional en los grupos de pacientes SB y NB.

No se hallaron diferencias entre ambos grupos de pacientes (SB y NB) en cuanto al subtipo, I o II, de trastorno bipolar, la polaridad del episodio de inicio de la enfermedad, la presencia o ausencia de síntomas psicóticos, la existencia de un patrón estacional, el tratamiento con los diferentes estabilizadores utilizados en el estudio (litio; litio más otro estabilizador; otro estabilizador), el uso o no de antidepresivos, la edad de inicio de la enfermedad, o el número de episodios de manía.

En cambio, sí se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes SB y el grupo de pacientes NB respecto al porcentaje de pacientes que tenían un patrón de ciclación rápida ($p=0.023$), al uso de neurolépticos ($p=0.026$) y con el número de episodios depresivos ($p=0.02$).

Tabla 35. Puntuaciones en la Escala de Inteligencia de Wechsler en el grupo control y en los grupos de pacientes en tratamiento y sin tratamiento con benzodiazepinas.

WAIS-III	C (n = 47)	NB (n = 39)	SB (n = 34)	P
CI (PI)	109.60 (13.39)	101.66 (22.64)	102.66 (19.49)	.086
Dígitos (PD)	11.04 (2.71)	10.35 (2.96)	10.87 (2.84)	.545

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas; WAIS-III: Escala de Inteligencia de Wechsler-III; PI: puntuación índice; PD: puntuación directa.

Los datos mostrados son media y desviación típica (). Los valores p se refieren al ANOVA.

La tabla 35 muestra las puntuaciones en el CI Total y en la subescala de Dígitos de la WAIS-III obtenidas por el grupo C y por los grupos SB y NB. No se hallaron diferencias significativas ni en el CI ni en la subescala Dígitos.

Tabla 36. Puntuaciones en la Escala de Memoria de Wechsler en el grupo control y en los grupos de pacientes en tratamiento y sin tratamiento con benzodiazepinas.

WMS-III	C (n = 47)	NB (n = 39)	SB (n = 34)	P
Memoria auditiva inmediata (PI)	99.38 (15.60)	90.85 (16.68)	91,54 (14.91)	.026
Memoria visual inmediata (PI)	107.45 (14.82)	100.08 (14.24)	99.27 (16.31)	.029
Memoria inmediata (PI)	103.12 (15.75)	93.38 (20.07)	94.06 (14.89)	.016
Memoria auditiva demorada	99.34 (13.15)	91.53 (12.23)	92.54 (13.65)	.015
Memoria visual demorada (PI)	109.04 (16.02)	102.44 (15.36)	100.00 (14.50)	.025
Reconocimiento auditivo demorado (PI)	102.06 (12.67)	95.05 (15.73)	97.75 (17.28)	.112
Memoria demorada	102.68 (14.64)	97.32 (14.49)	94.48 (14.03)	.039
Memoria de trabajo (PI)	104.31 (12.09)	96.64 (10.30)	92.54 (13.60)	.000
Localización espacial (PD)	11.02 (2.99)	9.55 (2.99)	9.03 (2.89)	.009
Letras y números (PD)	11.21 (2.33)	9.79 (1.77)	9.69 (2.97)	.007

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas. WMS-III: Escala de Memoria de Wechsler-III; PI: puntuación índice; PD: puntuación directa.

Los datos mostrados son media y desviación típica (). Los valores p se refieren al ANOVA.

La tabla 36 muestra las puntuaciones en la WMS-III obtenidas por el grupo C y por los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los índices Memoria Auditiva Inmediata ($p=0.026$), Memoria Visual Inmediata ($p=0.029$), Memoria Inmediata ($p=0.016$), Memoria Auditiva Demorada ($p=0.015$), Memoria Visual Demorada ($p=0.025$), Memoria Demorada ($p=0.039$), Memoria de Trabajo ($p=0.000$) y en las subescalas Localización Espacial ($p=0.009$) y Letras y Números ($p=0.007$). No se hallaron diferencias significativas en el índice Reconocimiento Auditivo Demorado.

Tabla 37. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Auditivo Inmediato de WMS-III.

(I) Grupos de pacientes y grupo control	(J) Grupos de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	SB	7,83752	,077
	NB	8,53004	,046
SB	C	-7,83752	,077
	NB	,69251	,982
NB	C	-8,53004	,046
	SB	-,69251	,982

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas. WMS-III: Escala de Memoria de Wechsler-III.

La prueba “post-hoc” utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 37 muestra las comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo C y los grupos SB y NB en la subescala Memoria Auditiva Inmediata de la WMS-III.

Se hallaron diferencias significativas entre el grupo NB y el grupo C ($p=0.046$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes, NB y SB, ni entre el grupo SB y el grupo C.

Tabla 38. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Visual Inmediato de WMS-III.

(I) Grupos de pacientes y grupo control	(J) Grupos de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	SB	8,17408	,049
	NB	7,35857	,082
SB	C	-8,17408	,049
	NB	-,81551	,973
NB	C	-7,35857	,082
	SB	,81551	,973

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas. WMS-III: Escala de Memoria de Wechsler-III.

La prueba "post-hoc" utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 38 muestra las comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo C y los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB, en la subescala Memoria Visual Inmediata de la WMS-III.

Se hallaron diferencias significativas entre el grupo SB y el grupo C ($p=0.049$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo NB y el grupo C, ni entre los dos grupos de pacientes (NB y SB).

Tabla 39. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Memoria Inmediata de WMS-III.

(I) Grupos de pacientes y grupo control	(J) Grupos de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	SB	9,06705*	,052
	NB	9,74531	,032
SB	C	-9,06705*	,052
	NB	,67825	,985
NB	C	-9,74531	,032
	SB	-,67825	,985

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas. WMS-III: Escala de Memoria de Wechsler-III.

La prueba “post-hoc” utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 39 muestra las comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo C y los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB, en el índice Memoria Inmediata de la WMS-III.

Se hallaron diferencias significativas entre el grupo NB y el grupo C ($p=0.032$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes (NB y SB), ni entre el grupo SB y el grupo C.

Tabla 40. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Auditivo demorado de WMS-III.

(I) Grupos de pacientes y grupo control	(J) Grupos de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	SB	6,79497	,061
	NB	7,81101*	,024
SB	C	-6,79497	,061
	NB	1,01604	,945
NB	C	-7,81101*	,024
	SB	-1,01604	,945

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas. WMS-III: Escala de Memoria de Wechsler-III.

La prueba “post-hoc” utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 40 muestra las comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo C y los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB, en la subescala Memoria Auditiva Demorada de la WMS-III.

Se hallaron diferencias significativas entre el grupo NB y el grupo C ($p=0.024$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes (NB y SB) ni entre el grupo SB y el grupo C.

Tabla 41. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Visual Demorado de WMS-III.

(I) Grupos de pacientes y grupo control	(J) Grupos de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	SB	9,13346*	,028
	NB	6,60138	,142
SB	C	-9,13346*	,028
	NB	-2,53209	,780
NB	C	-6,60138	,142
	SB	2,53209	,780

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas. WMS-III: Escala de Memoria de Wechsler-III.

La prueba "post-hoc" utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 41 muestra las comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo C y los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB, en la subescala Memoria Visual Demorada de la WMS-III.

Se hallaron diferencias significativas entre el grupo SB y el grupo C ($p=0.028$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo NB y el grupo C, ni entre los dos grupos de pacientes (NB y SB).

Tabla 42. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Memoria demorada de WMS-III.

(I) Grupos de pacientes y grupo control	(J) Grupos de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	SB	8,19600*	,037
	NB	5,35732	,229
SB	C	-8,19600*	,037
	NB	-2,83868	,701
NB	C	-5,35732	,229
	SB	2,83868	,701

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas. WMS-III: Escala de Memoria de Wechsler-III.

La prueba “post-hoc” utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 42 muestra las comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo C y los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB, en el índice Memoria Demorada de la WMS-III.

Se hallaron diferencias significativas entre el grupo SB y el grupo C ($p=0.037$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo NB y el grupo C, ni entre los dos grupos de pacientes (NB y SB).

Tabla 43. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Memoria de trabajo de WMS-III.

(I) Grupos de pacientes y grupo control	(J) Grupos de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	SB	11,77369*	,000
	NB	7,67209*	,015
SB	C	-11,77369*	,000
	NB	-4,10160	,349
NB	C	-7,67209*	,015
	SB	4,10160	,349

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas. WMS-III: Escala de Memoria de Wechsler-III.

La prueba “post-hoc” utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 43 muestra las comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo C y los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB, en el índice Memoria de Trabajo de la WMS-III.

Se hallaron diferencias estadísticamente muy significativas entre el grupo C y el grupo SB ($p=0.000$), y diferencias significativas entre el grupo C y el grupo NB ($p=0.015$). No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes (SB y NB).

Tabla 44. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Localización espacial de WMS-III.

(I) Grupos de pacientes y grupo control	(J) Grupos de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	SB	1,99097*	,011
	NB	1,46245	,077
SB	C	-1,99097*	,011
	NB	-,52852	,747
NB	C	-1,46245	,077
	SB	,52852	,747

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas. WMS-III: Escala de Memoria de Wechsler-III.

La prueba “post-hoc” utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 44 muestra las comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo C y los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB, en la subescala Localización Espacial de la WMS-III.

Se hallaron diferencias significativas entre el grupo SB y el grupo C ($p=0.011$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo NB y el grupo C, ni entre los dos grupos de pacientes (NB y SB).

Tabla 45. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Letras y números de WMS-III.

(I) Grupo de pacientes y grupo control	(J) Grupo de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	SB	1,51580*	,017
	NB	1,41865*	,026
SB	C	-1,51580*	,017
	NB	-,09715	,985
NB	C	-1,41865*	,026
	SB	,09715	,985

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas. WMS-III: Escala de Memoria de Wechsler-III.

La prueba “post-hoc” utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 45 muestra las comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo C y los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB, en la subescala Secuencia de Letras y Números de la WMS-III.

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y el grupo SB ($p=0.017$) y entre el grupo C y el grupo NB ($p=0.026$). No se hallaron diferencias entre ambos grupos de pacientes (SB y NB).

En resumen, en la Escala de Memoria de Wechsler-III (WMS-III), en los índices Memoria de Trabajo y la subescala Letras y Números hubo diferencias significativas entre el grupo C y ambos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB. Las diferencias entre los dos grupos de pacientes no hallaron el nivel de significación.

En los índices Visual Inmediato, Visual Demorado, Memoria Demorada y Letras y Números se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y el grupo SB.

En los índices Auditivo Inmediato, Memoria Inmediata y Auditivo Demorado, se hallaron diferencias significativas respecto al grupo C del grupo NB.

En el índice Reconocimiento Auditivo Demorado no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y ambos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB.

En ninguno de los índices o subescalas las diferencias entre ambos grupos de pacientes (SB y NB) alcanzaron la significación estadística.

Tabla 46. Puntuaciones en el Test de la Figura Compleja de Rey en el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento y sin tratamiento con benzodiazepinas.

ROCFT	C (n = 47)	NB (n = 39)	SB (n = 34)	P
Copia (PC)	68.96 (31.24)	69.17 (31.62)	55.69 (36.59)	.151
Recuerdo (PC)	47.43 (36.50)	41.61 (34.35)	30.81 (33.77)	.118

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas. PC: percentil.

Los datos mostrados son media y desviación típica (). Los valores p se refieren al ANOVA.

La tabla 46 muestra las puntuaciones en el RCFT obtenidas por el grupo C y por los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB. No se hallaron diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 47. Puntuaciones en el Test de Palabras y Colores Stroop del grupo control y de los grupos de pacientes en tratamiento y sin tratamiento con benzodiazepinas.

Test de Palabras y Colores Stroop	C (n = 47)	NB (n = 39)	SB (n = 34)	P
Palabras (PT)	51.74 (11.78)	47.41 (8.77)	46.91 (8.36)	.226
Colores (PT)	48.06 (8.01)	44.70 (16.03)	40.69 (6.89)	.013
Palabra-color (PT)	53.60 (12.98)	51.47 (24.15)	43.96 (7.20)	.030
Interferencia	58.36 (9,95)	53.91 (13,57)	50.09 (8,51)	.004

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas; PT: puntuación típica.

Los datos mostrados son media y desviación típica (). Los valores p se refieren al ANOVA.

La tabla 47 muestra las puntuaciones en el Test de Palabras y Colores Stroop obtenidas por el grupo C y por los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB.

Se hallaron diferencias significativas en los subtest Colores ($p=0.013$), Palabra-color ($p=0.030$) e Interferencia ($p=0.004$). No se hallaron diferencias en el subtest Palabras.

Tabla 48. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Colores Stroop.

(I) Grupos de pacientes y grupo control	(J) Grupos de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	SB	7,36686*	,009
	NB	3,35795	,355
SB	C	-7,36686*	,009
	NB	-4,00891	,286
NB	C	-3,35795	,355
	SB	4,00891	,286

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas; Stroop: Test de palabras y colores de Stroop.

La prueba “post-hoc” utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 48 muestra las comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo C y los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB, en la subescala Colores del Test de Palabras y Colores Stroop.

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y el grupo SB ($p=0.009$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y el grupo NB. Tampoco hubo diferencias con significación estadística entre ambos grupos de pacientes (SB y NB).

Tabla 49. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Palabra-Color Stroop.

(I) Grupos de pacientes y grupo control	(J) Grupos de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	SB	9,62605*	,000
	NB	2,12516	,887
SB	C	-9,62605*	,000
	NB	-7,50089	,206
NB	C	-2,12516	,887
	SB	7,50089	,206

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas; Stroop: Test de palabras y colores de Stroop.

La prueba “post-hoc” utilizada es la de Games-Howell para varianzas no homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 49 muestra las comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo C y los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB, en la subescala Palabra-Color del Test de Palabras y Colores Stroop.

Se hallaron diferencias estadísticamente muy significativas entre el grupo C y el grupo SB ($p=0.000$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y el grupo NB. Tampoco hubo diferencias con significación estadística entre ambos grupos de pacientes (SB y NB).

Tabla 50. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Interferencia Stroop.

(I) Grupos de pacientes y grupo control	(J) Grupos de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	SB	8,27079*	,003
	NB	4,44994	,160
SB	C	-8,27079*	,003
	NB	-3,82086	,315
NB	C	-4,44994	,160
	SB	3,82086	,315

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas; Stroop: Test de palabras y colores de Stroop.

La prueba “post-hoc” utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 50 muestra las comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo C y los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB, en la puntuación de Interferencia del Test de Palabras y Colores Stroop.

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y el grupo SB ($p=0.003$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y el grupo NB. Tampoco hubo diferencias con significación estadística entre ambos grupos de pacientes (SB y NB).

Tabla 51. Puntuaciones en el Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin del grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento y sin tratamiento con benzodiazepinas.

WCST	C (n = 47)	NB (n = 39)	SB (n = 34)	P
Porcentaje de errores	42.09 (25.70)	38.67 (27.45)	21.73 (21.50)	.001
Porcentaje de respuestas perseverativas	39.36 (23.63)	38.05 (29.35)	38.51 (27.47)	.975
Porcentaje de errores perseverativos	44.34 (25.15)	41.20 (29.79)	37.33 (29.72)	.545
Porcentaje de errores no perseverativos	40.42 (28.04)	37.85 (26.89)	21.90 (28.83)	.012
Porcentaje de respuestas de nivel conceptual	38.17 (23.86)	33.23 (24.97)	19.24 (19.95)	.002

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas.; WCST: Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin.

Los datos mostrados son media y desviación típica (). Los valores p se refieren al ANOVA.

La tabla 51 muestra las puntuaciones en el WCST obtenidas por el grupo C y por los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB.

Se hallaron diferencias significativas entre los grupos en porcentaje de errores ($p=0.001$), porcentaje de errores no perseverativos ($p=0.012$) y porcentaje de respuestas de nivel conceptual ($p=0.002$). No se hallaron diferencias significativas en porcentaje de respuestas perseverativas y porcentaje de errores perseverativos.

Tabla 52. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Porcentaje de errores totales de WCST.

(I) Grupos de pacientes y grupo control	(J) Grupos de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	SB	20,44874*	,001
	NB	3,40864	,819
SB	C	-20,44874*	,001
	NB	-17,04011*	,018
NB	C	-3,40864	,819
	SB	17,04011*	,018

C: control; NB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas.; WCST: Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin.

