

## REVISIÓN DE ASPECTOS NEUROCOGNITIVOS DEL TRASTORNO BIPOLAR

### *REVISION OF NEUROCOGNITIVE ASPECTS OF BIPOLAR DISORDER*

Ester Romero\*

#### **Resumen**

En la actualidad reconocidos estudios llevados a cabo por la Organización mundial de la Salud consideran que la mayor causa de mortalidad prematura y capacidad vital de un individuo está representada por las enfermedades cardíacas en primer lugar, a las que les siguen en orden de importancia los trastornos afectivos. Dentro de las manifestaciones de la patología afectiva, la enfermedad bipolar es uno de los tópicos que suscitan mayor interés tanto en el ámbito clínico como en la investigación y en la especulación teórica. Las contribuciones de la neuropsicología a la comprensión del trastorno bipolar han estado orientadas a determinar no solo las áreas cognitivas comprometidas sino la persistencia de dicho compromiso en los distintos estadios de la enfermedad bipolar proporcionando una base empírica mediante estudios transversales y longitudinales. El presente trabajo pretende realizar una puesta al día de las principales contribuciones provenientes de investigaciones que abordaron el tema desde la evaluación neuropsicológica, utilizando instrumentos específicos de medición. También se plantean las limitaciones metodológicas más importantes que se presentan en los diferentes estudios, como así también se proponen lineamientos de futuras investigaciones.

**Palabras clave:** neuropsicología, trastorno bipolar, cognición.

#### **Summary**

In the present, well-known studies undertaken by the World Health Organization consider that the major premature mortality cause and peril to the person's vital capacity is mainly cardiac illness in the first place, and affective maladies in the second place. Among the manifestations of affective pathologies, the bipolar complaint is one of the topics that arouse the most interest in the clinical setting as well as in the research and the theoretical speculation field. The contributions of neuropsychology

---

\* Psicóloga. Doctora en Psicología. Docente Titular de "Evaluación Neuropsicológica" de la Carrera de Psicología de la Universidad de Palermo. Profesora de la Carrera de Posgrado de la Carrera de Especialización en Evaluación y Diagnóstico Psicológico de la Universidad del Salvador. Coordinadora del Departamento de Evaluación Psicológica y Neurociencias del Centro de Psiquiatría Biológica de Buenos Aires. Domicilio: Sánchez de Bustamante 1265 Piso 4° "D", (C1173ABW), Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel.: 4964-3327. E-mail: esterromero@fibertel.com.ar

to the understanding of bipolar disorder have been oriented to determine not only the compromised cognitive areas but also the persistence of the compromise in the different states of the bipolar disorder purveying an empirical base through transversal and longitudinal studies. The aim of the present work is to update the main contributions arising from researches that have tackled the subject from the neuropsychological standpoint, using specific measuring instruments. Also, the most important methodological limitations of different studies are presented and guidelines for future investigations are proposed.

**Key words:** neuropsychology, bipolar disorder, cognition.

### **1. Cerebro, cognición y trastornos afectivos**

Crecí acostumbrado a pensar que los mecanismos de la razón existían en una región distinta de la mente, donde no debía permitirse que la emoción se entrometiera y, cuando pensaba en el cerebro que había detrás de esta mente, imaginaba sistemas neuronales separados para la razón y la emoción.

*Antonio Damasio, El error de Descartes*

Durante mucho tiempo se consideró a la cognición y la emoción como términos antagónicos, quedando todo lo relacionado con las emociones entendido como factores perturbadores del pensamiento racional. Los primeros modelos cognitivistas de la mente no tuvieron en cuenta para su descripción a las funciones con carga afectiva (Burin, 2002). Si bien hay evidencia de que en determinadas circunstancias una emoción fuerte puede interferir con el razonamiento “frio” en la toma de decisiones, en los últimos años se ha dado importancia a la contribución de las emociones en la conducta adaptativa del ser humano.

Las investigaciones de Antonio Damasio sobre casos en que el rendimiento cognitivo normal o superior en las funciones tradicionalmente evaluadas (memoria, atención, función lingüística, percepción, etc.) no era congruente con una expresión emocional deficitaria, dieron sustento a su conclusión de que “la reducción de las emociones puede constituir una causa igualmente importante de comportamiento irracional” (Damasio, 2001, p. 62).

El criterio de agrupación en sistema cognitivo o funciones cognitivas “frías” (*cold*) o funciones cognitivas “cálidas” (*hot*), se relaciona con el grado de implicancia del procesamiento emocional, el cual a su vez depende de estructuras neurocognitivas diferenciadas. Las funciones frías estarían relacionadas con la estructura prefrontal dorsolateral, que permite el tratamiento racional de la información involucrado en el procesamiento de información abstracta, formación de concepto y categorización, entre otras. Las funciones cálidas implican al sistema ejecutivo social o las funciones cognitivo afectivas (así denominadas por Ardila y Ostrosky-Solís) encargadas del

control de los impulsos, la interpretación de señales corporales, del ambiente o de los otros, y la toma de decisiones. Estas operaciones tienen su base neural en la corteza prefrontal ventromedial y en núcleos subcorticales componentes del sistema límbico como la amígdala (Ardila y Ostrosky-Solís, 2008, Damasio, 2001, Julián y Marino, 2010).

Una de las dificultades para establecer un modelo neurocognitivo del procesamiento de las emociones reside en la manera en que se define emoción, sentimiento y estado de ánimo. Según algunos autores los procesos emocionales componen una serie de destrezas adquiridas para advertir tanto las emociones propias como las de otros sujetos (Ramos Loyo, 2006). Constituyen un estado mental de cualidad subjetiva, que tiene un objeto motivacional y que son de naturaleza transitoria, diferenciándose de los estados de ánimo que tiene mayor duración y no tiene un objeto específico (Burin, 2002, pp. 27-50).

Damasio realiza una diferenciación entre emociones y sentimientos y los considera componentes esenciales para la regulación biológica de los controles homeostáticos, los impulsos y los instintos. Una respuesta emocional a un estímulo pone en marcha procesos corporales y neurobiológicos (correspondientes al sistema nervioso autónomo y a componentes de diferentes sistemas neurológicos) y cognitivos (reconocimiento, categorización, etc.). De acuerdo con esta línea de pensamiento el autor distingue a las emociones en primarias y secundarias. Las emociones primarias están preorganizadas en un individuo y son las que responden de forma automática e implícita percibiendo determinadas características de los estímulos provenientes del entorno o del propio cuerpo. Desde un punto de vista neurobiológico dependen de los circuitos del sistema límbico en donde se involucran la amígdala y la corteza cinglada anterior. Este sería un mecanismo emocional básico que no describe toda la gama de comportamientos de un individuo, que en términos de su desarrollo estaría seguido por mecanismos de emociones secundarias que son las que permiten experimentar sentimientos y vincular a las emociones primarias con categorías de objetos y situaciones. Las emociones producen en el organismo modificaciones en varios parámetros de las distintas funciones corporales debido a un sistema cerebral que responde al contenido de pensamientos relacionados con una entidad o situación determinada. El sentimiento de una emoción es la experiencia de esos cambios en relación yuxtapuesta con los contenidos de pensamientos que generaron la emoción. El proceso de la emoción implica una evaluación mental que puede ser simple o compleja, en la que se generan respuestas que producen una modificación en el estado corporal y en el plano mental, reservándose la denominación de *sentimiento* para la experiencia individual de dichos cambios (Damasio, 2001).

El proceso emocional parte de la evaluación (*appraisal*) de la situación del entorno que el individuo realiza en términos de costo-beneficio para el *self*. Este proceso de

evaluación tendría dos etapas: una primaria que es automática y no consciente, y una secundaria en donde cabe una autoevaluación de la conducta y de la respuesta cognitiva al evento evaluado, junto con una consideración de las posibles estrategias de manejo de la situación. Según la mayoría de los investigadores estos procesos son en su mayor parte no conscientes a pesar de que los datos empíricos que sustentan estos trabajos surgen de los auto-reportes declarativos de los sujetos (Burin, 2002).

Los múltiples sistemas de almacenamiento de la información operan de forma no consciente aunque pueden controlar la conducta consciente sin el conocimiento explícito de lo aprendido, tal como le ocurrió a la paciente de Claparede. A este recuerdo implícito, condicionado por una experiencia traumática Le Doux lo llamará “memoria emocional”, reservando el nombre de “memoria de una emoción” para el recuerdo consciente, explícito y con posibilidad de manifestarse mediante proposiciones lingüísticas. El modelo neurocognitivo de LeDoux tiene en cuenta la multiplicidad de sistemas de la memoria en el proceso de las emociones: el sistema declarativo o explícito vinculado con el hipocampo y el sistema implícito correspondiente a la vía tálamo amigdalina. Así una experiencia emocional implicará dos sistemas de memoria: una *memoria emocional* que inscribe el evento en forma implícita por la vía neural amigdalina, y una *memoria de la emoción* que implica un reconocimiento consciente del desencadenante de la emoción y su respuesta neurofisiológica y cognitiva (Le Doux, 1999).

Este modelo, al proponer que los principales sistemas implicados en el procesamiento cognitivo de las emociones no son conscientes ni proposicionales, y no tiene componentes lingüísticos, no son explorables por vía de los autorreportes (Burin, 2002).

Nuestro bagaje biológico implica una organización genética preprogramada que forma parte de nuestro equipo emocional, cognitivo y conductual. Es decir, es responsable del funcionamiento de nuestro lenguaje, de nuestra memoria y capacidad de aprender, de nuestros movimientos y pensamientos y de nuestros afectos.

Pero este programa biológico que nos prepara para hablar, para escuchar, para andar y para planificar, no es un factor unívoco ya que el desarrollo humano se da solamente dentro de un especial interjuego de *feedback* con el ambiente. Nuestra organización biológica preprogramada está correlacionada fuertemente con el ambiente en donde se crea un espacio de indistinción. Clásicamente y desde la neurología, se sabe que los hemisferios cerebrales están preparados para llevar a cabo procesamientos de la información de orden diferente. Se ha identificado al hemisferio derecho como el cerebro emocional, o sea, el sistema cerebral que se encarga de los afectos. Es por eso que los datos de la realidad muestran que las disfunciones advertidas en esta amplia zona se correlacionan con trastornos del espectro afectivo. Incluso trabajos con neuroimágenes dan cuenta de una disminución de la activación en la parte posterior del hemisferio

derecho en cuadros depresivos y un relativo incremento en la activación de la misma zona en condiciones de ansiedad (Keller, Nitschke, Bhargave, Deldin Gergen, Millar y Heller, 2000).

Antonio Damasio (2001) dice, en este sentido que los sentimientos, junto con las emociones sirven de guías internas, y ayudan a una persona a transmitir a los demás señales que también pueden guiarles y, contrariamente a la opinión científica tradicional, los sentimientos son tan cognitivos como otras percepciones.

## **2. Trastornos del estado de ánimo**

Hasta finales de los años 60 el punto de vista psicoanalítico fue el enfoque que predominó en la psiquiatría, declinando el aspecto biológico (Abdala, 2002). Aunque esto no siempre fue así ya que desde los comienzos de nuestra cultura occidental, la depresión (melancolía) es una entidad que ha preocupado a pensadores, filósofos y científicos de cada época.