La prueba “post-hoc” utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 52 muestra las comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo C y los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB, en porcentaje de errores totales del WCST.

Se hallaron diferencias estadísticamente muy significativas entre el grupo C y el grupo SB ($p=0.001$), y diferencias significativas entre el grupo NB y el grupo SB ($p=0.018$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y el grupo NB.

Tabla 53. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Porcentaje de errores no perseverativos de WCST.

(I) Grupos de pacientes y grupo control	(J) Grupos de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	SB	18,51644*	,012
	NB	2,57259	,912
SB	C	-18,51644*	,012
	NB	-15,94385	,055
NB	C	-2,57259	,912
	SB	15,94385	,055

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas.; WCST: Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin.

La prueba “post-hoc” utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 53 muestra las comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo C y los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB, en el porcentaje de errores no perseverativos del WCST.

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y el grupo SB ($p=0.012$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y el grupo NB. Tampoco hubo diferencias con significación estadística entre ambos grupos de pacientes (SB y NB).

Tabla 54. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Porcentaje de respuestas de nivel conceptual de WCST.

(I) Grupos de pacientes y grupo control	(J) Grupos de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	SB	18,92779*	,001
	NB	4,93492	,612
SB	C	-18,92779*	,001
	NB	-13,99287*	,039
NB	C	-4,93492	,612
	SB	13,99287*	,039

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas.; WCST: Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin

La prueba “post-hoc” utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 54 muestra las comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo C y los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB, en el porcentaje de respuestas de nivel conceptual del WCST.

Se hallaron diferencias estadísticamente muy significativas entre el grupo C y el grupo SB ($p=0.001$), y diferencias significativas entre el grupo de pacientes NB y el grupo SB ($p=0.039$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y el grupo NB.

Tabla 55. Puntuaciones en la prueba Torre de Hanoi del grupo control y de los grupos de pacientes en tratamiento o sin tratamiento con benzodiacepina.

Torre de Hanoi	C (n = 47)	NB (n = 39)	SB (n = 34)	p
(PD)	21.21 (7.83)	22.35 (7.40)	24.00 (9.81)	.342

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiacepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiacepinas; PD: puntuación directa.

Los datos mostrados son media y desviación típica. Los valores p se refieren al ANOVA.

La tabla 55 muestra las puntuaciones en la prueba Torre de Hanoi obtenidas por el grupo C y por los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB. No se hallaron diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 56. Puntuaciones en la Batería de Evaluación Frontal del grupo control y de los grupos de pacientes en tratamiento o sin tratamiento con benzodiazepina.

FAB	C (n = 47)	NB (n = 39)	SB (n = 34)	p
(PD)	17.25 (1.37)	16.85 (2.06)	16.51 (1.54)	.142

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas; FAB: Batería de Evaluación Frontal; PD: puntuación directa.

Los datos mostrados son media y desviación típica (). Los valores p se refieren al ANOVA.

La tabla 56 muestra las diferencias en las puntuaciones en la FAB obtenidas por el grupo C y por los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB. No se hallaron diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 57. Puntuaciones en el Trail Making Test del grupo control y de los grupos de pacientes en tratamiento o sin tratamiento con benzodiacepina.

TMT	C (n = 47)	NB (n = 39)	SB (n = 34)	p
TMT A (PT)	51.60 (11.48)	43.64 (11.42)	44.69 (11.08)	.003
TMT B (PT)	44.87 (10.14)	40.14 (13.74)	40.09 (14.64)	.147

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiacepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiacepinas; TMT: Trail Making Test; PT: puntuación típica.

Los datos mostrados son media y desviación típica (). Los valores p se refieren al ANOVA.

La tabla 57 muestra las puntuaciones en el TMT (A y B) obtenidas por el grupo C y por los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB. Se hallaron diferencias significativas entre los grupos en la parte A ($p=0.003$).

Tabla 58. Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. TMT (A).

(I) Grupos de pacientes y grupo control	(J) Grupos de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	SB	6,89877*	,023
	NB	7,94869*	,007
SB	C	-6,89877*	,023
	NB	1,04991	,924
NB	C	-7,94869*	,007
	SB	-1,04991	,924

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas; TMT: Trail Making Test.

La prueba “post-hoc” utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 58 muestra las comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo C y los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB, en la parte A del TMT.

Se hallaron diferencias significativas entre el grupo C y el grupo SB ($p=0.023$), y entre el grupo C y el grupo NB ($p=0.007$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes (SB y NB).

Tabla 59. Puntuaciones en la prueba Test de los Ojos del grupo control y de los grupos de pacientes en tratamiento o sin tratamiento con benzodiazepina.

Test de los ojos	C (n = 47)	NB (n = 39)	SB (n = 34)	p
(PD)	25.02 (3.31)	23.00 (3.46)	23.09 (4.26)	.020

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas; PD: puntuación directa.

Los datos mostrados son media y desviación típica (). Los valores p se refieren al ANOVA.

La tabla 59 muestra las puntuaciones en la prueba Test de los Ojos obtenidas por el grupo C y por los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB. Se hallaron diferencias significativas entre los grupos ($p=0.020$).

Tabla 60 Comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo control y los grupos de pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y sin tratamiento con benzodiazepinas. Test de los ojos.

(I) Grupos de pacientes y grupo control	(J) Grupos de pacientes y grupo control	Diferencia de medias (I-J)	Sig.
C	SB	1,93037	,057
	NB	2,02128*	,041
SB	C	-1,93037	,057
	NB	,09091	,994
NB	C	-2,02128*	,041
	SB	-,09091	,994

C: control; NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas

La prueba “post-hoc” utilizada es la de Tukey para varianzas homogéneas según la prueba de Levene.

La tabla 60 muestra las comparaciones múltiples post-hoc entre el grupo C y los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB, en la prueba Test de los ojos.

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y el grupo NB ($p=0.041$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y el grupo SB. Tampoco se hallaron diferencias con significación estadística entre ambos grupos de pacientes (SB y NB).

Tabla 61. Resumen de las diferencias significativas entre el grupo control y los grupos de pacientes de trastorno bipolar y diferencias entre los dos grupos de pacientes en los test neuropsicológicos.

	NB (n = 39)	SB (n = 34)	NB vs SB
Auditivo inmediato WMS-III	.046		
Visual inmediato WMS-III		.049	
Memoria inmediata WMS-III	.032		
Auditivo demorado WMS-III	.024		
Visual demorado WMS-III		.028	
Memoria demorada WSM-III		.037	
Memoria de trabajo WSM-III	.015	<.001	
Localización espacial WMS-III		.011	
Letras y números WMS-III	.026	.017	
Colores Stroop		.009	
Palabra-color Stroop		<.001	
Interferencia Stroop		.003	
% errores WSCT		.001	SB<NB .018
% errores no perseverativos WSCT		.012	
% respuestas de nivel conceptual WSCT		.001	SB<NB .039
FAB		.008	
TMT – A	.007	.023	
Test de los ojos	.041		

NB: pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas; SB: pacientes en tratamiento con benzodiazepinas; WMS-III: Escala de Memoria de Wechsler-III; WCST: Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin; FAB: Batería de Evaluación Frontal; TMT: Trail Making Test.

En la tabla 61 se muestran las escalas y subescalas en las que se hallaron diferencias significativas entre las puntuaciones obtenidas por el grupo C y los grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB.

Se hallaron diferencias significativas entre el grupo C y ambos grupos de pacientes de trastorno bipolar (SB y NB) en los siguientes test y subescalas: índice de Memoria de Trabajo y subescala Letras y Números de la WMS-III y parte A del TMT.

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y el grupo NB en: los índices Auditivo Inmediato, Memoria Inmediata y Auditivo demorado de la WMS-III y en la prueba Test de los Ojos.

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo C y el grupo SB en: los índices Visual Inmediato, Visual Demorado, Memoria Demorada y Localización Espacial de la WMS-III, subescalas denominación de colores, -palabra color e interferencia del Test de Stroop, porcentaje de errores totales, porcentaje de errores no perseverativos y porcentaje de respuestas de nivel conceptual del WCST y en la FAB.

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo NB y el grupo SB en: porcentaje de errores totales y porcentaje de respuestas de nivel conceptual del WCST. Las puntuaciones fueron mayores en el grupo NB.

Finalmente, no se hallaron diferencias entre los tres grupos (C, SB, NB) en la capacidad intelectual global y en la subescala de dígitos de la WAIS-III, la subescala reconocimiento auditivo demorado de la WMS-III, el ROCFT, tanto en la copia como en el recuerdo inmediato, en el subtest de lectura de palabras del Test de Stroop, en el porcentaje de respuestas perseverativas y errores perseverativos del WCST, en la Torre de Hanoi y en la parte B del TMT.

.DISCUSSION

6. DISCUSIÓN

El deterioro cognitivo se establece como una importante característica clínica en pacientes con TB, y está presente en atención, memoria, función ejecutiva y velocidad de procesamiento desde el momento del diagnóstico inicial (Torres et al, 2020). Debido a la influencia de variables clínicas y de tratamiento en los déficits cognitivos, como se ha comentado en la introducción, tiene especial relevancia el estudio de los efectos del litio sobre las funciones cognitivas y de su posible papel neuroprotector (Robertson et al, 2019), dado que es el tratamiento de primera elección en la enfermedad. Fue en 1963 cuando se realizó la primera publicación sobre los efectos profilácticos del litio en los trastornos del humor (Hartigan, 1963). Desde entonces, son numerosas las publicaciones que han establecido evidencia sobre las propiedades del litio como estabilizador del humor y sobre su acción antisuicida, inmunomoduladora y neuroprotectora. Durante la última década, se considera que el litio puede mitigar el componente inmunoendocrino de la patogénesis del TB, tal como la reacción de fase aguda, la producción de citoquinas proinflamatorias y la activación excesiva del eje HPA (Rybakowski, 2018).

A diferencia de los numerosos estudios existentes sobre el funcionamiento cognitivo de pacientes de TB, son escasos los estudios dirigidos a los efectos del litio en la cognición de pacientes de trastornos afectivos, a pesar de ser el fármaco de elección, tanto en las fases agudas como en la prevención de recaídas, y de la creencia mantenida durante tiempo de que su efecto sobre la misma es deletéreo. El principal motivo de la escasez de estudios es, tal vez, que se trata de un fármaco huérfano, sobre el que no hay intereses comerciales. Sin embargo, en los últimos años ha despertado el interés el estudio de sus posibles efectos neuroprotectores, tanto en modelos de experimentación animal como clínicos, y de los mecanismos biológicos subyacentes a ese efecto neurotrófico y neuroprotector (Rybakowski, 2018), así como su posible aplicación en otros trastornos, por ejemplo, en la prevención de la progresión del deterioro cognitivo en la E. de Alzheimer (Pan et al, 2018; Liu et al, 2020) o en el tratamiento de los déficits cognitivos inducidos por la excitotoxicidad mediada por el glutamato después de una hemorragia cerebral (Liu et al, 2018). A pesar de ello, persiste la controversia sobre su efecto en las funciones cognitivas de pacientes de TB; los resultados no son concluyentes

respecto al efecto sobre la memoria porque la literatura es contradictoria, y alguna parte de tal efecto puede ser debido al impacto de los síntomas afectivos residuales. Tampoco está claro el impacto sobre la velocidad de procesamiento, las habilidades intelectuales y el funcionamiento ejecutivo, aunque parece no tener impacto sobre la atención (Paterson and Parker, 2017).

Por otro lado, son también casi inexistentes los estudios sobre los efectos sobre las funciones cognitivas de los fármacos anticonvulsivantes, empleados como estabilizadores del humor, en pacientes de TB. La mayoría de los estudios se han realizado con pacientes de epilepsia (Blum et al, 2006; Xiao et al, 2018) y con voluntarios sanos.

Por ello, la presente tesis doctoral tiene un doble interés: en la primera parte se realiza, hasta nuestro conocimiento, el primer estudio en el que se compara el efecto sobre las funciones cognitivas del litio frente a otros estabilizadores del humor en una muestra de pacientes de trastorno bipolar, con un periodo prologado de estabilidad clínica, a los que se les ha realizado una amplia evaluación neuropsicológica y que, a su vez, son comparados con un grupo control de sujetos sanos. En la segunda parte del estudio se presenta uno de los pocos trabajos en los que se compara el rendimiento cognitivo de pacientes de trastorno bipolar en tratamiento prologado con benzodiazepinas frente al rendimiento cognitivo de pacientes bipolares sin tratamiento con benzodiazepinas, y se comparan ambos grupos de pacientes con un grupo control de sujetos sanos. El interés de esta segunda parte del estudio es, de manera similar, la escasa evidencia científica del efecto sobre la cognición del uso a largo plazo de benzodiazepinas en pacientes de TB.

Se discutirán, en primer lugar, los resultados del estudio comparativo de pacientes de trastorno bipolar en tratamiento en monoterapia con litio (L), con pacientes en tratamiento combinado con litio y un anticonvulsivante (LA) y con pacientes sólo en tratamiento con un anticonvulsivante (A), comparados todos ellos, a su vez, con un grupo control de sujetos sanos (C).

En esta primera parte del estudio, no hubo diferencias significativas entre los tres grupos de pacientes (L, LA, A) en lo que respecta a las variables sociodemográficas y clínicas en

el momento de realizar la evaluación neuropsicológica, debido a que la selección de la muestra fue rigurosa, con unos criterios de inclusión y de diagnóstico muy estrictos (Kappa 0,84). También se aseguró que ninguno de los participantes se encontrase en una fase de depresión o de manía mediante la aplicación de sendas escalas de evaluación. Sí que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo de pacientes en tratamiento sólo con anticonvulsivantes (A) en la medida de adaptación social (SASS). Los pacientes de este grupo obtuvieron peores puntuaciones que el grupo control. En relación a estas diferencias, se ha hallado que menores puntuaciones en la SASS se asocian a una reducción de la activación en regiones prefrontales y temporal durante tareas cognitivas en pacientes con trastorno depresivo mayor de inicio tardío, y que el aumento de la activación en el córtex prefrontal ventrolateral durante la realización de tareas cognitivas se ha asociado positivamente con mejoría en las relaciones interpersonales y mejor adaptación social, evaluadas mediante la SASS, en pacientes de TB (Ohtani et al, 2015).

Respecto a los dominios cognitivos evaluados, en nuestra muestra no se hallaron diferencias significativas entre los tres grupos de pacientes (L, LA y A) respecto al grupo control (C) en la capacidad intelectual global. Estos resultados difieren de estudios previos en los que se observó un menor CI en pacientes, tras un primer episodio de manía, al compararlos con controles sanos (Daglas et al, 2017).

En los distintos aspectos de memoria evaluados, se obtuvieron diferencias significativas en casi todos ellos, con inferiores puntuaciones de los grupos de pacientes LA y A respecto al grupo C. En cambio, en el grupo de pacientes L la memoria se mantenía preservada respecto al grupo C, pues no se hallaron diferencias significativas entre ambos en ninguna de las modalidades de memoria evaluadas. Estos resultados van en la línea de un estudio reciente, con una amplia cohorte de 263 pacientes de TB, en el que se comparaba un subgrupo de pacientes en monoterapia con litio con pacientes de TB sin tratamiento con litio. Al inicio del estudio, no se hallaron diferencias entre distintos subgrupos de pacientes en las variables cognitivas evaluadas. Sin embargo, longitudinalmente, el subgrupo de 88 pacientes en monoterapia con litio mejoró cognitivamente en memoria auditiva inmediata y memoria demorada, además de en el índice cognitivo global y en el TMT (B) (Burdick et al, 2020). Estos resultados apoyan la

hipótesis de que el litio puede ser beneficioso para el funcionamiento cognitivo y que, al menos, no parece deteriorar significativamente la cognición cuando se usa terapéuticamente.

En el dominio de memoria visual inmediata, sólo el grupo A mostró deterioro al compararlo con el grupo C. Ese hallazgo va en la línea de otro estudio en el que sólo los pacientes de TB que no estaban en tratamiento con litio mostraron déficits en memoria visual, lo que sugiere un potencial efecto neuroprotector del litio en el hipocampo de pacientes de TB (Bersani et al, 2016).