El nacimiento de la psiquiatría como rama de la medicina puede situarse en el siglo XIX. Por ella es descrita la melancolía como una forma patológica y grave de la tristeza como el sentimiento humano generador de sufrimiento intrasubjetivo (Stagnaro 2007). Para ese entonces el pensamiento de Philippe Pinel describe a la enfermedad depresiva como un trastorno en donde se involucran el sistema nervioso y el cerebro para decidir el comportamiento, y las causas de la enfermedad se corresponden con un trastorno en los procedimientos del orden de lo nervioso, que tienen más que ver con situaciones sociales y relacionales que con determinantes orgánicos (Conti, 2007).

La obra de Pinel está influida por los acontecimientos de su época, la Revolución Francesa. Su pensamiento se relaciona con las ideas de la época reconociendo el carácter social de las enfermedades mentales. Lo continúa quien fuera su discípulo, Jean Etienne Esquirol, en otro contexto social en donde el positivismo es el pensamiento dominante en ciencia. Este autor considera a la locura como un proceso que tiene una localización cerebral, sin descartar factores sociales en su expresión y desarrollo (Postel y Quérel, 1987, Conti, 2007).

En la segunda mitad del siglo XIX en Alemania, Emil Kraepelin hace ingresar el término melancolía a la nosografía psiquiátrica, y en sus últimos trabajos la utiliza para designar los períodos depresivos de la patología maníaco depresiva. Es Eugene Bleuler, discípulo de Kraepelin, quien posteriormente acuña el término de “trastornos afectivos”, tal como lo usamos en la actualidad para describir una amplia variedad sintomática. A partir de esta perspectiva habría 2 tipos de trastornos afectivos: unipolares y bipolares, diferenciándose la depresión bipolar por fluctuaciones anímicas que parten de la eutimia (estado de ánimo normal o asintomático) hacia estados de

euforia o exaltación conocidos como estados sintomáticos de hipomanía o de manía (Vázquez, 2007).

En la actualidad reconocidos estudios llevados a cabo por la OMS (Organización Mundial de la Salud) consideran que la mayor causa de mortalidad prematura y capacidad vital de un individuo, está representada por las enfermedades cardíacas en primer lugar, a las que les siguen en orden de importancia los trastornos afectivos. Según las investigaciones de esta organización, la incapacidad generada por la enfermedad depresiva es mayor que la que resulta de accidentes de tránsito, accidentes cerebro vasculares, enfermedades infecciosas y /o respiratorias.

Dentro de las manifestaciones de la patología afectiva, la enfermedad bipolar es uno de los tópicos que suscitan mayor interés. Esto ocurre tanto en el ámbito clínico como en la investigación y en la especulación teórica (Hornstein, 2005).

### *2.1. Clasificaciones y criterios diagnósticos actuales*

Agrupar por síndromes o síntomas es un nivel simplista de categorización de una enfermedad, no obstante en nuestra práctica clínica y de investigación no es científicamente correcto ignorarlo. Las clasificaciones del DSM y la CIE 10 permiten establecer un nuevo lenguaje común entre la psiquiatría y el resto de las disciplinas.

La herramienta diagnóstica más utilizada a nivel mundial y transcultural es el Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales. Este manual fue actualizándose desde su primera versión en 1951, como DSM I, hasta llegar al texto revisado de la edición número cuatro utilizado en la actualidad (DSM-IV-TR). Este último texto ha sido publicado en idioma inglés en el año 2000 y en 2002 ha sido traducido y difundido en español (American Psychiatric Association, 2000).

Los sistemas actuales de clasificación de trastornos afectivos, como el DSM-IV (1994) y la ICD-10, proponen criterios muy restrictivos para el trastorno bipolar. Los manuales de diagnóstico psiquiátrico homologan el trastorno bipolar a la entidad clínica conocida durante el siglo pasado como psicosis maniaco-depresiva descripta inicialmente por Kraepelin. Este investigador, en su momento había incluido en este trastorno los cuadros depresivos recurrentes que presentaban episodios alternantes de hipomanía (Vázquez, 2007).

En el DSM IV (American Psychiatric Association 1994) se establecen los criterios clínicos para el diagnóstico de los episodios de manía, hipomanía y episodios mixtos que forman parte de la constelación sintomática propia del trastorno bipolar. Para el episodio maniaco se establecen los criterios de expansividad o irritabilidad, con persistencia de 3 de los siguientes síntomas: exagerada autoestima, disminución de la necesidad de dormir, verborrea, fuga de ideas, distractibilidad, aumento de la

actividad intencionada, compromiso exagerado en actividades placenteras con alto riesgo. La gravedad de la alteración del estado de ánimo provoca deterioro laboral y/o social y puede necesitar hospitalización para prevenir daños. Estos síntomas no son secundarios a los efectos de una sustancia o enfermedad médica.

Los criterios para el episodio hipomaníaco comparten las características del anteriormente descrito pero el mismo no es suficientemente grave como para provocar un deterioro social o laboral y por lo general no necesita hospitalización. Existe también una forma mixta en donde se cumplen los criterios tanto para un episodio maníaco como para un episodio depresivo mayor, y se presenta diariamente por un periodo de una semana al menos. Se han descrito 2 tipos principales de trastorno bipolar: tipo I y tipo II. El tipo I se caracteriza por la aparición de un episodio maníaco o mixto, con o sin episodios previos de depresión mayor, mientras que el Tipo II presenta un cuadro hipomaniaco sobre antecedentes de episodios depresivos mayores.

En el nuevo manual DSM-IV-TR (American Psychiatric Association 2000) se presentan 4 tipos de trastorno bipolar: tipo I, tipo II, ciclotimia y trastorno bipolar no especificado. En los modernos desarrollos teóricos acerca del trastorno bipolar que han inspirado las aproximaciones más recientes al diagnóstico de bipolaridad se destacan los de Hagop Akiskal, quien extiende el concepto y la clasificación planteando un “espectro” de la enfermedad, el cual abarca una tipología ricamente diferenciada en su faz semiológica y evolutiva (Akiskal y Pinto 1999).