En nuestro estudio, el rendimiento en las habilidades visuoconstructivas no mostró deterioro en ninguno de los grupos de pacientes de TB, tanto si estaban en tratamiento en monoterapia con litio, como con tratamiento combinado de litio más un anticonvulsivante o sólo con algún anticonvulsivante. Estos resultados difieren de los descritos en la literatura acerca de que los cambios moleculares asociados con la inflamación y el estrés oxidativo producen deterioro cognitivo en la cognición visuoespacial, además de en otros dominios (Van Rheenen et al, 2020).

El grupo de pacientes LA y el grupo de A mostraron déficit en atención y velocidad de procesamiento de la información visual, con puntuaciones inferiores al grupo C en la denominación de colores del Test de Palabras y Colores Stroop, en el caso del grupo LA, y en la parte A del Trail Making Test en ambos grupos de pacientes, LA y A. Ambas funciones cognitivas se mostraron preservadas en el grupo de pacientes L.

En cuanto a las funciones ejecutivas, sólo el grupo A mostró deterioro en la memoria de trabajo visual respecto al grupo C. En línea con nuestros resultados, se ha hallado que pacientes tratados con valproato, tras recuperarse de un episodio de manía, tienen más afectada la memoria de trabajo que pacientes en tratamiento con litio (Muralidharana et al, 2015); también se ha hallado una mejoría de la memoria de trabajo en pacientes en monoterapia con litio tras un periodo de seguimiento (Burdick et al, 2020).

Ningunos de los subgrupos de pacientes que recibían tratamiento con litio, sin o con otro estabilizador como coadyuvante, mostró déficit en el funcionamiento ejecutivo. Otras funciones ejecutivas, como la programación, el razonamiento abstracto y la flexibilidad cognitiva no mostraron deterioro en ningunos de los tres grupos de

pacientes. La preservación de las funciones ejecutivas en los pacientes en tratamiento con litio es congruente con un estudio reciente en el que se compararon pacientes de TB en tratamiento con litio con un grupo de pacientes sin litio. El grupo de litio tuvo mejor flexibilidad cognitiva y mayor dimensión en algunas regiones frontales y subcorticales. Hubo una entre moderada y alta correlación entre rendimiento en esta función ejecutiva y el grosor del giro precentral derecho, y el volumen del tálamo y la amígdala derecha hallazgos que pueden sugerir un papel neuroprotector del litio (Díaz et al, 2021).

A pesar de los escasos estudios del efecto sobre la cognición de los fármacos antiepilépticos en pacientes de TB, se considera que este efecto es más negativo en las funciones cognitivas que el del litio. Comparados con los sujetos no medicados, los individuos que toman valproato tienen déficits en procesamiento afectivo y atención sostenida. En general, el valproato se asocia con peor funcionamiento cognitivo comparado con otros anticonvulsivantes y con el litio. Teniendo en cuenta que el valproato es menos efectivo que el litio, no está claro si el impacto en la cognición está mediado por el control de los síntomas más que por los efectos cognitivos en sí. Los efectos cognitivos de la carbamazepina incluyen déficit de memoria, atención y fluidez verbal. Sin embargo, la mayor parte de la evidencia deriva de estudios con pacientes epilépticos y no está claro hasta dónde se pueden generalizar esos resultados a pacientes de TB. En cuanto a la lamotrigina, al compararla con la carbamazepina y con el valproato, tiene un impacto más positivo en la función cognitiva (Xu et al, 2020).

Se han implicado varias dianas bioquímicas en el efecto neurotrófico y neuroprotector del litio. Estas incluyen aumento de la expresión de neurotrofinas (principalmente factor neurotrófico derivado del cerebro), la inhibición de GSK-3, la modulación de la transducción de señales mediada por monofosfato de adenosina cíclico (c-AMP), la inhibición de la proteína quinasa C (PKC) y aumento de la expresión de células B linfoma 2 (Bcl-2). Como resultado de esta acción, el litio incrementa la supervivencia celular mediante la promoción de la neurogénesis en el cerebro adulto y mediante la inhibición de la cascada de muerte celular (apoptosis) (Rybakowski et al, 2018).

El BDNF se ha asociado con disfunción cognitiva en pacientes de TB, en concreto con el funcionamiento ejecutivo y la memoria verbal (Mora et al, 2019). Además, los trastornos

afectivos están asociados con pérdida de sustancia gris en el córtex prefrontal dorsomedial y ventromedial, incluyendo el córtex cingulado anterior y la ínsula bilateral. Estos cambios neuroestructurales pueden representar el apéndice de la neuroprogresión, resultando de un desequilibrio entre neurogénesis y neurodegeneración. Un desequilibrio al que puede contribuir directamente la desregulación de neurotrofinas. En línea con lo anterior, se ha relacionado al litio con la atenuación de pérdida de sustancia gris y con el mantenimiento de la integridad de la sustancia blanca. El tratamiento con litio se ha asociado con restauración del volumen del hipocampo y de otras regiones afectadas en pacientes de TB al mismo nivel que los controles sanos, por lo que tiene un efecto neurotrófico. Además, el tratamiento crónico con litio se ha asociado con el mantenimiento del grosor cortical. Esto ocurre sin un aumento del grosor cortical global, sugiriendo que las cualidades neuroprotectoras del litio puede estar dirigidas sólo a áreas afectadas por la enfermedad. Por otro lado, los pacientes tratados con litio tienen mayor integridad de la sustancia blanca que los no tratados, la cual tiene una relación positiva con la duración del tratamiento (Robertson et al, 2019). También a corto plazo, se ha comprobado que puede limitar la reducción temprana de la sustancia blanca, después de 12 meses tras un primer episodio de manía (Berk et al, 2017). En la misma línea, al comparar a pacientes de TB I, en tratamiento prologado con litio como monoterapia, con pacientes de TB I sin tratamiento y con controles sanos, se ha observado un aumento volumétrico en la amígdala bilateral, el hipocampo izquierdo y el tálamo bilateral en los pacientes de TB tratados con litio frente a los pacientes de TB I no tratados con litio y a los controles sanos, lo que sugiere que el aumento del volumen de estas estructuras es debido a la exposición a largo plazo al litio más que una consecuencia de la fisiopatología subyacente del trastorno. El aumento del hipocampo, en cambio, no se ha asociado a otros fármacos estabilizadores del humor, como la lamotrigina o el valproato (López-Jaramillo et al, 2017).

El hallazgo de que el tratamiento prologado con litio tiene un efecto positivo sobre el volumen del hipocampo es relevante porque investigaciones recientes atribuyen al hipocampo y al córtex temporal medial no sólo un papel especializado en la memoria episódica o declarativa, sino que la evidencia acumulada sugiere que el hipocampo contribuye a algunos dominios más allá de la memoria a largo plazo, porque, debido a

su maleabilidad por los diversos inputs anatómicos y la ponderación flexible de estos inputs con diferentes metas conductuales, puede contribuir más ampliamente a la cognición, incluyendo atención, percepción, memoria de trabajo y memoria implícita (Aly and Ranganath, 2018).

Finalmente, sin excluir lo escrito con anterioridad, probablemente el principal beneficio del litio sea la prevención completa de episodios afectivos que pueden ser por sí mismos neurotóxicos y causar deterioro cognitivo (Rybakowski, 2018).

El interés de nuestro estudio se focalizó, no sólo en comparar el efecto sobre la cognición del uso del litio y de otros estabilizadores del estado de ánimo en pacientes diagnosticados de TB, sino también analizar el efecto que produce sobre las funciones cognitivas el tratamiento a largo plazo con benzodiazepinas, dado el uso extendido de este tipo de fármacos en el tratamiento de pacientes de trastorno bipolar, por su efecto ansiolítico, sedativo e hipnótico, y la escasez de estudios dirigidos a investigarlo, a pesar de la existencia de trabajos que relacionan el uso continuado de benzodiazepinas con deterioro cognitivo (Billioti et al, 2016) y con el aumento del riesgo de demencia en población adulta y ancianos (Shash et al. 2016). Sin embargo, también respecto al uso de este grupo de fármacos existe controversia sobre dichos efectos, menos estudiados en pacientes de TB que el litio, y otros autores no relacionan su uso con déficits cognitivos (Chung et al, 2016). Ahondando en la controversia sobre los posibles efectos negativos del uso continuado de benzodiazepinas, ha surgido el concepto de deterioro cognitivo no-demencia. Este concepto ha sido definido en el Estudio Canadiense de Salud y Envejecimiento (CSHA) como una entidad clínica heterogénea que abarca deterioros cognitivos que podrían implicar varias enfermedades psiquiátricas y neurológicas, incluida la demencia. En contraste con las definiciones de deterioro cognitivo leve (DCL), la clasificación de deterioro cognitivo no-demencia no excluye a personas en base a la etiología del deterioro cognitivo, como condiciones médicas, neurológicas, psiquiátricas o farmacológicas preexistentes. Esta definición más amplia de deterioro cognitivo no-demencia se halló que aumenta la predicción de demencia en comparación con otras clasificaciones de DCL. Considerando este concepto, en un estudio con mayores de 65 años, tras una década de seguimiento, y tras realizar ajustes por sexo, educación, hábito tabáquico, abuso de alcohol, depresión, actividad física, uso

de AINEs y comorbilidades vasculares, el uso de benzodiazepinas en los ancianos de la población general se relacionó con disfunción cognitiva subsecuente, pero no estuvo implicado en la patogénesis de demencia o enfermedad de Alzheimer (Nafti et al, 2020).

Se conoce poco en la actualidad sobre cuáles son las modificaciones biológicas y cerebrales que ocurren durante la administración crónica de benzodiazepinas. Podrían estar implicadas varias alteraciones estructurales en el cerebro en el mecanismo por el que las benzodiazepinas acelerarían el declive cognitivo. En primer lugar, existe la posibilidad de una disminución en el número de receptores benzodiazepínicos; en segundo lugar, una reducción en el número de canales de cloruro en el complejo del receptor GABA_A; y finalmente, alteraciones en la plasticidad sináptica y en la memoria de reconocimiento (Nafti et al, 2020).

Las benzodiazepinas actúan como receptores agonistas del ácido γ -aminobutírico (GABA_A), que alostéricamente modula los receptores GABA_A mediante el aumento de su afinidad por el GABA. Los efectos adversos de las benzodiazepinas pueden ocurrir como resultado del agonismo GABAérgico (Chung et al, 2016). Los receptores GABA_A son canales iónicos de cloruro heteropentamérico que están ensamblados en una estequiometría típica de 2α , 2β , y γ subunidades, y las benzodiazepinas convencionales enlazan específicamente a los receptores GABA_A, conteniendo subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ $\alpha 5$ (receptores $\alpha 1$ GABA_A, $\alpha 2$ GABA_A, $\alpha 3$ GABA_A, $\alpha 5$ GABA_A respectivamente). Se ha mostrado que el receptor $\alpha 1$ GABA_A compone aproximadamente el 60% de todos los receptores GABA_A y es particularmente denso en las interneuronas corticales e hipocámpales. Los receptores $\alpha 2$ GABA_A y $\alpha 3$ GABA_A representan un pequeño porcentaje de los receptores GABA_A, con el receptor $\alpha 2$ GABA_A particularmente denso en el hipocampo, córtex y ganglios basales, mientras que el receptor $\alpha 3$ GABA_A está expresado en el córtex y el tálamo. En contraste, el receptor $\alpha 5$ GABA_A se encuentra casi exclusivamente en el hipocampo y capas profundas del córtex (Makaron et al, 2013).

Por todo lo expuesto, quisimos analizar si el uso de dicho grupo de fármacos ofrecía también un riesgo aumentado de deterioro de las funciones cognitivas entre nuestros pacientes, riesgo añadido al efecto deletéreo que la propia enfermedad tiene sobre la cognición, como se ha documentado en diversos estudios previos (Daglas et al, 2017), y

que aumenta con el incremento de dosis, con el aumento del tiempo de duración del tratamiento y cuando se usan moléculas de vida media larga (Billioti et al, 2016).

Para ello, en una segunda etapa se dividió en dos grupos a los pacientes de trastorno bipolar, en tratamiento con benzodiazepinas (SB) y sin tratamiento con benzodiazepina (NB), y se compararon de nuevo con un grupo control de sujetos sanos (C).

Contrariamente a la comparación entre pacientes en tratamiento con litio y en tratamiento con otros estabilizadores del humor, hallamos diferencias en la edad entre los grupos, siendo de mayor edad los pacientes en tratamiento con benzodiazepinas respecto a los que no estaban en tratamiento y a los controles. No hubo diferencias entre los tres grupos en el resto de las variables sociodemográficas.

También el grupo de pacientes SB obtuvo mayores puntuaciones en depresión y manía, medidas respectivamente con la HDRS y la YMRS, respecto a los controles, y mayores puntuaciones en depresión frente al grupo de pacientes NB. De igual manera, mostraron peor ajuste social, evaluado mediante la SASS y peor funcionamiento psicológico, social y laboral, evaluado mediante la EEAG.

Respecto a variables clínicas relacionadas con la enfermedad, los pacientes SB tuvieron mayor número de episodios depresivos, había más cicladores rápidos y mayor número de ellos estaba en tratamiento con neurolépticos que los pacientes NB.

La mayor edad y mayores puntuaciones en depresión, la presencia de más episodios depresivos en el curso de la enfermedad y la mayor proporción de tratamiento con neurolépticos de los pacientes SB puede indicar una mayor duración y gravedad de la enfermedad. Hay que considerar, además, que la depresión contribuye de forma importante a la disfunción a largo plazo de los pacientes de TB, debido al deterioro psicosocial y a la pérdida de productividad laboral, y que la ansiedad es una comorbilidad psiquiátrica frecuente, asociada a un inicio temprano de la enfermedad (McIntyre and Calabrese, 2019) y a la ciclación rápida (Castilla-Puentes et al, 2013), lo que podría explicar las diferencias en estas variables encontradas entre el grupo de pacientes SB y el grupo de los pacientes NB. Por otro lado, el número de episodios depresivos y la disfunción cognitiva han correlacionado con un pobre funcionamiento psicosocial (Soni et al, 2017).

En esta segunda parte de nuestro estudio también se comparó el rendimiento neuropsicológico en los distintos dominios cognitivos evaluados entre los dos grupos de pacientes de trastorno bipolar, SB y NB, y el grupo C. Los resultados en capacidad intelectual global no mostraron diferencias entre los dos grupos de pacientes (SB y NB) y el grupo C. Contrariamente a nuestros resultados, en una revisión sistemática sobre el riesgo de declive cognitivo y demencia en adultos de la población general en tratamiento a largo plazo con benzodiazepinas, se halló una relación negativa entre el tratamiento con benzodiazepinas y el rendimiento intelectual global. Si bien, sólo ofrecieron apoyo a la asociación entre declive cognitivo y el uso prologado de benzodiazepinas tres de los 14 estudios incluidos en la revisión, con tamaño del efecto entre pequeño y medio (Nader and Gowing, 2020). En un reciente metaanálisis sobre el efecto de las benzodiazepinas en las funciones cognitivas en ancianos, sólo se halló un efecto negativo en el rendimiento cognitivo global en aquellos que realizaban abuso y no en los que hacían un uso terapéutico regular. Definiendo el uso regular de benzodiazepinas como un patrón apropiado de uso que sigue las instrucciones de prescripción, y considerando abuso aquellas conductas que cumplen los criterios diagnósticos del DSM 5 para trastorno de uso de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, y la utilización de estos fármacos con mayor frecuencia o dosis, o durante mayor tiempo de lo prescrito, o sin prescripción (Liu et al, 2020).

En nuestro estudio, tanto el grupo de pacientes SB como los pacientes NB mostraron déficit en algunas medidas de memoria al compararlos con el grupo C. Los pacientes SB rindieron peor en memoria visual, tanto inmediata como demorada, mientras que el rendimiento de los pacientes NB fue menor en memoria auditiva al comparar ambos grupos con el grupo C. El peor rendimiento en memoria visual en pacientes SB coincide con el hallazgo de un trabajo reciente con ancianos en el que se ha hallado un deterioro cognitivo entre los que abusaban de las benzodiazepinas, incluso en aquellos que consiguieron la abstinencia durante el tratamiento, en algunos dominios específicos, como memoria visual, relacionada con deterioro en el rendimiento visuoespacial. En este trabajo, también presentaban déficit en memoria verbal, debido tanto a problemas de evocación como de recuperación de la información (Ros Cucurull et al, 2018).

En nuestro trabajo, evaluamos diversos aspectos del funcionamiento ejecutivo de los pacientes de TB y de los controles sanos, tales como memoria de trabajo, resistencia a la interferencia y formación de conceptos y los resultados en los distintos aspectos de las funciones ejecutivas no fueron homogéneos. Ambos grupos de pacientes (SB y NB) mostraron deterioro en memoria de trabajo auditiva (bucle fonológico) frente a los controles, y no se hallaron diferencias entre ellos en este dominio; en cambio, sólo el grupo SB mostró deterioro en memoria de trabajo visual (agenda visoespacial) frente al grupo C, lo cual coincide con los hallazgos de peor rendimiento de los pacientes en tratamiento con benzodiazepinas también en el dominio de memoria visual. Como sucede con la memoria, se considera que la memoria de trabajo es un dominio cognitivo que puede estar deteriorado en el TB, incluso en periodos de remisión, y nuestros resultados sobre el déficit en memoria de trabajo auditiva en ambos subgrupos de pacientes irían en esa línea, con mayor gravedad para el grupo de pacientes SB, puesto que también obtuvo puntuaciones inferiores al grupo C en memoria de trabajo visual.

Sin embargo, ningunos de los grupos de pacientes de trastorno bipolar (SB y NB) mostró déficit en la organización perceptiva y en un aspecto del funcionamiento ejecutivo, la planificación, en comparación con el grupo C, según el rendimiento en el ROCFT. Esta ausencia de déficit en organización perceptiva es contraria a los hallazgos de un reciente metaanálisis sobre los efectos del uso a largo plazo de benzodiazepinas en el que se halló que tenía un efecto negativo sobre la visuopercepción, entre otras funciones cognitivas (Crowe and Stranks, 2018).

Otro aspecto del funcionamiento cognitivo en el que los pacientes de SB mostraron un déficit respecto a los sujetos del grupo C fue la velocidad de procesamiento de los colores y en el control de la interferencia en el Test de Stroop, ambos relacionados con medidas ejecutivas de tiempo y de velocidad de procesamiento de la información (Rognoni et al, 2013). Este déficit en velocidad de procesamiento de la información en pacientes en tratamiento a largo plazo con benzodiazepinas también se ha hallado en ancianos que realizaban abuso de estos fármacos (Nader and Gowing, 2020).

Por otro lado, los pacientes SB mostraron deterioro en razonamiento abstracto y flexibilidad cognitiva respecto a los pacientes NB. Este déficit en funcionamiento ejecutivo, asociado al uso continuado de benzodiazepinas, ha sido hallado en pacientes

con depresión resistente al tratamiento, considerando que ese efecto perjudicial de las benzodiazepinas en el deterioro cognitivo es independiente de los síntomas de ansiedad (Gregory et al, 2020). En cambio, en un estudio anterior, el uso a largo plazo con benzodiazepinas no se ha relacionado con déficit en funciones ejecutivas en un subgrupo de pacientes con trastorno depresivo mayor no psicótico (Pu et al, 2018).

También ambos grupos de pacientes (SB y NB) mostraron deterioro en atención, evaluada mediante la parte A del TMT, respecto al grupo C. Una consideración sobre los resultados de nuestro trabajo es que, aunque se ha descrito un déficit en atención, memoria y funciones ejecutivas en pacientes en tratamiento prolongado con benzodiazepinas (Crowe and Stranks, 2018), el hecho de que no se hayan apreciado diferencias en estos dominios cognitivos entre ambos subgrupos de pacientes (SB y NB), salvo en un aspecto del funcionamiento ejecutivo, y de que los dos grupos muestren deterioro frente al grupo control, es congruente con la evidencia de que la atención y la memoria son funciones cognitivas afectadas en el trastorno bipolar (Zhou et al, 2018), incluso en periodos de eutimia (Restrepo Moreno et al, 2019) y en etapas iniciales tras un primer episodio afectivo (Bora, 2015), lo que sugiere que, en nuestra muestra de pacientes, estos déficit podrían ser independientes del tratamiento con ese grupo de fármacos.

Contrariamente a lo esperado, en la muestra de pacientes de nuestro estudio, no se hallaron diferencias en los grupos de tratamiento con estabilizadores del humor (L, LA y A) respecto al grupo C en el reconocimiento de emociones faciales evaluado mediante el Test de los Ojos. Otro resultado inesperado, en contra de la hipótesis de mayor deterioro en el funcionamiento cognitivo en los pacientes consumidores de benzodiazepinas frente a los no consumidores, fue que el grupo NB mostró deterioro frente al grupo C en ese dominio de la cognición social. En cambio, los pacientes del grupo SB no mostraron diferencias frente al grupo control. La cognición social se refiere ampliamente al proceso que posibilita al sujeto percibir y utilizar las emociones. Un aspecto relevante de este constructo implica habilidades como el etiquetado, la discriminación y evaluación de emociones expresadas mediante estímulos verbales y visuales (Samamé, 2015).

Numerosos estudios han documentado que los pacientes de TB tienen afectado el reconocimiento de emociones faciales (Van Rheezen and Rossell, 2014); son menos precisos y más lentos al identificar expresiones faciales en comparación con controles sanos y muestran un sesgo negativo en la percepción facial (Altamura et al., 2016); además, estos déficits pueden estar presentes en todas las fases del TB (Samamé, 2013; Petresco et al., 2014) y desde edades tempranas, según los hallazgos de estudios realizados con niños y adolescentes diagnosticados de TB (Schenkel et al., 2012; Perlman et al., 2013; Daroso et al., 2014; Bozorg et al., 2014; Wegbreit et al., 2015); y según algunos estudios, no varían entre TB I y TB II (Bilderbeck et al., 2016). De tal modo, el déficit en procesamiento emocional se ha sugerido como una característica inherente del TB que podría explicar la desregulación emocional de los pacientes (García-Blanco et al., 2014; García-Blanco, et al., 2015).

De otra parte, dichos déficits son estables a lo largo del tiempo, lo cual no daría apoyo a la hipótesis de neuroprogresión en el TB, en la que se plantea que los sucesivos episodios afectivos deteriorarían progresivamente la cognición social (Martino et al., 2016). Sin embargo, en contra de nuestros resultados, en algún estudio no se ha constatado la existencia de un déficit en el reconocimiento de emociones faciales y no se han hallado diferencias entre sujetos sanos y pacientes de TB, tanto en episodios depresivos como en eutimia (Robinson et al., 2015; Samamé et al., 2015; Whitney et al., 2013). En otros estudios, las diferencias se circunscriben a determinados tipos de emoción (Samamé, 2013). A este respecto, se ha informado de diversos resultados; por ejemplo, una reducción de la habilidad en pacientes maníacos para reconocer expresiones faciales negativas, tales como miedo, disgusto, sorpresa y tristeza, y una sobreidentificación de emociones faciales negativas y una dificultad para reconocer las positivas en pacientes deprimidos (Bilderbeck et al., 2016; Zhang et al., 2018).

El déficit en el reconocimiento de las emociones en las expresiones faciales podría reflejar problemas en los mecanismos neurales relacionados con el procesamiento de emociones. El Trastorno depresivo mayor y el TB se caracterizan por un aumento de la actividad del eje HPA. El HPA es el circuito primario del sistema neuroendocrino del estrés, y es la ruta primaria por la que el cerebro influye en algunos procesos

psicológicos, incluyendo el procesamiento de la emoción, la regulación de la emoción y el funcionamiento cognitivo (Peters et al., 2016). Mediante pruebas de neuroimagen, se ha hallado una activación aumentada en el sistema fronto-límbico-talámico durante el procesamiento de caras felices en pacientes de TB deprimidos y eutímicos y durante el procesamiento del miedo en pacientes de TB en todos los estados afectivos. También se ha hallado una hipoactividad de la región orbitofrontal y la amígdala, con alteración de la conectividad en el circuito frontotemporal en pacientes de TB II deprimidos (Zhang et al, 2018).

Algunos estudios sugieren que ciertas anomalías son dependientes del estado de ánimo y otras persisten durante la eutimia. Respuestas anormales del córtex cingulado anterior ventral, el córtex orbitofrontal y el estriado ventral a estímulos neutros o de felicidad serían rasgos característicos del TB, mientras que los estados de ánimo agudos se pueden asociar con anomalías adicionales lateralizadas de respuestas disminuidas del córtex prefrontal rostral derecho para el miedo y estímulos neutros en estados de ánimo elevados y aumento de las respuestas del córtex orbitofrontal izquierdo para estímulos de miedo en estados depresivos (Liu et al, 2012).

Se ha hallado la existencia de dos circuitos neuronales implicados sinérgicamente en el procesamiento de emociones faciales: un circuito de procesamiento visual, sensible a la cara, y que tiene las funciones de reconocimiento de color, formas y movimiento (áreas primarias del lóbulo occipital, lóbulo temporal lateral y córtex parietal posterior), categorización de características faciales (giro fusiforme), y extracción de información considerando la expresión emocional (surco temporal superior). Un segundo circuito afectivo, implicado en la evaluación y modulación de emociones, compuesto por el córtex prefrontal, la ínsula, la amígdala, el estriado y el tálamo (De Castro et al., 2015). Una región del giro fusiforme, el área fusiforme facial, está implicada no sólo en el procesamiento facial, sino también en componentes claves de la comunicación facial, como el contacto visual, el reconocimiento facial de la identidad y el movimiento de la boca. A su vez, el surco temporal superior participa en la percepción del movimiento y de la acción y es particularmente sensible a la mirada y al movimiento de la cabeza y de los ojos (Perlman et al., 2013).

La influencia de variables clínicas y neurocognitivas podría jugar un papel importante en los resultados en cognición social de estos pacientes (Samamé et al., 2015). Se considera que los déficits en el reconocimiento de emociones podrían estar relacionados con déficits en la capacidad cognitiva y que esto es más evidente a nivel de imagen cerebral funcional que a nivel conductual (Van Rheenen and Rossell, 2016). Se ha sugerido que el déficit en el reconocimiento de expresiones faciales de felicidad está afectado por la velocidad de procesamiento, incluso en pacientes de TB clínicamente estables (Lawlor-Savage et al., 2014). En cambio, otros autores consideran que el sesgo en el procesamiento de emociones está relacionado con la inestabilidad en el humor (Bilderbeck et al., 2016).

Por otro lado, se ha hallado que la presencia de trauma en la infancia en pacientes de TB se asocia con una presentación clínica más grave (inicio más temprano, larga duración de la enfermedad y altas puntuaciones en síntomas depresivos), y que los pacientes de TB con una historia positiva de negligencia emocional en la infancia tienen más dificultades en el reconocimiento del enfado que pacientes de TB sin dichos antecedentes (Russo et al., 2015).

Una variable estudiada en relación con el reconocimiento de emociones en pacientes de TB es el efecto de la medicación y su relación con diferentes estados de ánimo. Se ha hallado que los pacientes en tratamiento con litio muestran menor agudeza en el reconocimiento del enfado, el cual también es menor entre los pacientes en tratamiento con antagonistas dopaminérgicos. La reducción en el reconocimiento del enfado puede estar relacionada con reducciones en la irritabilidad- una característica clave de la manía en el TB- y estar así asociado con un tratamiento efectivo con litio o con antagonistas de la dopamina. Los mecanismos neuropsicológicos por los que estos componentes pueden influir en el procesamiento del enfado no están claros. Sin embargo, el sistema dopaminérgico ha estado ampliamente implicado en el procesamiento de la agresividad y de señales socialmente agonísticas, y es posible que la modulación del procesamiento del enfado, vía diferentes mecanismos neuroquímicos, represente una diana terapéutica para el tratamiento farmacológico de los trastornos del humor (Bilderbeck et al., 2016).

Así como los déficits de ciertas funciones cognitivas se han considerado como posible endofenotipos del TB porque se han hallado dichos déficits en familiares de primer grado de pacientes de TB libres de la enfermedad, existe controversia en el caso del reconocimiento de emociones faciales. Algún estudio no ha podido constatar la presencia de deterioro en el reconocimiento de emociones entre los familiares (Bora and Özerdem, 2017), incluso en niños y adolescentes descendientes de pacientes de TB con desregulación emocional sin la presencia de un síndrome completo (Whitney et al., 2013). En cambio, en otros se han hallado enlentecimiento en el reconocimiento (Vierck et al., 2015) y déficits en el etiquetado de emociones faciales, particularmente miedo, en descendientes de adultos con TB sin historia actual o pasada de psicopatología y sin recibir tratamiento psicofarmacológico (Sharma et al., 2017).

El deterioro en el procesamiento emocional puede afectar al funcionamiento psicosocial y a la calidad de vida de los individuos que sufren TB (Van Rheenen& Rossell, 2014; Russo et al., 2015). Se ha estudiado la relación entre déficit en reconocimiento de emociones en pacientes de TB y las posibles dificultades que pueden presentar en la adaptación social. En estos pacientes, bajas puntuaciones en el reconocimiento de emociones correlacionan significativamente con peores habilidades de adaptación a la vida, asociándose a emoción negativa expresada y mayor hostilidad e insatisfacción con sus cuidadores (Thonse et al., 2018).

Para finalizar, el rendimiento en la mayor parte de las funciones cognitivas evaluadas del grupo NB se situó en un nivel intermedio entre el grupo C y el grupo de pacientes SB, sin diferencias significativas con ambos grupos, con exclusión de un aspecto del funcionamiento ejecutivo, el razonamiento abstracto y la flexibilidad cognitiva, donde el grupo SB sí mostró un rendimiento significativamente menor que el grupo NB. Estos resultados avalarían la hipótesis del efecto negativo del uso prolongado de benzodiacepinas sobre el funcionamiento cognitivo de pacientes de trastorno bipolar (Dokkedal-Silva, et al, 2021), con mayor intensidad en las funciones ejecutivas.

6.1 FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal Fortaleza de este estudio fue obtener una muestra de pacientes de TB clínica y farmacológicamente estables durante un considerable periodo de tiempo, habida cuenta de la variabilidad clínica del TB y la persistencia de síntomas subclínicos. Además, se realizó una extensa evaluación neuropsicológica que incluía todas las funciones cognitivas que pueden estar deterioradas en pacientes de TB.

Finalmente, como es un estudio clínico, tiene algunas debilidades que son usuales en la investigación con pacientes. Aunque el uso de tratamiento psicofarmacológico podría explicar las diferencias entre pacientes y controles sanos en el rendimiento neuropsicológico, la medicación no explica por qué todos los pacientes muestran déficits cognitivos, a pesar de los diferentes tratamientos farmacológicos.

Por otro lado, el pequeño tamaño de la muestra, la ausencia de grupos aleatorizados y la exposición a fármacos adicionales podrían ser factores de confusión. Sin embargo, el análisis estadístico no ofreció diferencias significativas entre grupos.

Además, puesto que el litio es el fármaco de primera elección en el tratamiento del TB, los pacientes en tratamiento con otro estabilizador, o en tratamiento coadyuvante de litio con otro estabilizador, son aquellos que no han conseguido una estabilidad clínica con litio y, posiblemente, cuya enfermedad sea más grave y de peor curso evolutivo, con consecuencias negativas sobre las funciones cognitivas. Del mismo modo, los pacientes en tratamiento con benzodiazepinas son aquellos con peor curso de la enfermedad y con condiciones comórbidas, como mayores niveles de ansiedad. Sin embargo, los estrictos criterios de inclusión garantizaron la eutimia en todos los pacientes.

Respecto al estudio de benzodiazepinas, aunque no se controló la edad de los participantes, las escalas neuropsicológicas empleadas están baremadas por edad, por lo que las diferencias en edad halladas entre los grupos no deberían afectar a las diferencias en las funciones cognitivas observadas.

Adicionalmente, a pesar del hecho de que diferentes grupos con similares síntomas estuvieran clínicamente estabilizados, un estudio de seguimiento a largo plazo podría ofrecer más información sobre la progresión (o ausencia de evolución) de las disfunciones cognitivas y su impacto en el funcionamiento psicosocial de los pacientes de TB.

.CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

7.1. ESTUDIO DE LITIO

1- En el estudio comparativo entre litio y otros estabilizadores del humor, no se hallaron diferencias entre los tres grupos de pacientes y el grupo de sujetos sanos en variables sociodemográficas y en las siguientes funciones cognitivas: capacidad intelectual global, memoria de trabajo auditiva, razonamiento abstracto, reconocimiento de expresión facial de emociones.

2- No se hallaron diferencias entre los tres grupos de pacientes en variables clínicas de enfermedad y medicación adicional, en nivel de depresión y/o manía ni en el nivel de actividad global.