El DSM-IV-TR y el ICD 10, son sistemas de clasificación de enfermedades, resultado del trabajo realizado por la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) que se utilizan en clínica, docencia e investigación, y constituyen elementos indispensables para facilitar la comunicación científica entre diferentes especialidades, orientaciones y culturas.

Ambos sistemas implican criterios de inclusión dentro de las distintas categorías diagnósticas. Una vez que se cumplen los criterios previstos para cada afección puede determinarse el grado de severidad de la misma en una escala de clasificación como trastorno leve, moderado o grave. En el caso de los trastornos afectivos la gravedad estaría dada por la cantidad de síntomas y la incapacidad funcional que producen, además de los síntomas psicóticos que también pueden estar presentes (Vázquez, 2007).

El DSM-IV-TR es el elemento diagnóstico más ampliamente utilizado en nuestro medio a la vez que internacionalmente. El trastorno bipolar tipo I se diagnostica en aquellos pacientes que han presentado uno o más episodios maníacos, con o sin episodios depresivos mayores. El trastorno bipolar tipo II se caracteriza por un episodio hipomaniaco con antecedentes de al menos un episodio de depresión mayor. La ciclotimia, en cambio requiere episodios hipomaniacos pero el episodio depresivo no tiene las

características de una depresión mayor. El trastorno bipolar no especificado se utiliza para diagnosticar bipolaridad en casos en que los síntomas no se ajustan estrictamente a alguna de las categorías descriptas.

En las últimas décadas la definición de trastorno bipolar ha ido evolucionando hacia un concepto clínico más amplio denominado “espectro bipolar”, el cual abarca cuadros depresivos con hipomanía de corta duración, episodios depresivos recurrentes breves de curso cíclico y episodios correspondientes a cuadros mixtos, entre otros (Vázquez y Akiskal, 2005).

El concepto de “espectro afectivo” bipolar alude a componentes biológicos de la enfermedad relacionados con aspectos hereditarios y/o del desarrollo temprano que se expresarían fenotípicamente como trastornos afectivos unipolares o bipolares. Esta reconceptualización modifica las nociones actuales de trastorno bipolar I y II incluyendo el trastorno esquizobipolar, la manía, los estados mixtos, las depresiones con hipomanías, las hipomanías inducidas por antidepresivos o abuso de otras drogas, depresiones en temperamento ciclotímico e hipertímico, depresiones recurrentes con antecedentes familiares de enfermedad bipolar o que responden bien al tratamiento con estabilizadores del ánimo o al litio y los episodios hipomaniacos instalados en cuadros de demencia Alzheimer o frontotemporal en cualquiera de sus fases (Vázquez 2007).

Algunos estudios realizados en nuestro medio ya bastantes años atrás abonaban la hipótesis de un correlato neurobiológico de las enfermedades mentales en general y de la bipolaridad especialmente. El trabajo aludido se realizó en Buenos Aires, en 1985, mediante la medición en orina de componentes metilados en grupos de pacientes psiquiátricos (esquizofrenia, bipolaridad y depresión unipolar) comparados con la misma medición en controles sanos. Si bien los resultados tuvieron mayor significación en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, los bipolares excretaron una proporción sensiblemente mayor de metilados que los controles, lo que corroboraría carácter biológico de la enfermedad (Ciprian Ollivier, Cetskovich Bakmas, Boullosa, 1985)

## *2.2. Epidemiología y prevalencia*

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha declarado como epidemia a los trastornos afectivos, y la OMS pronostica que la depresión será la primera causa de discapacidad a nivel mundial hacia el año 2020. El riesgo para el trastorno depresivo mayor a lo largo de la vida en la población general es de entre el 10 al 25% para las mujeres y entre el 5 y el 12% para los hombres, y estas tasas no están relacionadas con factores culturales, económicos o raciales (Vázquez, 2007).

En el ambiente científico existe consenso en que la tasa de prevalencia para el conjunto de tipos de trastorno bipolar es alrededor del 1% según estudios realizados en Estados Unidos en sujetos mayores de 18 años. No obstante la Asociación Americana



de Psiquiatría mostró a través de diferentes estudios, que las tasas de prevalencia podían variar dependiendo de los criterios usados en cada uno de ellos. El estudio realizado en 2002 por Judo y Akiskal arroja una tasa del 6,4%, que contrasta con el realizado en Suiza por Angst en el mismo año, el cual sugiere entre un 10,9 y un 13,7% para todo el espectro bipolar (Silva, 2005).

El trastorno bipolar se presenta en todas las culturas con una prevalencia entre 3.7 y 6,6%. Según algunas fuentes la razón varones/mujeres es de 1,3 a 2,1 respectivamente (Mena, Correa, Nader y Boehme, 2004).

Aunque pueden aparecer en cualquier momento de la vida de un individuo los trastornos bipolares, especialmente del tipo II suelen aparecer más tempranamente, antes de los 25 años, y en forma de cuadros depresivos que conducen a errores diagnósticos. En gran número de casos el diagnóstico se realiza tardíamente y la demora es calculada en alrededor de 9 años. Esto puede atribuirse las dificultades por parte del paciente y de su entorno, de advertir fases previas hipomaniacas. También el profesional consultado o la familia pueden desestimar estos estados hasta que son claramente verificables (Vázquez, 2007). Muchas veces estos estados de exaltación pueden ser tomados como características de personalidad, y a veces ser aceptados o estimulados como movimientos hacia la productividad y la vitalidad. Los errores diagnósticos hacen perder mucho tiempo de posible tratamiento o llevan al equipo de salud a administrar un tratamiento equivocado que puede agravar el cuadro.

### **3. Neuropsicología del trastorno bipolar**

Las contribuciones de la neuropsicología a la comprensión del trastorno bipolar han estado orientadas a determinar no solo las áreas cognitivas comprometidas sino la persistencia de dicho compromiso en los distintos estadios de la enfermedad bipolar proporcionando una base empírica mediante estudios trasversales y longitudinales (Goodwin y Jamison, 2007).