3- Sólo el grupo de pacientes en monoterapia con litio tuvo preservadas, respecto al grupo control, todas las funciones cognitivas evaluadas: memoria, velocidad de procesamiento de la información, atención, funciones ejecutivas, funciones visoespaciales y reconocimiento de expresión de emociones faciales.

4-El deterioro cognitivo asociado con la medicación estuvo presente en pacientes que no recibieron monoterapia con litio. Los dos grupos de pacientes en tratamiento con anticonvulsivantes, en monoterapia o en combinación con litio, mostraron deterioro en atención y velocidad de procesamiento de información visual. De ambos grupos, sólo el grupo de pacientes en tratamiento combinado con litio más un anticonvulsivante mostró déficit en memoria visual demorada.

5-El grupo de pacientes que mostró mayor deterioro en el funcionamiento cognitivo fue el que estaba en tratamiento con un anticonvulsivante. Sólo este grupo tuvo déficit de la memoria auditiva, tanto inmediata como demorada y de la memoria de reconocimiento, así como en memoria visual inmediata, memoria de trabajo visual y resistencia a la interferencia respecto al grupo control. También este grupo tuvo peor ajuste social.

6-Estos resultados podrían sugerir que el litio tiene sólo efectos secundarios menores en la cognición, al menos en un subgrupo de pacientes que están clínicamente estables.

7.2 ESTUDIO DE BENZODIACEPINAS

7-En nuestro estudio, el grupo de pacientes de TB que estaba en tratamiento con benzodiazepinas tenían mayor edad, mayores puntuaciones en depresión y manía, peor adaptación social, menor nivel de actividad, había más cicladores rápidos, más sujetos que estaban en tratamiento con neurolépticos y habían sufrido más episodios depresivos que el grupo de pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas.

8-En ambos grupos de pacientes, con y sin tratamiento con benzodiazepinas, la capacidad intelectual global y las funciones visuoespaciales, estuvieron preservadas.

9-Los dos grupos de pacientes, en tratamiento y sin tratamiento con benzodiazepinas, mostraron deterioro en atención y memoria de trabajo respecto al grupo control.

10-Respecto al grupo control, los pacientes en tratamiento con benzodiazepinas mostraron deterioro en la memoria visual y los pacientes que no estaban en tratamiento con benzodiazepinas mostraron deterioro en la memoria auditiva.

11-Los pacientes en tratamiento con benzodiazepinas mostraron mayor deterioro cognitivo que el grupo de pacientes sin tratamiento con benzodiazepina. Presentaron, además, deterioro en velocidad de procesamiento de la información, resistencia a la interferencia y formación de conceptos y flexibilidad cognitiva frente al grupo control.

12-La única diferencia significativa entre ambos grupos de pacientes, con menores resultados en los que estaban en tratamiento con benzodiazepinas, fue en un aspecto del funcionamiento ejecutivo: la formación de conceptos y la flexibilidad cognitiva.

13-Los pacientes que no estaban en tratamiento con benzodiazepinas mostraron déficit en el reconocimiento de expresiones faciales de emociones respecto al grupo control.

14- Según los resultados de nuestro estudio, el tratamiento prolongado con benzodiazepinas parece tener un efecto negativo en el funcionamiento cognitivo de pacientes de trastorno bipolar.

Los resultados más relevantes de nuestro estudio son, en primer lugar, que los pacientes de trastorno bipolar en monoterapia con litio tuvieron preservadas las funciones cognitivas, a diferencia de los pacientes en tratamiento con anticonvulsivantes, en monoterapia o como tratamiento coadyuvante con litio. Este resultado confirma la hipótesis inicial de un efecto menos negativo del litio sobre el funcionamiento cognitivo. En segundo lugar, los pacientes de trastorno bipolar en tratamiento prolongado con benzodiazepinas mostraron mayor déficit cognitivo que los pacientes sin tratamiento con benzodiazepinas, resultado que también apoya la hipótesis de que un uso prolongado de benzodiazepinas tiene efectos negativos sobre la cognición.

7.3 RELEVANCIA CLÍNICA

Para finalizar, queremos hacer mención sobre la importancia de realizar una evaluación neuropsicológica sistemática y amplia a los pacientes de trastorno bipolar, dado el peso que ha ido adquiriendo el funcionamiento cognitivo frente a los síntomas afectivos en la conceptualización del trastorno.

Por último, una de las principales repercusiones de los resultados de nuestro trabajo es la posibilidad de seleccionar, en el tratamiento de los pacientes bipolares, aquellos fármacos con menores efectos secundarios sobre las funciones cognitivas, lo cual repercutirá, a su vez, en un mejor funcionamiento psicosocial, dada la estrecha relación que existe entre cognición y funcionalidad. Esto también repercute en una reducción del elevado coste social y sanitario que ocasiona una enfermedad crónica, y con alta probabilidad incapacitante, como es el trastorno bipolar. Por otro lado, advertir de que el uso prolongado de las benzodiazepinas no está exento de riesgos, dada su repercusión negativa en el funcionamiento cognitivo de los pacientes, y limitar su uso al tiempo recomendado en las guías clínicas reduciría, a su vez, los costes sociales y sanitarios que ocasiona el deterioro cognitivo.

.BIBLIOGRAFIA

8. BIBLIOGRAFÍA

Ala M, Jafari J M, Nematian H, Ganjedanesh M R, Naderi A, Akbariani M, Sanatkar M, Satarian L, Fard M A, Dehpour A R. Neuroprotective Effect of Intravitreal Single-Dose Lithium Chloride after Optic Nerve Injury in Rats. *Curr Eye Res.*2020:1-10.

Almeida O.P. Does bipolar disorder have a benign course? *Int Psychogeriatr* 2016; 28(11): 1755–1757.

Altamura M., Padalino F.A., Stella E., Balzotti A., Bellomo A., Palumbo R., Di Domenico Aicola Mammarella N., Fairfield B. Facial Emotion Recognition in Bipolar Disorder and Healthy Aging. *Nerv Ment Dis* 2016; 204: 188–193.

Aly M, Ranganath Ch. New perspectives on the hippocampus and memory. *Neurosci Lett* 2018; 680:1-3.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (Text Revision)* 2000. Author, Washington, DC.

American Psychiatric Association. *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5ª Edición (DSM -5)* 2014.

Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol. Med.* 2008; 38, 771-785.

Baandrup L, Fagerlund B, Glenthøj B. 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. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2017; 267: 163-171.

Balanzá-Martínez V, Selva G, Martínez-Arán A, Prickaerts J, Salazar J, González-Pinto A, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. Neurocognition in bipolar disorders-- a closer look at comorbidities and medications. *Eur. J. Pharmacol.* 2010; 626 (1): 87–96.

Barbosa I G, Machado-Vieira R, Soares JC, Teixeira AL. The immunology of bipolar disorder. *Neuroimmunomodulation* 2014; 21(0): 117–122.

Barbosa I G, Ferreira de Almeida R F, Pessoa Rocha N, Carvalho Mol G, Chiacchio Leite F M, Bauer E, Teixeira A L. Predictors of cognitive performance in bipolar disorder: The role of educational degree and inflammatory markers. *J Psychiatr Res.* 2018; 106:31-37

Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The 'reading the mind in the eyes' test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psyc* 2001; 42: 241-51.

Baskaran A, Cha DS, Powell AM, Jalil D, McIntyre RS. Sex differences in rates of obesity in bipolar disorder: postulated mechanisms. *Bipolar Disord* 2014; 16: 83–92.

Bauer M, Kirk G F, Gavin Ch, Williford O. Determinants of functional outcome and healthcare costs in bipolar disorder: a high-intensity follow-up study. *Journal of Affective Disorders* 2001; 65 (3): 231-241.

Bauer M, Juckel G, Correll C U, Leopold K, Pfennig A. Diagnosis and treatment in the early illness phase of bipolar disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258 (5):50–54.

Bauer I E, Pasco M C, Wollenhaupt-Aguiar B, Kapczinski F, Soares J C. Inflammatory mediators of cognitive impairment in bipolar disorder. *J Psychiatr Res.*2014; 56: 18–27.

Benavent P, Álvarez P, García-Valls J M, Livianos L, Rojo L. El Inventario Chino de Polaridad: su adaptación a nuestro entorno *Actas Esp. Psiquiatr.* 2004;32 (6): 363-370.

Berk M, Dandash O, Douglas R, Cotton S M, Allott K, Fornito A, Suo C, Klauer P, Liberg B, Henry L, Macneil C, Hasty M, McGorry P, Pantelis C, Yücel M. Neuroprotection after a first episode of mania: a randomized controlled maintenance trial comparing the effects of lithium and quetiapine on grey and white matter volumen. *Transl Psychiatry* 2017; 7 (1): e1011.

Bersani G, Quartini A, Zullo D., Iannitelli A. Potential neuroprotective effect of lithium in bipolar patients evaluated by neuropsychological assessment: preliminary results. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2016; 31: 19–28.

Bilderbeck A C, Reed Z E, McMahon H C, Atkinson L Z, Price J, Geddes J R, Goodwin G M, Harmer C J. Associations between mood instability and emotional processing in a large cohort of bipolar patients. *Psychological Medicine* 2016; 46: 3151–3160.

Bilderbeck A C, Atkinson L Z, Geddes J R, Goodwin G M, Harmer C J. The effects of medication and current mood upon facial emotion recognition: findings from a large bipolar disorder cohort study. *J. Psychopharmacol.* 2017; 31(3):320-326.

Billioti S, Pariente A, Bégaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opinion on Drug Safety* 2016; 14 (5): 733-747.

Blum D, Meador K, Biton V, Fakhoury T, Shneker B, Chung S, Mills K, Hammer A, Isojärvi J. Cognitive effects of lamotrigine compared with topiramate in patients with epilepsy. *Neurology* 2006; 67 (3): 400-406.

Bo Q, Dong F, Li X, Li F, Li P Yu H., He F, Zhang G, Wang Z, Ma X, Wang Ch. A comparison of cognitive performance in bipolar disorder, major depressive disorder, unaffected first-degree relatives, and healthy controls. *Psychiat Clin Neuros* 2019; 73: 70-76.

Bobo W V. The Diagnosis and Management of Bipolar I and II Disorders: Clinical Practice Update. *Mayo Clin Proc.* 2017; nn(n):1-20.

Bobo W V, Na P J, Geske J R, McElroy S L, Frye M A, Biernacka J M. The relative influence of individual risk factors for attempted suicide in patients with bipolar I versus bipolar II disorder. *J Affect Disord* 2018; 225: 489-494.

Bodnar A, Rybakowski J K. Increased affective empathy in bipolar patients during a manic episode. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2017; 39:342–345.

Bonnín C M, Reinares M, Martínez-Arán A, Jiménez E, Sánchez-Moreno J, Solé B, Montejo L, Vieta E. Improving Functioning, Quality of Life, and Well-being in Patients With Bipolar Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019; 22(8): 467–477.

Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord* 2009; 113(1-2):1-20.

Bora E, Yücel M, Pantelis Ch. Cognitive Impairment in Affective Psychoses: A Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin* 2010; 36 (1): 112–125.

Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-Episode Bipolar Disorder: Comparison With First-Episode Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophr Bull.* 2015; 41 (5): 1095-1104.

Bora E. Developmental trajectory of cognitive impairment in bipolar disorder: Comparison with schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* 2015; 25 (2): 158-168.

Bora E, Özerdem A. Meta-analysis of longitudinal studies of cognition in bipolar disorder: comparison with healthy controls and schizophrenia. *Psychol Med.* 2017; 47(16): 2753-2766.

Bora E, Özerdem A. Social cognition in first-degree relatives of patients with bipolar disorder: A meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology* 2017; 27 (4): 293-300.

Bora E. Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2018; 229:125-134.

Bortolasci Ch C, Spolding B, Callaly E, Martin Sh, Panizzutti Br, Kidnapillai Sr, Connor T, Hasebe K, Mohebbi M, Dean O M, McGee S L, Dodd S, Gray L, Berk M, Walder K. Mechanisms Underpinning the Polypharmacy Effects of Medications in Psychiatry. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2018; 21(6): 582–591.

Bosc M, Dubini A, Polin V. Developmental and validation of social functioning scale, the Social Adaptation Self Evaluation Scale. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1997;7 (suppl.1): S57-S70.

Bourne C, Bilderbeck A, Drennan R, Atkinson L, Price J, Geddes J R, Goodwin G M. Verbal learning impairment in euthymic bipolar disorder: BD I v BD II. *J.Affect.Disord.* 2015; 182: 95-100.

Bowie C R, Best M W, Depp C, Mausbach B T, Patterson T L, Pulver A E, Philip D, Harvey P D. Cognitive and functional deficits in bipolar disorder and schizophrenia as a function of the presence and history of psychosis. *Bipolar Disord* 2018; 20(7):604-613.

Bozorg B, Tehrani-Doost M, Shahrivar Z, Fata L, Azar Mohamadzadeh A. Facial Emotion Recognition in Adolescents with Bipolar Disorder; *Iran J Psychiatry* 2014; 9(1): 20-24.

Budde M and Schulze T. Neurocognitive Correlates of the Course of Bipolar Disorder. *Harv rew psychiatry* 2014; 22 (6): 342-347.

Burdick K E, Goldberg J F, Harrow M. Neurocognitive dysfunction and psychosocial outcome in patients with bipolar I disorder at 15-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand.* 2010; 122(6): 499–506.

Burdick K E, Millett C M, Russo M, Alda M, Alliey-Rodriguez N, Anand A, Balaraman Y, Berrettini W, Bertram H, Calabrese J R, Calkin C, et al. The association between lithium use and neurocognitive performance in patients with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacol.* 2020; 0:1–7.

Calafiore D, Rossell S L, Van Rheenen T E. Cognitive Abilities in First-Degree Relatives of Individuals with Bipolar Disorder. *J.Affect.Disord.* 2018; 225:147-152.

Cardenas S A, Kassem L, Brotman M A, Leibenluft E, McMahon F J. Neurocognitive Functioning in Euthymic Patients with Bipolar Disorder and Unaffected Relatives: A Review of the Literature. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016; 69:193-215.

Cardoso T, Bauer I E, Meyer T D, Kapczinski F, Soares J C. Neuroprogression and Cognitive Functioning in Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Curr Psychiatry Rep* 2015;17 (9): 75.

Castilla-Puentes R, Sala R, Ng B, Galvez J, Camacho A. Anxiety Disorders and Rapid Cycling Data From a Cohort of 8129 Youths With Bipolar Disorder. *J. Nerv Ment Dis* 2013; 201 (12): 1060-1065.

Chen M, Fitzgerald H M, Madera J J, Tohen M. Functional outcome assessment in bipolar disorder: A systematic literature review. *Bipolar Disord* 2019; 21(3): 194–214.

Chung J K, Nakajima S, Shinagawa S, Plitman E, Chakravarty M M, Iwata Y, Caravaggio F, Pollock B, Gerretsen P, Graff-Guerrero A. Benzodiazepine Use Attenuates Cortical β -Amyloid and is Not Associated with Progressive Cognitive Decline in Nondemented Elderly Adults: A Pilot Study Using F^{18} -Florbetapir Positron Emission Tomography. *Am J Psychiatry* 2016; 24 (11): 1028-1039.

Cipriani G, Danti S, Carlesi C, Cammisuli D M, Fiorino M. Bipolar Disorder and Cognitive Dysfunction: A Complex Link. *J Nerv Ment Dis* 2017; 205 (10): 743-756.

Comes M, Rosa A, Reinares M, Torrent C, Vieta E. Functional Impairment in Older Adults With Bipolar Disorder. *J Nerv Ment Dis* 2017; 205(6):443-447.

Crowe S F, Stranks E K. The Residual Medium and Long-term Cognitive Effects of Benzodiazepine Use: An Updated Meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol* 2018; 566 33 (7):901-911.

Cullen B, Ward J, Graham, N A, Deary I J, Pell J P, Smith D J, Evans J J Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: a systematic review. *J.Affect.Disord.* 2016; 205: 165–181.

Daglas R, Allott K, Yücel M, Henry L P, Macneil C A, Hasty M K, Berk M, Cotton S M. Cognitive functioning following stabilisation from first episode mania. *Int J Bipolar Disord* 2017; 5 (1): 39.

Daroso A R, Ruocco A C, Reilly J L, Harris M, John J, Sweeney J. Facial Emotion Recognition in First-Episode Schizophrenia and Bipolar Disorder with Psychosis. *Schizophr Res*. 2014; 153(0): 32–37.

De Castro M, Rodrigues M, Leandro Malloy-Diniz L, Nicolato R, Silva F, De Souza-Duran F L, Busatto G, Corrêa H. A voxel-based morphometry study of gray matter correlates of facial emotion recognition in bipolar disorder; *Psychiatry Research* 2015; 233 (2): 158-64.

Dell’Osso B, Camuri G, Cremaschi L, Dobreá C, Buoli M, Ketter T A, Altamura A C. Lifetime presence of psychotic symptoms in bipolar disorder is associated with less favorable socio-demographic and certain clinical features. *Compr Psychiatry* 2017; 76: 169-176.

Demmo C, Lagerberg T V, Aminoff S R, Hellvin T, Kvitland L R, Simonsen C, Andreassen O A, Melle I, Ueland T. History of psychosis and previous episodes as potential explanatory factors for neurocognitive impairment in first-treatment bipolar I disorder. *Bipolar Disord*. 2016; 18(2):136-47.

Dias V V, Balanzá Martínez V, Soeiro de Souza M G, Moreno R A, Figueira M L, Machado Vieira R, Vieta E. Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 126 (5): 315-31.

Díaz Ortiz A C, Vargas Upeguá Cr, Zapata Ospina J P, Aguirre Acevedo D C, Pineda Zapata J A, López Jaramillo C A. Correlation Between Cognitive Performance and Structural Neuroanatomy in Patients with Type I Bipolar Affective Disorder Treated with and Without Lithium. *Rev Colomb Psiquiatr* 2021; S0034-7450(20)30094-9.

Diniz B S, Machado-Vieira R, Forlenza O V. Lithium and neuroprotection: translational evidence and implications for the treatment of neuropsychiatric disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9: 493–500.

Dittmann S, Hennig-Fast K, Gerber S, Seemüller F, Riedel M, Emanuel Severus W, Langosch J, Engel RR, Möller HJ, Grunze HC. Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients. *Bipolar Disord*. 2008; 10(8):877-87.

Dokkedal-Silva V, Menezes Oliveira M G, Fernandes Galduróz J C, Tufik S, Levy Andersen M. The effect of sleep medications on prospective and retrospective memory: a population-based study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2021; 104:110043.

Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000; 55 (11):1621-26.

Dubovsky S L. Mania. *Continuum (Minneap Minn)* 2015;21(3):737–755.

Edgcomb J, Trevor Shaddox T, Hellemann G, Brooks J O. High-Risk Phenotypes of Early Psychiatric Readmission in Bipolar Disorder With Comorbid Medical Illness. *Psychosom.* 2019; 60 (6): 563-575.

Fagiolini A, Coluccia A, Maina G, Forgione R N, Goracci A, Cuomo A, Young A H. Diagnosis, Epidemiology and Management of Mixed States in Bipolar Disorder. *CNS Drugs* 2015; 29:725–740.

Favre P, Pauling M, Stout J, Hozer F, Sarrazin S, Abe´ C, et al. 2019. Widespread white matter microstructural abnormalities in bipolar disorder: evidence from mega- and meta-analyses across 3033 individuals. *Neuropsychopharmacology*; 44:2285-93.

Federico A, Lugoboni F, Mantovani E, Martini A, Morbioli L, Casari R, Faccini M, Tamburin S. Detoxification Improves Multidomain Cognitive Dysfunction in High-Dose Benzodiazepine Abusers. *Front. Neurosci.*2020; 14:747.

Fernández-Abascal E G, Cabello R, Fernández-Berrocal P, Baron-Cohen S. Test-retest reliability of the ‘Reading the Mind in the Eyes’ test: a one-year follow-up study. *Molecular autism* 2013.; 4 (1): 1-6.

Ferrari A, Stocking E, Khoo J-P, Erskine H, Degenhardt L, Vos T, Whiteford H A. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disord* 2016; 18 (5): 440-50

Ferrier I N, Chowdhury R, Thompson J M, Watson S, Young A H. Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disord*. 2004; 6(4):319-22.

First, M B, Williams J B, Spitzer R L. Structured Clinical Interview for DSM- IV Axis I Disorders (SCID-I): Clinical Version 1996.

Fleming S K, Blasey C, Schatzberg AF. Neuropsychological correlates of psychotic features in major depressive disorders: a review and meta-analysis. *J. Psychiatr. Res.* 2004; 38: 27-35.

Forlenza O V, Radanovic M, Leda L, Talib L L, Gattaz W F. Clinical and biological effects of long-term lithium treatment in older adults with amnesic mild cognitive impairment: randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2019; 215 (5): 1-7.

Forsberg L, Adler M, Römer I, Ljungdahl M, Navér L, Gustafsson LL, Berglund G, Chotigasatien A, Hammar U, Böhm B, Wide K. Maternal mood disorders and lithium exposure in utero were not associated with poor cognitive development during childhood. *Acta Paediatrica* 2018; 107 (8): 1379-1388.

Forty L, Jones L, Jones I, Smith DJ, Caesar S, Fraser C, Gordon-Smith K, Hyde S, Craddock N. Polarity at illness onset in bipolar I disorder and clinical course of illness. *Bipolar Disord* 2009; 11: 82–88.

Forty L, Ulanova A, Jones L, Jones I, Gordon-Smith K, Fraser C, Farmer A, McGuffin P, Lewis C M, Hosang G M, Rivera M, Craddock N. Comorbid medical illness in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2014; 205(06): 465–472.

Fountoulakis KN. *Bipolar Disorder. An Evidence-Based Guide To Manic Depression.* Springer Heidelberg New York Dordrecht London 2015.

Frey B N, Dias R S. Sex hormones and biomarkers of neuroprotection and neurodegeneration: implications for female reproductive events in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2014; 16: 48–57.

García-Blanco A, Salmerón L, Perea M, Livianos L. Attentional biases toward emotional images in the different episodes of bipolar disorder: An eye-tracking study. *Psychiatry Research* 2014; 215: 628-33.

García-Blanco A, Salmerón L, Perea M. Attentional capture by emotional scenes across episodes in bipolar disorder: Evidence from a free-viewing task. *Biol. Psychol.* 2015; 108, 36–42.

García-Blanco A, Salmerón L, Perea M. Inhibitory control for emotional and neutral scenes in competition: An eye-tracking study in bipolar disorder. *Biol Psychol.* 2017; 127: 82-88.

Geoffroy P A, Etain B, Scott J, Henry Ch, Jamain S, Leboyer M, Bellivier F. Reconsideration of bipolar disorder as a developmental disorder: Importance of the time of onset. *J Physiol* 2013; 107: 278-285.

Ghayda A, Shehata Gh, Bateh A A, Hamed Sh A, Rageh T A, Yaser B Elsorogy Y B. Neuropsychological effects of antiepileptic drugs (carbamazepine versus valproate) in adult males with epilepsy. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2009; 5: 527–533.

Gildengers A G, Butters M A, Aizenstein H J, Marron M M, Emanuel J, Anderson S J, Weissfeld L A, Becker J T, Lopez O L, Mulsant B H, Reynolds Ch F. Longer lithium exposure is associated with better white matter integrity in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2015; 17(3): 248–256.

Gitlin M J, Miklowitz D J. The difficult lives of individuals with bipolar disorder: A review of functional outcomes and their implications for treatment. *J Affect Disord.* 2017; 209: 147–154

Goldberg J F, Chengappa K N R. Identifying and treating cognitive impairment in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2009; 11 (2): 123-37.

Golden C J. Stroop colour and word test. A Manual for Clinical and Experimental Users. Stoelting Wood Dale IL 1978.

Goswami U, Sharma A, Varma A, Guljarani C, Ferrier IN, Young AH, Gallegher P, Thompson JM, Moore PB. The neurocognitive performance of drug-free and medicated euthymic bipolar patients do not differ. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 120: 456-63.

Gottesman I I, Gould T D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160(4):636-45.

Gregory E, Torres I J, Ge R, Blumberger D M, Downar J H, Daskalakis Z J, Lam R W, I Vila-Rodriguez F. Predictors of cognitive impairment in treatment-resistant depression. *J. Affect. Disord.* 2020; 274: 593-601.

Grover S, Chakrabarti S, Sahoo S. Prevalence and clinical correlates of residual symptoms in remitted patients with bipolar disorder: An exploratory study.

Indian J Psychiatry 2020; 62(3): 295–305.

Grunze H. The Clinical Side of Bipolar Disorders. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44 (1): S43-S48.

Guy W. Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) Assessment Manual. Rockeville, National Institute Mental Health 1976.

Hamdani N, Daban-Huard C, Lajnef M, Gadel R, Le Corvoisie P., Delavest M, Carde S, Lépine J P, Jamain S, Houenou J, Galeh B, Richard J R, Aoki M, Charron D, Krishnamoorthy R, Yolken R, Dickerson F, Tamouza R, Leboyer M. Cognitive deterioration among bipolar disorder patients infected by *Toxoplasma gondii* is correlated to interleukin 6 levels. *J. Affect. Disord.* 2015; 179:161–166.

Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosur PS* 1960; 23(1): 56-62.

Hartigan G P. The use of lithium salts in affective disorders. *Br J Psychiatry* 1963; 109: 810-814.

Haskey C, Galbally M. Mood stabilizers in pregnancy and child developmental outcomes: A systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 2017.;51(11):1087-1097.

He H, Hu Ch, Ren Zh, Baj L, Gao F Lyu J. Trends in the incidence and DALYs of bipolar disorder at global, regional, and national levels: Results from the global burden of Disease Study 2017. *J. Psychiatr. Res* 2020; 125: 96-105.

Heaton R K. *The Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources 1981.

Henin A, Mick E, Biederman J, Fried R, Hirshfeld-Becker DR, Micco JA, Miller KG, Rycyna CC, Wozniak J. Is psychopharmacologic treatment associated with neuropsychological deficits in bipolar youth? *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1178-85.

Hibar D P, Westlye L T, Doan N T, Jahanshad N, Cheung J W, Ching C R, et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry* 2018; 23:932-42.

Hinrichs K H, Easter R E, Angers K, Pester B, Lai Z, Marshall D F, Kamali M, McInnis M, Langenecker S A, Kelly A Ryan K A. Influence of Cognitive Reserve on Neuropsychological Functioning in Bipolar Disorder: Findings from a Five-Year Longitudinal Study. *Bipolar Disord* 2017; 9(1):50-59.

Holmes M K, Erickson K, Luckenbaugh D A, Drevets W C, Bain E E, Cannon D M, Snow J, Sahakian B J, Manji H K, Zarate C A. A comparison of cognitive functioning in medicated and unmedicated subjects with bipolar depression. *Bipolar Disord*. 2008; 10: 806-15.

Hozer F, Houenou J. Can neuroimaging disentangle bipolar disorder? *Journal of Affective Disorders* 2016; 195:199-214.

Hsiao Y L, Wu Y S, Wu J Y, Hsu M H, Chen H C, Lee S Y, Lee IH, Yeh T L, Yang Y K, Ko H C, Lu R B. Neuropsychological functions in patients with bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord* 2009; 11(5):547-54.

Huxley N, Baldessarini R J. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord*. 2007; 9: 183–196.

Jabben N, Arts B, Krabbendam L, van Os J. Investigating the association between neurocognition and psychosis in bipolar disorder: further evidence for the overlap with schizophrenia. *Bipolar Disord* 2009; 11: 166–177.

Jiménez E, Solé B, Arias B, Mitjans M, Varo C, Reinares M, Bonnín C M, Ruíz V, Saiz P A, García-Portilla M P, Burón P, Bobes J, Amann B L, Anabel Martínez-Arán A, Torrent C, Vieta E, Benabarre A. Impact of childhood trauma on cognitive profile in bipolar disorder. *Bipolar disord* 2017; 19 (5): 363-374.

Jiménez-López E, Aparicio A I, Sánchez-Morla E M, Rodríguez-Jimenez R, Vieta E, Santos J L. Neurocognition in patients with psychotic and nonpsychotic bipolar I disorder. A comparative study with individuals with schizophrenia. *J. Affect. Disord.* 2017; 222:169-176.

Jiménez E, Solé B, Arias B, Mitjans M, Varo C, Reinares M, Bonnín C M, Salagre E, Ruíz V, Torres I, Tomioka Y, Sáiz P A, García- Portilla M P, Burón P, Bobes J, Martínez-Arán A, Torrent C, Vieta E, Benabarre A. Characterizing decision-making and reward processing in bipolar disorder: A cluster analysis. *Eur Neuropsychopharm* 2018; 28: 863-874.

Johnson B, Streltzer J. Risks Associated with Long-Term Benzodiazepine Use. *American Academy of Family Physicians* 201; 88 (4): 225-226.

Kapczinski N S, Mwangi B, Cassidy R M, Librenza Garcia D L, Bermudez MB, Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Cavalcante Passos I. Neuroprogression and illness trajectories in bipolar disorder. *Expert Rev. Neurother* 2017; 3: 1-9.

Kato T. Current understanding of bipolar disorder: Toward integration of biological basis and treatment strategies. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2019; 73: 526-540.

Kaye N S, Graham J, Roberts J, Thomson T, Nanry K. Effect of open-label lamotrigine as monotherapy and adjunctive therapy on the self-assessed cognitive function scores of patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27(4): 387-91.

Kitanaka N, Hal F S, Uhl G R, Kitanaka J, Lithium Pharmacology and a Potential Role of Lithium on Methamphetamine Abuse and Dependence. *Curr Drug Res Rev.* 2019; 11: 85-91.

Korgaonkar M S, Erlinger M, Breukelaar I A, Boyce P, Hazell P, Antees C, et al. Amygdala activation and connectivity to emotional processing distinguishes asymptomatic patients with bipolar disorders and unipolar depression. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2019. 4:361-70.

Krabbendam L, Arts B, van Os J, Aleman A. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *Schizophr Res.* 2005; 80(2-3):137-49.

Kravariti E, Reichenberg A, Morgan K, Dazzan P, Morgan C, Zanelli JW, Lappin JM, Doody GA, Harrison G, Jones PB, Murray RM, Fearon P. Selective deficits in semantic verbal fluency in patients with a first affective episode with psychotic symptoms and a positive history of mania. *Bipolar Disord.* 2009; 11 (3): 323–329.

Lawlor-Savage L, Sponheim S R, Goghari VM. Impaired recognition of happy facial expressions in bipolar disorder; *Acta Neuropsychiatr.* 2014.; 26(4): 253-259.

Leboyer M, Kupfer D. Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention. *J Clin Psychiatry* 2010; 71 (12): 1689-1695.

Lee R S, Hermens D F, Scott J, Redoblado-Hodge M A, Naismith S L, Lagopoulos J, Griffiths K R, Porter M A, Hickie I B. A meta-analysis of neuropsychological functioning in first-episode bipolar disorders. *J Psychiatr Res* 2014; 57C: 1–11.

Lin Y, Lin Y, Li X, Lao G, Jiang Z, Ye B, Lin W, Liu Y, Cao L. Monotherapy with lithium or valproate or respectively combination therapy with quetiapine have similar effect on cognitive functions in Chinese euthymic patients with bipolar disorder: a cross-sectional survey. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33(6):817-9.

Liu J, Blond BN, van Dyck LI, Spencer L, Wang F, Blumberg HP. Trait and state corticostriatal dysfunction in bipolar disorder during emotional face processing. *Bipolar Disord* 2012; 14(4):432-41.

Liu M, Qian T, Zhou W, Tao X, San Sh, Zhao L. Beneficial effects of low-dose lithium on cognitive ability and pathological alteration of Alzheimer's disease transgenic mice model. *Neuroreport* 2020; 31 (13): 943-951.

Liu L, Jia L, Jian P, Zhou Y, Zhou J, Wu F, Tang Y. The Effects of Benzodiazepine Use and Abuse on Cognition in the Elders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. *Front Psychiatry* 2020; 11: 00755.

Livianos L.,Pino A.,Sierra P. Gráfico del Estado de Ánimo para Pacientes Bipolares. Emisa, Madrid, p.10. 2003.

López-Jaramillo C, Vargas Cr, Díaz-Zuluaga A M, Palacio J D, Castrillón G, Bearden C, Vieta E. Increased hippocampal, thalamus and amygdala volume in long-term lithium-treated bipolar I disorder patients compared with unmedicated patients and healthy subjects. *Bipolar Disord* 2017;19(1):41-49.