Tal como ya ha sido mencionado anteriormente, la demora en el tiempo de respuesta psicomotora ha sido un o de los primeros rasgos metacognitivos presentes en la producción de pacientes bipolares con depresión (Blackburn 1975). Goodwin y Jamison, (2007) señalan que en las escalas tradicionales de inteligencia como la WAIS, si bien el CI total de pacientes bipolares se encuentra frecuentemente dentro de límites de rendimiento normal, el coeficiente de ejecución es comparativamente más bajo. Este resultado persiste aún en períodos de remisión de la enfermedad y también se encuentra en familiares de primer grado de pacientes bipolares, cuando son evaluados con este mismo instrumento. Según estos mismos autores, la atención es el aspecto más alterado en cuanto a la capacidad de sostener el foco, tanto en períodos de crisis depresivas como en estadios eutímicos, y este déficit puede ser el responsable de las fallas en la memoria inmediata detectada por los instrumentos específicos.

De la mayoría de los estudios consultados hasta ahora surge la evidencia de que los pacientes que sufren de trastorno bipolar presentan alteraciones de la atención, la memoria declarativa y las funciones ejecutivas, aún en períodos de ausencia sintomatológica (Thompson, Gray, Huges, Watson, Young y Ferrier, 2007). En los trabajos científicos es común observar que las evaluaciones neuropsicológicas apuntan a identificar anormalidades que puedan ser marcadores de “estado” o que las mismas sean independientes de la fase de la enfermedad y que puedan encontrarse también en períodos no productivos desde el punto de vista sintomático.

Una extensa revisión del tema de neuropsicología del trastorno bipolar realizado en el Reino Unido por Quraishi y Frangou (2002) señala que existe una asociación significativa entre trastorno bipolar y deterioro cognitivo en áreas concretas. Según estas autoras, si bien los pacientes pueden tener un funcionamiento intelectual general normal, la mayoría de ellos presentan alteraciones en la capacidad de administrar los recursos atencionales, en las funciones ejecutivas y en la memoria verbal, especialmente en los momentos agudos de la enfermedad. Varios investigadores coinciden en que estas alteraciones pueden persistir en períodos eutímicos, aunque en forma más atenuada (Quarishi y Frangou, 2002; Robinson, Thompson, Gallagher, Goswami, Young Ferrier y Moore, 2006; Martínez-Aran, Vieta, Colom, Torrent, Sánchez Moreno, Bernabarré, Goikolea, Comes, y Salamero, 2004; Malhi, Ivanovski, Hadzi-Pavlovic, Mitchell, Vieta y Sachdev, 2007).

### *3.1. Trastorno bipolar, funcionamiento intelectual, memoria y aprendizaje*

Goodwin y Jamison (2007) publicaron resultados de investigaciones realizadas con pacientes bipolares I, en los distintos estadios de la enfermedad. Estos autores, en referencia al funcionamiento intelectual global, mencionan que existe una disminución de los puntajes en los *tests* tradicionales de inteligencia (WAIS) para los pacientes bipolares en diferentes estadios de la afección. Los autores mencionados señalan que en estados de hipomanía los indicadores determinan un alto funcionamiento intelectual, en comparación con el estado depresivo en donde este funcionamiento disminuye.

Si bien estos hallazgos dan cuenta de cambios en el coeficiente intelectual dependiente del estado, también ellos advierten acerca del efecto de práctica producto de la administración repetida de un mismo test de inteligencia. Sin embargo en otras investigaciones, Goodwin y Walkman, citados por Jiménez-Benítez y colaboradores (Jiménez-Benítez, Fernández, Robles, Moreno-Masmala, López-Jaramillo, García-Valencia, Palacio-Acosta y Ospina-Duque, 2003) observaron en un estudio longitudinal, que los mismos pacientes mostraban coeficientes más bajos cuando estaban deprimidos que cuando se encontraban en fase eutímica, lo cual no podía explicarse por los efectos de práctica ya que la puntuación volvía a descender en la evaluación durante un nuevo episodio depresivo.

Desde el punto de vista del funcionamiento en aprendizaje y memoria, la mayoría de los trabajos concluyen que no hay evidencia de déficits en memoria semántica y en aprendizaje procedimental, como así tampoco es probable que se observen déficits significativos de la evocación de los detalles en el recuerdo de los eventos pasados (Goodwin y Jamison, 2007). Parece haber mayor consenso entre los investigadores, en que la memoria de trabajo es afectada significativamente en pacientes bipolares. En tests tradicionales para medir esta dimensión del dominio de la memoria, se ha observado que los pacientes podían recordar menos dígitos que los controles cuando les era solicitada la repetición en forma inversa. No obstante, la repetición directa no presentó diferencias significativas con el desempeño normal (Thompson et al, 2007). Esta prueba también se encontró alterada no solo en pacientes bipolares diagnosticados y sintomáticos, sino en sujetos que son parientes de primer grado de estos mismos (Ferrier, Chowdhury, Thompson, Watson y Young, 2004).

Tanto durante los episodios maníacos como los depresivos, la memoria verbal se presenta alterada. El grado de déficit parece depender de la presencia de síntomas psicóticos dentro de la evolución de la enfermedad (Quraishi y Frangau, 2002). También se han observado déficits en estos pacientes en *tests* tradicionales de memoria y aprendizaje verbal como el *test* de aprendizaje verbal de California (Ferrier, N.; Chowdhury, R.; Thompson, J.; Watson, S. y Young, A. (2004). Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar disorders*, 6, 319–322.

El aprendizaje verbal en esta prueba estaba más alterado en pacientes que presentaban a su vez, menor perfusión en regiones frontal posterior y posterior del cíngulo (Bernabarre, Vieta, Martínez–Arán, García–García, Martín, Lomeña, Torrent, Sánchez–Moreno, Colom, Reinares y Valdéz, 2003).