Lundberg M, Millischer V, Backlund L, Martinsson L, Stenvinkel P, Sellgran C M, Lavebratt C, Schalling M. Lithium and the Interplay Between Telomeres and Mitochondria in Bipolar Disorder. *Front. Psychiatry* 2020; vol. 11.

Makaron L, Moran C A, Namjoshi O, Rallapalli S, Cook J M, Rowlett J K. Cognition-Impairing Effects of Benzodiazepine-Type Drugs: Role of GABA_A Receptor Subtypes in an Executive Function Task in Rhesus Monkeys. *Pharmacol Biochem Behav* 2013; 104: 62-68.

Malhi G S, Outhred T, Das P Morris G, Hamilton A, Mannie Z. Modeling suicide in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2018; 20 (4): 334-348.

Manji H K, Drevets W C, Charney D S. The cellular neurobiology of depression. *Nat.Med.* 2001; 7(5), 541-547.

Mann-Wrobel M C, Carreño J T, Dickinson D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disord* 2011; 13: 334–342.

Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea J M, Comes M, Salamero M. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161(2):262-70.

Martino D J, Samamé C, Strejilevich S A. Stability of facial emotion recognition performance in bipolar disorder. *PsychiatryResearch* 2016; 243: 182–184.

McIntyre R S, Calabrese J R. Bipolar depression: the clinical characteristics and unmet needs of a complex disorder. *Curr Med Res Opin* 2019;35(11):1993-2005.

Merikangas A K, Cui L, Calkins M E, Moore T M, Gur R C, Gur R E, Kathleen R, Merikangas K R. Neurocognitive Performance as an Endophenotype for Mood Disorder Subgroups. *J Affect Disord*. 2017; 215: 163–171.

Meyers J E, Meyers K R. *Rey Complex Figure Test and Recognition Trial*. Odessa: Psychological Assessment Resources, Inc 1995.

Miller J N, Black D W. Bipolar Disorder and Suicide: a Review. *Curr. Psychiatry Rep*. 2020; 22:6.

Miller Sh, Dell’Osso B, Ketter T A. The prevalence and burden of bipolar depression. *J Affect Disord*. 2014; 169 (1): 3-11.

Miskowiak K W, Burdick K E, Martinez-Aran A, Bonnin C M, Bowie C R, Carvalho A F, Gallagher P, Lafer B, C López-Jaramillo C, Sumiyoshi T, McIntyre R S, Schaffer A, Porter R J, Purdon S, Torres I J, Yatham L N, Young A H, LV Kessing L V, E Vieta E. Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force recommendations for clinicians. *Bipolar Disord*. 2018; 20 (3): 184-194.

Mitchell P B, Malhi G S. Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. *Bipolar Disord*. 2004; 6: 530–539.

Mora E, Portella M J, Piñol-Ripoll G, López R, Cuadras D, Forcada I, Teres M, Vieta E, Mur M. High BDNF serum levels are associated to good cognitive functioning in bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2019; 60: 97-107.

Moya-Albiol, L. La empatía. 2019. Plataforma Actual.

Muralidharana K, Kozicky J M, Bückerb J, Silveira L E, Torres I J, Yatham L N. Are cognitive deficits similar in remitted early bipolar I disorder patients treated with lithium or valproate? Data from the STOP-EM study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25(2):223-3.

Nader D, Gowing L. Is Long-Term Benzodiazepine Use a Risk Factor for Cognitive Decline? Results of a Systematic Review. *J Addict* 2020 :1569456.

Nafti M, Sirois C, Kröger E, Carmichael P-H, Laurin D. Is Benzodiazepine Use Associated With the Risk of Dementia and Cognitive Impairment–Not Dementia in Older Persons? The Canadian Study of Health and Aging. *Ann. Pharmacother*. 2020; 54 (3): 219-225.

Nenadic I, Langbein K, Dietzek M, Forberg A, Smesny S, Sauer H. Cognitive function in euthymic bipolar disorder (BP I) patients with a history of psychotic symptoms vs. Schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2015; 230(1):65-9

O'Donnell L A, Deldin P J, Pester B, McInnis M G, Langenecker S A, Ryan KA. Cognitive flexibility: A trait of bipolar disorder that worsens with length of illness. *J Clin Exp Neuropsychol* 2017; 39(10):979-987.

Ohtani T , Nishimura Y, Takahashi K, Ikeda-Sugita R, Okada N, Okazaki Y. Association between longitudinal changes in prefrontal hemodynamic responses and social adaptation in patients with bipolar disorder and major depressive disorder. *J Affect Disord* 2015; 176:78-86.

Osler M, Jørgensen M B. Associations of Benzodiazepines, Z-Drugs, and Other Anxiolytics With Subsequent Dementia in Patients With Affective Disorders: A Nationwide Cohort and Nested Case-Control Study. *Am. J. Psychiatry* 2020; 177(6): 497-505.

Özerdem A, Rasgon N. Women with bipolar disorder: a lifetime challenge from diagnosis to treatment. *Bipolar Disord.* 2014; 16: 1–4.

Pålsson E, Figueras C, Johansson A G M, Ekman C J, Hultman B, Östlind J, Landén M. Neurocognitive function in bipolar disorder: a comparison between bipolar I and II disorder and matched controls. *BMC Psychiatry* 2013; 13:165.

Pan Y, Short J L, Newman S A, Choy K H C, Tiwari D, Yap C, Senyschyn D, Banks W A, Nicolazzo J A. Cognitive benefits of lithium chloride in APP/PS1 mice are associated with enhanced brain clearance of β -amyloid. *Brain Behav Immun* 2018; 70:36-47.

Parker G. Diagnosing bipolar II disorder: some personal perspectives. *Australas Psychiatry* 2015; 23(2): 112–115.

Paterson A, Parker G. Lithium and cognition in those with bipolar disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2017; 32 (2): 57-62.

Perlman S B, Fournier J C, Bebko G, Bertocci M A, Hinze A K, Bonar L, Almeida J R, Versace A, Schirda C, Travis M, Gill M K, Demeter Ch, Diwadkar V A, Sunshine J L, Holland S K, Kowatch R A, Birmaher B, Axelson D, Horwitz S M, Arnold L E, Fristad M A, Youngstrom E A, Findling R L, Phillips M L. Emotional Face Processing in Pediatric Bipolar Disorder: Evidence for Functional Impairments in the Fusiform Gyrus. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013, 52(12): 1314-1325.

Peters A T, Anna Van Meter A, Pruitt P J, Briceño E M, Ryan K A, Hagan M, Weldon A L, Kassel M T, Vederman A, Zubieta J K, McClinnis M, Weisenbach SL, Langenecker SA. Acute cortisol reactivity attenuates engagement of fronto-parietal and striatal regions during emotion processing in negative mood disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 73: 67–78.

Petresco D, Márcio D, Soeiro-de-Souza G, Moreno R A, Soares Bio D. Facial emotion recognition and its correlation with executive functions in bipolar I patients and healthy controls. *J. Affect. Disord.* 2014; 152-154: 288–294.

Pfennig A, Alda M, Young T, McQueen G, Rybakowski J, Suwalska A, Simhandl C, Knight B, Hajek T, O'Donovan C, Wittekind D, vonQuillfeld S, Ploch J, Sauer C, Bauer M P. Prophylactic lithium treatment and cognitive performance in patients with a long history of bipolar illness: no simple answers in complex disease- treatment interplay. *Int.J.Bipolar Disord.* 2014; 2:1.

Phillips M L. The neural basis of mood dysregulation in bipolar disorder. *Cogn. Neuropsychiatry* 2006; 11(3): 233-49.

Picton J D, Marino A B, Nealy K L. Benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly. *Am J Health-Syst Pharm* 2018; 75: 6-12.

Pigoni A, Mandolini G M, Delvecchio G, Bressi C, Soares J C, Brambilla P. A focus on valproate and cognitive deficits in Bipolar Disorders: A minireview Special Section on “Translational and Neuroscience Studies in Affective Disorders” Section Editor, Maria Nobile MD, PhD *J Affect Disord.* 2020; 261:277-281.

Post R. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: Clinical and theoretical implications. *J Psychiat Res* 2007; 41(12): 979-90.

Priebe G A, Kanzawa M M. Reducing the progression of Alzheimer's disease in Down syndrome patients with micro-dose lithium. *Med. Hypotheses* 2020; 137.

Pu S, Noda T, Setoyama S, Nakagome K. Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in patients with non-psychotic major depressive disorder: clinical implications. *Psychol Med* 2018.; 48 (16): 1-13

Quraishi S, Walshe M, McDonald C, Schulze K, Kravariti E, Bramon E, Morris RG, Murray RM, Toulopoulou T. Memory functioning in familial bipolar I disorder patients and their relatives. *Bipolar Disord.* 2009; 11: 209–214.

Reitan R M. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills* 1958; 8: 271–76.

Robertson O D, Coronado N G, Sethi R, Berk M, Dodd S. Putative neuroprotective pharmacotherapies to target the staged progression of mental illness. *Early Interv Psychiatry* 2019; 13 (5): 1032-1049.

Robinson L J, Thompson JM, Gallagher P et al. A metaanalysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006; 93:105–115.

Robinson L J, Ferrier I N. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord* 2006; 8: 103–116.

Robinson L J, Gray J M, Burt M, Ferrier N, Gallagher P. Processing of Facial Emotion in Bipolar Depression and Euthymia. *J Int Neuropsychol Soc.* 2015; 21: 709–721.

Rognoni T, Casals-Coll M, Sánchez-Benavides G, Quintana M, Manero R.M. Calvo L, Palomo R, Aranciva F, Tamayo F, Peña-Casanova J. Estudios normativos españoles en población adulta joven (proyecto NEURONORMA jóvenes): normas para las pruebas *Stroop Color-Word Interference Test* y *Tower of London-Drexel University* Spanish normative studies in young adults (*NEURONORMA* young adults project): norms for Stroop Color-Word Interference and Tower of London-Drexel University tests. *Neurología* 2013; 28 (2): 73-80.

Ros Cucurull E, Palma Álvarez R F, García Raboso E, Cardona Rubira C, Jacas C, Grau López L, Robles Martínez M, Daigre C, Ros Montalbán S, Casas M, Ramos Auroga J A, Roncero C. Benzodiazepine Use Disorder and Cognitive Impairment in Older Patients: A Six-Month-Follow-Up Study in an Outpatient Unit in Barcelona. *J Stud Alcohol Drugs* 2018; 844-852.

Roux P, Raust A, Cannavo A S, Aubin V, Aouizerate B, Azorin J M, Bellivier F, Belzeaux R, Bougerol T, Cussac I, Courtet P, Etain B, Gard S, Job S, Kahn J P, Leboyer M, Olié E. Cognitive profiles in euthymic patients with bipolar disorders: results from the FACE-BD Cohort. *Bipolar Disord* 2017; 19(2):146-153.

Roux P, Raust A, Cannavo A S, Aubin V, Aouizerate B, Azorin J M, Bellivier F, Belzeaux R, Bougerol T, Cussac I. Associations between residual depressive symptoms, cognition, and functioning in patients with euthymic bipolar disorder: results from the FACE-BD cohort. *Br. J. Psychiatry* 2017; 211 (6): 381-387.

Russo M, Mahon K, Shanahan M, Solon C, Ramjas E, Turpin J, Burdick K E. The association between childhood trauma and facial emotion recognition in adults with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2015; 229(3): 771–776.

Russo M, Van Rheenen T E, Shanahan M, Mahon K, Perez-Rodriguez M M, Cuesta-Diaz A, Larsen E, Malhotra A K, Burdick K E. Neurocognitive subtypes in patients with bipolar disorder and their unaffected siblings *Psychol Med.* 2017; 47(16): 2892–2905.

Rybakowski J K, Permoda-Osip A, Borkowska A. Response to prophylactic lithium in bipolar disorder may be associated with a preservation of executive cognitive functions. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009; 19(11): 791-95.

Rybakowski J K. Challenging the Negative Perception of Lithium and Optimizing Its Long-Term Administration. *Front Mol Neurosci* 2018; 11:349.

Rybakowski J K, Suwalska A, Hajek T. Clinical Perspectives of Lithium's Neuroprotective Effect. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51(5):194-199.

Samalin L, de Chazeron I, Vieta E, Bellivier F, Llorca P-M. Residual symptoms and specific functional impairments in euthymic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2016; 18: 164–173.

Samamé C. Social cognition throughout the three phases of bipolar disorder: A state-of-the-art overview. *Psychiatry Res* 2013; 210 (3)1275-86.

Samamé C, Martino DJ, Strejilevich S A. Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: A meta-analytic study. *J Affect Disord* 2014; 164:130–138.

Samamé C, Martino D J, Strejilevich S A. An individual task meta-analysis of social cognition in euthymic bipolar disorders. *J Affect Disord* 2015; 173: 146–153.

Sanches M, Bauer I E, Galvez J F, Zunta-Soares G B, Soares J C. The Management of Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Current Status and Perspectives. *Am. J. Ther* 2015; 22: 477-486.

Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Vieta E. Treatment of Functional Impairment in Patients with Bipolar Disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2017; 19 (1):3.

Savitz J, van der Merwe L, Stein D J, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological status of bipolar I disorder: impact of psychosis. *Br J Psychiatry* 2009; 194(3):243-51.

Scaini G, Valvassori S S, Diaz A P, Lima C N, Benevenuto D, Fries G R, Quevedo J. Neurobiology of bipolar disorders: a review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings. *Braz J Psychiatry* 2020; 42(5):536-551.

Schenkel L S, Passarotti A M, Sweeney J A, Pavuluri M N. Negative Emotion Impairs Working Memory in Pediatric Patients with Bipolar Disorder Type I; *Psychol Med*. 2012; 42(12): 2567–2577.

Sharma A N, Barron E, Le Couteur J, Andrew Close A, Steven Rushton S, Grunze H, Kelly T, Ferrier I N, Le Couteur A S. Facial emotion labeling in unaffected offspring of adults with Bipolar I Disorder. *Journal of Affective Disorders* 2017; 208: 198-204.

Shash D, Kurth T, Bertrand M, Dufouil C, Barberger-Gateau P, Berr C, Ritchie C, Dartigues J F, Bégaud B, Alépérovitch A, Tzourio C. Benzodiazepine, psychotropic medication, and dementia: A population-based cohort study. *Alzheimers Dement* 2016; 12: 604-613.

Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes AB, Engh JA, Hansen CF, Jonsdottir H, Ringen PA, Opjordsmoen S, Friis S, Andreassen OA. Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar Disord*. 2008; 10(2):245– 255.

Solé B, Jimenez E, Torrent C, Bonnin C, Torres I, Reinares M, Priego A, Salamero M, Colom F, Varo C, Vieta E, Martínez-Aran A. Cognitive variability in bipolar II disorder: who is cognitively impaired and who is preserved. *Bipolar Disord*. 2016; 18: 288–299.

Solé B, Garriga M, Valentí M, Vieta E. Mixed features in bipolar disorder. *CNS Spectrums* 2017;1-7.

Solé B, Bonnín CM, Jiménez E, Torrent C, Torres I, Varo C, Valls E, Montejo L, Gómez-Ocaña C, Tomioka Y, Vieta E, Martínez-Aran A, Reinares M. Heterogeneity of functional outcomes in patients with bipolar disorder: a cluster-analytic approach. 2018. *Acta Psychiatr Scand* 2017; 137 (6): 516-527.

Soni A, Singh P, Shah R, Bagotia S. Impact of Cognition and Clinical Factors on Functional Outcome in Patients with Bipolar Disorder. *East Asian Arch Psychiatry* 2017; 27: 26-34.

Sparding T, Silandé K, Pålsson E, Östlinda J, Ekman C J, Sellgren C M, Joasa E, Hansen S, Landén M. Classification of cognitive performance in bipolar disorder. *Cogn Neuropsychiatry* 2017; 22 (5): 407-421.

Spitzer R L, Endicott J, Robins E. Research Diagnostic Criteria: Rationale and reliability. *Arch. Gen. Psychiatry* 1975; 35: 773-782.

Sumiyoshi T, Toyomaki A, Kawano N, Kitajima T, Kusumi I, Ozaki N, Iwata N, Sueyoshi K, Nakagome K. Verbal Memory impairment in patients with subsyndromal Bipolar Disorder. *Front. Psychiatry* 2017; 8: 168.

Sun Y R, Herrmann N, Scott C J M, Black S E, Khan M M, Lanctôt K L. Global grey matter volume in adult bipolar patients with and without lithium treatment: A meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2018; 225: 599-606.

Szmulewicz A G, Valerio M P, Lomastro J, Smith J M, Chiappe V, Martino D J, Igoa A. Neurocognitive functioning in first-episode Bipolar Disorder: Relationship with functional status. *J. Affect. Disord.* 2018; 228: 97–100.

Thompson J M, Gallagher P, Hughes J H, Watson S, Gray J M, Ferrier I N, Young A H. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br. J. Psychiatry* 2005; 186: 32-40.

Thompson J M, Gray J M, Hughes J H, Watson S, Young A H, Ferrier I N. Impaired working memory monitoring in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord.* 2007; 9 (5): 478–489.

Thonse U, Behere R V, Praharaj S K, Venkata PS., Sharma N. Facial emotion recognition, socio-occupational functioning and expressed emotions in schizophrenia versus bipolar disorder". *Psychiatry Research* 2018; 264:354-360.

Tondo L, Vazquez G H, Pinna M, Vaccotto P A, Baldessarini R J. Characteristics of depressive and bipolar disorder patients with mixed features. *Acta Psychiatr Scand* 2018; 138 (3): 243–252.

Torres I J, Boudreau V G, Yatham L N. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 2007; 43, 17-27.

Torres J, Qian H, Basivireddy J, Chakrabarty Ch, Wong H, Lam R W, Yatham L N. Three-year longitudinal cognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder; *Acta Psychiatr Scand* 2020;141(2):98-109.

Toyoshima K, Kako Y, Toyomaki A, Shimizu Y, Tanaka T, Nakagawa S, Inoue T, Martinez-Aran A, Vieta E, Kusumi I. Associations between cognitive impairment and quality of life in euthymic bipolar patients. *Psychiatry Res.* 2019; 271: 510-515.

Tsitsipa E, Fountoulakis K N. The neurocognitive functioning in bipolar disorder: a systematic review of data. *Ann Gen Psychiatry* 2015; 14:42.

Turecki G. The molecular bases of the suicidal brain. *Nat Rev Neurosci* 2014; 15(12): 802–816.

Van Rheenen T E, Rossell S L. Let's Face It: Facial Emotion Processing Is Impaired in Bipolar Disorder. *J Int Neuropsychol Soc.* 2014; 20: 200-208.

Van Rheenen T E, Rossell S L. Facial Emotion Recognition Impairments in Bipolar Disorder. A Cognitive Problem? *J Int Neuropsychol Soc.* 2016; 22: 583-585.

Van Rheene_T E, Lewandowski K E , Bauer I E , Kapczinski F , Miskowiak K , Burdick K E , Balanzá-Martínez V. Current understandings of the trajectory and emerging correlates of cognitive impairment in bipolar disorder: An overview of evidence. *Bipolar Disord.* 2020; 22 (1): 13-17.

Vierck E, Porter R, Joyce P R. Facial recognition deficits as a potential endophenotype in bipolar disorder; *Psychiatry Res.* 2015; 230: 102–107.

Vöhringer P A, Perlis R H. Discriminating Between Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2016; 39(1):1-10.

Wechsler D. Wechsler Memory Scale (3rd edn.). San Antonio, TX: Psychological Corporation 1997.

Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale-III. Technical Manual (Spanish Version). Madrid: TEA Ediciones 2001.

Wegbreit E, Weissman A B, Cushman G K, Puzia M E, Kim K E, Leibenluft E, Dickstein D P. Facial emotion recognition in childhood-onset bipolar I disorder: an evaluation of developmental differences between youths and adults; *Bipolar Disord.* 2015; 17(5): 471–485.

Whitney J, Howe M, Shoemaker V, Li Sh, Sanders E M, Dijamco Ch, Acquayeb T, Phillips J, Singh M, Chang K. Socio-emotional Processing and Functioning of Youth at High Risk for Bipolar Disorder. *J Affect Disord.* 2013.; 148(1): 112–117.

Wing J K, Babor T, Brugha T, Burke J, Cooper J E, Giel R, Jablenski A, Regier D, Sartorius N. SCAN. Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(6):589-93.

Wingård L, Taipale H, Reutfors J, Westerlun A, Bodén R, Tiihonen J, Tanskanen A, Andersen M. Initiation and long-term use of benzodiazepines and Z-drugs in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018; 20 (7): 634-646.

Wingo A P, Harvey P D, Baldessarini R J. Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications. *Bipolar Disord*. 2009; 11: 113-125.

Wingo A P, Wingo T S, Harvey P D, Baldessarini R J. Effects of lithium on Cognitive Performance: A meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1588-97.

Xiao F, Caciagli L, Wandschneider B, Sander J W, Sidhu M, Winston G, Burdett J, Trimmel K, Hill A, Vollmar C, Vos S B, Ourselin S, Thompson P J, Zhou D, Duncan J S, Koepp M J. Effects of Carbamazepine and Lamotrigine on Functional Magnetic Resonance Imaging Cognitive Networks. *Epilepsia* 2018; 59:1362-1371.

Xiaofei Zh, Xiongchao Ch, Jianshan Ch, Bin Zh, Qiuxia W, Wenhao D, Xuan L, Yin L, Chanjuan Y, Liping C. Association of subthreshold manic symptoms and cognitive impairments in euthymic patients with bipolar disorder I. *J Psychiatr Res* 2019; 278: 303-308.

Xu N, Huggon B, Saunders K E A. Cognitive Impairment in Patients with Bipolar Disorder: Impact of Pharmacological Treatment. *CNS Drugs* 2020; 34(1):29-46.

Young R C, Biggs J T, Ziegler V E, Meyer D A. A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *Brit J Psychiat* 1978; 133: 429-35.

Zhang Y, Zhou X-h, Meranus D H, Wang L, Kukull W A. Benzodiazepine use and cognitive decline in elderly with normal cognition. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016; 30(2): 113–117.

Zhang B, Wang Ch, Guorong M, Fan H, Wang J, Wang W 2018. Cerebral processing of facial emotions in bipolar I and II disorders: An event related potential study. *J Affect Disord*. 2016; 236: 37-44.

Zhou F-Ch, Wang Y-Y, Zheng W, Ungvari G S, Ng Ch H, Yuan Zh, Xiang Y-T. Prospective Memory in Bipolar Disorder: A Metaanalysis. *Psychiatry Res* 2018; 259:184-190

.ANEXOS

D. José Vte. Castell Ripoll, Presidente de la Comisión de Investigación del Hospital Universitario La Fe de Valencia,

INFORMA:

Que el Proyecto de Investigación titulado: "Efecto de la monoterapia con litio en el funcionamiento neuropsicológico de los pacientes con trastorno bipolar" que presenta el/la Dr./Dra. **Lorenzo Livianos Aldana** de la Psiquiatría y Psicología del Hospital La Fe de Valencia, contiene elementos objetivos suficientes en cuanto a la Hipótesis, Planteamientos y Plan de Trabajo que, a juicio de esta Comisión, permiten pronunciarse **positivamente** en cuanto a su viabilidad.

P.O.

Valencia a 17 de Octubre de 2011.

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Serafín Rodríguez Capellán, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Fe,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha 03 de Octubre de 2011, el Proyecto de Investigación titulado "EFECTOS DE LA MONOTERAPIA CON LITIO EN EL FUNCIONAMIENTO NEUROPSICOLÓGICO DE LOS PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR", con nº de registro 2011/0279 y se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia este Comité acuerda emitir **informe favorable** de dicho Proyecto de Investigación que será realizado en el Hospital Universitario la Fe por el/la **Dr. / Dra. Lorenzo Livianos Aldano** del servicio de **Psiquiatría y Psicología** como Investigador Principal.

Miembros del CEIC:

Presidente:

Dr. Joaquín Montalar Salcedo. (Jefe de Servicio-Oncología Médica)

Vicepresidente - Farmacólogo Clínico:

Dr. Salvador Aliño Pellicer. (Catedrático Farmacólogo Clínico)

Secretario- Licenciado en Derecho:

D. Serafín Rodríguez Capellán. (Asesor jurídico)

Miembros:

Dr. Melchor Hoyos García. (Gerente del Departamento de salud nº 7-La Fe)
Dra. Adela Cañete Nieto. (Oncología Pediátrica)
Dr. Vicente Martínez Molina. (Ginecología)
Dr. Pablo Miranda Lloret. (Neurocirugía)
Dr. Marino Blanes Juliá. (Unidad de Enfermedades Infecciosas)
Dr. Jorge Pallarés Delgado de Molina. (Jefe de Sección-Anestesia y Reanimación)
Dr. Antonio Salvador Sanz. (Jefe de Servicio-Cardiología)
Dra. Sara Brugger Frigols. (Radiodiagnóstico)
Dr. Juan José Vilchez Padilla. (Jefe de Servicio-Neurología)
Dr. José Francisco Ibor Pica. (Médico de Atención Primaria)
Dra. Remedios Clemente García. (Medicina Intensiva)
Dr. Ramiro Jover Atienza. (Doctor en biología-Universidad de Valencia- Unidad de Bioquímica y Biología Molecular)
Dra. M^a Luisa Martínez Triguero. (Análisis Clínicos)
Dr. Juan B. Salom Sanvalero. (Unidad de Circulación Cerebral Experimental)
Dr. José Vicente Cervera Zamora. (Hematología)
Dr. José Luis Vicente Sánchez. (Jefe de sección-Unidad de Reanimación)
Dr. Isidro Vitoria Miñana. (Pediatria)
Dra. Belén Beltrán Niclós. (Medicina Digestiva)
Dra. Inmaculada Calvo Penadés. (Reumatología Pediátrica)
Dra. María Tordera Baviera. (Farmacéutica del Hospital)
D^a. Elena Quintana Gallego. (Farmacéutica de Atención Primaria)
D. Jesús Delgado Ochando. (Diplomado en Enfermería)
D. Vicente Rosales Esteban. (Subdirector Económico)



D. Carlos Tonda Cucarella. (Unión de Consumidores de la Comunidad Valenciana)

Lo que firmo en Valencia, a 03 de Octubre de 2011



Fdo.: Don Serafín Rodríguez Capellán
Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica

HOJA INFORMATIVA AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: *Efectos de la monoterapia con litio en el funcionamiento neuropsicológico de pacientes con trastorno bipolar.*

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Lorenzo Livianos Aldana, Servicio de Psiquiatría Hospital La Fe. 440467.

CENTRO: Rehabilitación. Hospital La Fe.

1. INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a Ud. para informarle sobre un estudio de investigación, aprobado por el Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario La Fe, en el que se le invita a participar.

Nuestra intención es tan sólo que Ud. reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar, si quiere o no participar en este estudio.

Para ello le ruego lea esta hoja informativa con atención, pudiendo consultar con las personas que considere oportuno, y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria, y que puede decidir no participar, o cambiar su decisión y retirar su consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El objetivo de este estudio es evaluar el papel neuroprotector del litio mediante la comparación del perfil neurocognitivo de pacientes bipolares eutímicos en tratamiento con monoterapia de litio, pacientes tratados con otros estabilizadores del estado de ánimo, pacientes tratados con litio en combinación con otros estabilizadores, familiares de primer grado y sujetos controles sanos.

Se trata de evaluar el posible efecto neuroprotector del litio sobre la preservación de funciones cognitivas en los pacientes bipolares estabilizados clínicamente con este fármaco.

En una primera sesión de una duración aproximada de una hora se le realizará una entrevista semiestructurada donde se recogerán sus datos sociodemográficos y de su historia clínica. A continuación se le aplicarán dos cuestionarios que evaluarán su estado físico y psicológico actual, así como su funcionamiento social. En las siguientes dos sesiones, de dos horas de duración cada una, Ud. se someterá a distintas pruebas neuropsicológicas que evalúan atención, memoria, funciones ejecutivas, inteligencia y cognición social.

Toda este procedimiento durará aproximadamente 5 horas repartidas en tres sesiones.

En el estudio participarán 100 sujetos: 60 pacientes con trastorno bipolar en periodo de eutimia durante al menos dos años (20 sujetos tratados con litio; 20 sujetos tratados con uno o más antiepilépticos; 20 sujetos tratados con litio combinado con uno o más antiepilépticos); 20 familiares de primer grado de pacientes diagnosticados de trastorno bipolar y 20 controles, reclutados voluntariamente.

4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO.

No existe ninguna clase de inconveniente ni riesgo derivado del estudio y no tendrá ningún peligro adicional para su salud. No obstante, Ud. no obtendrá ningún beneficio particular para su salud. La ventaja derivada del estudio es conocer el estado actual de sus funciones cognitivas.

5. CONFIDENCIALIDAD Y TRATAMIENTO DE DATOS

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/99 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal, siendo el responsable del Registro, en este caso, el Dr. Lorenzo Livianos Aldana.

De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual se deberá dirigir a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio / colaboradores podrán relacionar dichos datos con Usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio / colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente en nuestro país.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo,.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha:

Firma del participante

DNI

Firma del Médico

Nombre, Apellidos, nº Col

REVOCACIÓN

D./D.^a.....
DNI..... revoco la autorización arriba señalada.

Fecha:

Firma del participante

DNI

HOJA INFORMATIVA AL SUJETO CONTROL

TÍTULO DEL ESTUDIO: *Efectos de la monoterapia con litio en el funcionamiento neuropsicológico de pacientes con trastorno bipolar.*

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Lorenzo Livianos Aldana, Servicio de Psiquiatría Hospital La Fe. 440467.

CENTRO: Rehabilitación. Hospital La Fe.

1. INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a Ud. para informarle sobre un estudio de investigación, aprobado por el Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario La Fe, en el que se le invita a participar.

Nuestra intención es tan sólo que Ud. reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar, si quiere o no participar en este estudio.

Para ello le ruego lea esta hoja informativa con atención, pudiendo consultar con las personas que considere oportuno, y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria, y que puede decidir no participar, o cambiar su decisión y retirar su consentimiento en cualquier momento, sin que exista perjuicio alguno.

4. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El objetivo de este estudio es evaluar el papel neuroprotector del litio mediante la comparación del perfil neurocognitivo de pacientes bipolares eutímicos en tratamiento con monoterapia de litio, pacientes tratados con otros estabilizadores del estado de ánimo, pacientes tratados con litio en combinación con otros estabilizadores, familiares de primer grado y sujetos controles sanos.

Se trata de evaluar el posible efecto neuroprotector del litio sobre la preservación de funciones cognitivas en los pacientes bipolares estabilizados clínicamente con este fármaco.

En una primera sesión de una duración aproximada de una hora se le realizará una entrevista semiestructurada donde se recogerán sus datos sociodemográficos y de su historia clínica. En las siguientes dos sesiones, de dos horas de duración cada una, Ud. se someterá a distintas pruebas neuropsicológicas que evalúan atención, memoria, funciones ejecutivas, inteligencia y cognición social.

Toda este procedimiento durará aproximadamente 5 horas repartidas en tres sesiones.

En el estudio participarán 100 sujetos: 60 pacientes con trastorno bipolar en periodo de eutimia durante al menos dos años (20 sujetos tratados con litio; 20 sujetos tratados con uno o más antiepilépticos; 20 sujetos tratados con litio combinado con uno o más antiepilépticos); 20 familiares de primer grado de pacientes diagnosticados de trastorno bipolar y 20 controles, reclutados voluntariamente.

4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO.

No existe ninguna clase de inconveniente ni riesgo derivado del estudio y no tendrá ningún peligro adicional para su salud. No obstante, Ud. no obtendrá ningún beneficio particular para su salud. La ventaja derivada del estudio es conocer el estado actual de sus funciones cognitivas.

5. CONFIDENCIALIDAD Y TRATAMIENTO DE DATOS

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/99 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal, siendo el responsable del Registro, en este caso, el Dr. Lorenzo Livianos Aldana.

De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual se deberá dirigir a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio / colaboradores podrán relacionar dichos datos con Usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio / colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente en nuestro país.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo,.....,

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha:

Firma del participante

DNI

Firma del Médico

Nombre, Apellidos, nº Col

REVOCACIÓN

D./D.^a.....
DNI..... revoco la autorización arriba señalada.

Fecha:

Firma del participante

DNI