El desempeño pobre en memoria verbal es reportado en varios trabajos de investigación. Martínez Arán y colaboradores encontraron estos déficits en pacientes bipolares, tanto en estadios agudos como en remisión. Este desempeño se ha visto más alterado en pacientes con antecedentes de episodios previos de psicosis (Martínez–Arán, Vieta, Reinares, Colom, Torrent, Sánchez–Moreno, Bernabarre, Goikolea, Comes y Salamero, 2004). No obstante en otros estudios no parece ser la memoria la más afectada de las funciones. Lucy Robinson y colaboradores (Robinson et al., 2006) detallan que en su población de pacientes bipolares, la atención, la velocidad psicomotora y la memoria inmediata se presentaron mucho menos alteradas en comparación con otros dominios, tales como algunos aspectos de las funciones ejecutivas.

Encaminada a lograr algún control sobre variables genéticas y factores psicosociales, una conocida investigación sobre 7 pares de mellizos monozigotas realizada por Gourovitch en 1999 y mencionada por Robinson y Ferrier (2006) encontró resultados

interesantes. Los hermanos no bipolares que tenían un hermano bipolar presentaron un desempeño significativamente más pobre que los controles en memoria de trabajo, entre otros factores.

La memoria de trabajo también ha sido objeto de investigación en pacientes eutímicos. En la universidad de Newcastle, mediante el trabajo de Thompson y colaboradores (Thompson et al., 2007) se comprobó un déficit específico en el componente ejecutivo de la memoria de trabajo.

En este punto cabe preguntarse si los déficits de memoria y aprendizaje observados en la mayoría de las investigaciones realizadas corresponden estrictamente a trastornos mnésicos en sí mismos, o bien responden a déficits de algún otro dominio relacionado. Martínez Arán y colaboradores (Martínez Arán, Vieta, Reinares, Colom, Torrent, Sánchez-Moreno, Bernabarré, Goikolea, Comes y Salamero, 2004; Martínez-Arán, Vieta, Colom, Torrent, Sánchez-Moreno, Reinares, Bernabarré, Goikolea., Brugué, Daban y Salamero, 2004) presentaron resultados de su investigación que sugieren la alteración de algunos aspectos de la memoria relacionados con la codificación, la consolidación y evocación de la información. Según lo indican los autores estos hallazgos apuntan a un compromiso de estructuras frontales y temporo hipocámpicas, lo cual sugiere que las funciones ejecutivas podrían intervenir en los déficits de memoria encontrados.

Aún no ha quedado claramente establecida la relación que pudiera existir entre las alteraciones de la memoria verbal y las funciones ejecutivas. Robinson y colaboradores suponen una responsabilidad de los déficits en las funciones ejecutivas en cuanto al procesamiento ineficaz en la codificación y evocación de la información lo que induce al desempeño deficitario de la memoria (Robinson et al, 2006). En la mayoría de los trabajos se utilizaron diferentes versiones de tests de listas de palabras para evaluar la memoria verbal, y algunas de estas pruebas suponen un fuerte compromiso de las funciones ejecutivas en la tarea de aprendizaje, almacenamiento y recuperación de la información, tal como se explicará más adelante.

### 3.2. Atención y funciones ejecutivas

Puede observarse en muchos estudios que la mayoría de los pacientes bipolares presentan alguna disfunción en tareas que implican atención selectiva como el conocido *test* de Stroop (Jiménez-Benítez et al., 2003). Esta prueba, junto con otra tradicionalmente utilizada en la evaluación de la atención, el *Trail Making Test*, se muestran alteradas en estos pacientes durante períodos asintomáticos (Thompson et al, 2007). La naturaleza de las pruebas es un factor importante a la hora de elegir los instrumentos a utilizar. Quraishi y Frangou (2002) recomiendan la utilización del TMT (*Trail Making Test*) debido a su mayor sensibilidad para detectar déficits de la atención.

La capacidad de administrar los recursos atencionales está vinculada con las funciones ejecutivas lo cual ha sido objeto de intenso análisis en el estudio del desempeño cognitivo de pacientes psiquiátricos en general. En evaluaciones realizadas mediante instrumentos neuropsicológicos tradicionales para funciones frontales como lo es el test de selección de cartas de Wisconsin, se han observado déficits de formación conceptual y flexibilidad, en todas las fases del trastorno bipolar (Goodwin y Jamison, 2007).

No obstante, no todos los aspectos de las funciones ejecutivas muestran el mismo nivel de alteración, siendo la fluidez categorial y la manipulación mental los dominios más afectados (Robinson et al, 2006; Martínez-Arán, Vieta, Colom, Torrent, Sánchez-Moreno, Reinares, Bernabarré, Goikolea, Brugué, Daban y Salamero, 2004). La capacidad de conceptualización, la flexibilidad en el cambio de la preparación mental y la planificación se han visto más afectadas en pacientes evaluados durante períodos agudos de manía (Quraishi y Frangou, 2002).

Bernabarré, Vieta y colaboradores, señalan un patrón específico de perfusión en los pacientes con trastorno bipolar, caracterizado por la asimetría en irrigación cerebral de la región del estriado. Esta anomalía parece explicar, según estos autores, tanto la sintomatología maníaca como el déficit observado en tareas de memoria, atención y ejecutivas (Bernabarré et al., 2003). El desempeño deficitario en el test de selección de cartas de Wisconsin se asocia a disfunciones del lóbulo frontal, específicamente prefrontal dorso lateral. En trabajos recientes se ha advertido que las anomalías pueden encontrarse también a nivel de la corteza prefrontal ventral, responsable de la capacidad inhibitoria de las respuestas. En esta línea de investigación se han utilizando técnicas de neuroimágenes y pruebas neuropsicológicas específicas como el test de Hayling de oraciones incompletas (Frangou, Haldane, Roddy y Kumasi, 2005; Frangou, Kington, Raymont y Shergill, 2007).

### *3.3. Efectos del tratamiento farmacológico en la cognición*

Dado que la mayoría de los pacientes bipolares, aun en estado de remisión, se encuentran bajo tratamiento farmacológico, no es posible todavía determinar con certeza cuánto del déficit cognitivo desplegado en las evaluaciones se debe a este factor. Según las investigaciones, los estabilizadores del ánimo, que son los fármacos más comúnmente utilizados en estos casos, no parecen tener toda la responsabilidad de los déficits cognitivos. Tampoco ha sido ponderado aún el efecto de las benzodiazepinas y los antipsicóticos en el rendimiento en los *tests* (Robinson et al., 2006).

Existen hipótesis acerca de los efectos neurotóxicos de la hipercortisolemia generada en las fases agudas de la enfermedad, particularmente en la manía, y que pueden contribuir o empeorar algún daño previo del tejido neural. Cada episodio sucesivo agravaría esta condición y resultaría finalmente en el deterioro del funcionamiento

cognitivo (Robinson y Ferrier, 2006). La información suministrada por otros autores, indica que los tratamientos con litio pueden contribuir al déficit de la memoria y de la velocidad psicomotora. Mientras tanto los antiepilépticos modernos usados habitualmente en el tratamiento del trastorno bipolar (Oxcarbacepina, carbamazepina, topiramato, lamotrigina y el valproato de sodio) causan poco o ningún trastornos cognitivo (Suárez, 2007; Thompson et al., 2007). La mayoría de los estudios que surgen de la revisión de Thompson de 1991 (citado en Thompson et al, 2007) señalan que los tratamientos antidepresivos modernos no producen efectos deletéreos en la cognición, como así tampoco se han informado alteraciones del status neurocognitivo en pacientes medicados con neurolépticos (King, 1990, citado por Thompson et al., 2007). Sin embargo, se han encontrado alteraciones de las funciones ejecutivas en pacientes bipolares que han estado más de 6 meses libres de toda medicación.

#### *3.4. Problemas metodológicos y limitaciones frecuentes en las investigaciones sobre trastornos bipolares*

La mayoría de los trabajos implican evaluaciones bastante exhaustivas del funcionamiento cognitivo. No obstante en estos se señalan algunas limitaciones importantes. En primer lugar el tamaño de las muestras es en general pequeño y no permite un análisis estadístico más sofisticado y clarificador de las diferencias entre grupos (Martínez-Arán, Vieta, Colom, Torrent, Sánchez-Moreno, Reinares, Bernabarre, Goikolea, Brugué, Daban y Salamero, 2004; Ferrier et al., 2004; Malhi et al., 2007).

Dos temas relevantes en el estudio de estos pacientes deberían ser tenidos en cuenta. En primer lugar, tanto en el estudio de Robinson y colaboradores (Robinson et al, 2006) como en el de Martínez-Arán y otros (Martínez-Arán, Vieta, Reinares, Colom, Torrent, Sánchez-Moreno, Bernabarre, Goikolea, Comes y Salamero, 2004), y aún como en el más reciente y exhaustivo de Malhi y colaboradores (Malhi et al., 2007) no se incluyen estudios prospectivos que aporten datos de los mismos sujetos en distintos períodos de su trastorno. Esto mismo se sugiere como ideal para poder medir y controlar síntomas residuales en los períodos eutímicos (Robinson et al., 2006).

Por otro lado la selección de los instrumentos de evaluación neuropsicológica es de suma importancia. Es reconocido el problema de la superposición de funciones en un mismo test enturbiando esto los resultados de desempeños en la atención, la memoria y las funciones ejecutivas. Existe una relación entre estas últimas y la memoria verbal que no siempre es reconocida. Una falla en la capacidad de generar estrategias para la codificación y la recuperación de la información, lo cual está relacionado con el funcionamiento ejecutivo, puede resultar en un déficit de memoria (Robinson et al, 2006; Martínez-Arán, Vieta, Reinares, Colom, Torrent, Sánchez-Moreno, Bernabarre, Goikolea, Comes y Salamero, 2004). Además, algunos tests son más adecuados que otros debido a su mayor sensibilidad, ya que los resultados pueden ser diferentes dependiendo de los instrumentos que se han usado. Existen tests como el test de trazos (*Trail Making Test*),

que se recomiendan como los más apropiados para evaluar atención en trastorno bipolar, dado que posee un extenso componente de este dominio a pesar de ser tradicionalmente considerado como test de habilidades ejecutivas (Quraishi y Frangou, 2002).

El otro punto a tener en cuenta se refiere a la naturaleza estructural de las pruebas utilizadas corrientemente en neuropsicología y por las cuales es posible que se superpongan aspectos de diferentes funciones cognitivas en una sola prueba. Es el caso de los *tests* de memoria verbal. En ellas debe tenerse en cuenta que las que tienen el diseño del California Verbal *test* como el TAVEC (Test de Aprendizaje Verbal Español–Complutense), por ejemplo, tienen mayor peso de función ejecutiva ya que incita a generar estrategias semánticas de codificación (Robinson y Ferrier, 2006). En ese sentido la prueba de aprendizaje verbal de Rey, al no presentar propuestas categoriales se presenta más libre y pura en términos de la evaluación de la capacidad de aprender una lista de palabras y por lo tanto sería una prueba reelección para evaluar la memoria episódica verbal más precisamente.

Otra de las limitaciones observadas se refiere a que en la mayoría de los estudios han agrupado a pacientes con grados diversos de patología. Hay pocos estudios que hagan diferencia entre pacientes diagnosticados con trastorno bipolar tipo I y trastornos bipolar tipo II. Esto cobra importancia desde el momento en que en la constelación sintomática de la bipolaridad podemos encontrar episodios de psicosis o abuso de sustancias que tienen también su impacto en las funciones ejecutivas y en la memoria verbal (Quraishi y Frangou, 2002).

Así mismo, la mayoría de los estudios realizados en pacientes bipolares son transversales. Los mismos comparan el rendimiento de pacientes bipolares con controles sanos y muchos de ellos proporcionan información acerca de las alteraciones cognitivas encontradas en los diferentes estadios de la enfermedad. No obstante para algunos autores estos solo constituyen indicadores aproximados. Muchos investigadores señalan este hecho como una importante limitación y sugieren que el testeado sucesivo con las mismas técnicas y sobre los mismos sujetos permite determinar más correctamente la cualidad progresiva de los cambios cognitivos (Goodwin y Jamison 2007; Martínez–Arán, Vieta, Reinares, Colom, Torrent, Sánchez–Moreno, Bernabarré, Goikolea, Comes y Salameo, 2004; Malhi et al, 2007; Robinson y Ferrier, 2006).

#### **4. Déficit cognitivo en trastorno bipolar: ¿rasgo de estado o endofenotipo?**

Una de las cuestiones que ha suscitado mayor interés científico últimamente ha sido el tema de los déficits neuropsicológicos como rasgo marcador de estado o inherente a la enfermedad bipolar misma. Numerosas investigaciones dan cuenta de alteraciones significativas en el funcionamiento cognitivo de pacientes en periodos en los que estos están libres de síntomas.

Lucy Robinson y colaboradores (Robinson et al., 2006) realizaron un meta análisis de los trabajos en los que fueron hallados déficits cognitivos en pacientes bipolares eutímicos. Estos autores encontraron evidencia de alteración significativa de la fluencia categorial y manipulación mental, ambos aspectos de la función ejecutiva. Según estos mismos autores el déficit se observa menos marcado en otras medidas ejecutivas como la fluencia fonológica, la memoria inmediata y la atención sostenida. Señalan también que esto es independiente de otras variables como el coeficiente intelectual premórbido o la cantidad de años de educación formal de los sujetos evaluados. Es de destacar que este trabajo también es consistente desde el punto de vista transcultural, ya que incluye estudios generados por diversos centros en todo el mundo.

No obstante, las alteraciones cognitivas reportadas en períodos asintomáticos no constituyen en sí mismas evidencia suficiente como rasgos marcadores de la enfermedad. Otros factores tales como síntomas residuales, medicación, criterios para definir la eutimia, variables del curso y duración de la enfermedad, pueden contribuir a un desempeño cognitivo deficitario.

Robinson y Ferrier, y Martínez–Aran y colaboradores (Martínez–Arán, Vieta, Reinares, Colom, Torrent, Sánchez–Moreno, Bernabarré, Goikolea, Comes y Salamero, 2004; Robinson y Ferrier, 2006) han investigado el funcionamiento neuropsicológico de pacientes bipolares en período eutímico, concluyendo que es posible evidenciar en estos un rendimiento significativamente inferior al de los controles. Las diferencias se han evidenciado en algunos aspectos de las funciones ejecutivas tales como flexibilidad y manipulación mental, y en la codificación o consolidación de información verbal junto con la recuperación de la misma. Estas observaciones, como ya se ha mencionado, se han hecho en base a los resultados de la evaluación realizada mediante un *test* de memoria verbal tradicional; el *test* de aprendizaje verbal de California. Para estos autores, en concordancia con el meta-análisis de Lucy Robinson y colaboradores (Robinson et al., 2006), el mayor deterioro se presenta a nivel de ciertas mediciones de la función ejecutiva y del aprendizaje verbal, en tanto que la atención, la velocidad psicomotora y la memoria inmediata muestran menor grado de alteración si bien también se ven afectadas.

Los déficits neuropsicológicos del trastorno bipolar han sido ampliamente estudiados en los adultos al punto de que las alteraciones en funciones ejecutivas, la memoria y la atención constituyen para varios autores rasgos fenotípicos neurocognitivos del trastorno. No obstante poco se puede concluir respecto de las características del trastorno bipolar en niños. Si bien existe consenso en que el trastorno bipolar pediátrico presenta labilidad afectiva, alta reactividad emocional e irritabilidad, lo que sugiere fallas en la regulación de los sistemas cerebrales responsables del control afectivo y comportamental, la caracterización del trastorno se dificulta por la frecuente comorbilidad con el trastorno por déficit atencional con hiperactividad. Los aportes de futuras



investigaciones en este sentido resultarán de suma utilidad tanto para el diagnóstico como para diseñar instrumentos de intervención desde edades tempranas.

### **Bibliografía**

Abdala, R.J. (2002). Neurociencias y psicoanálisis. En *Subjetividad y Procesos Cognitivos*, 2. Buenos Aires, UCES.

Akiskal, H. & Pinto, O. (1999). The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatric Clinical of North America*, 22, 517-534.

American Psychiatric Association (1994). *DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4 ed.). Washington: Mason.

American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental Disorders: DSM-IV-TR*. Washington: Masson.

Ardila A. y Ostrosky-Solis, F. (2008). Desarrollo histórico de las funciones ejecutivas. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8(1), 1-21.

Bernabarre, A.; Vieta E.; Martínez, Aran A.; García-García, M.; Martín, F.; Lomeña, F.;

Torrent, C.; Sánchez-Moreno, J.; Colom, F.; Reinares, M. y Valdéz M. (2003). Alteraciones en las funciones neuropsicológicas y en el flujo sanguíneo cerebral en el trastorno bipolar. *Revista de Psiquiatría Facultad de Medicina de Barcelona*, 30, 64-74.

Blackburn, I.M. 1975. Mental and Psychomotor Speed in Depression and Mania. *British journal of psychiatry*, 126,329-335.

Burin, D. I., (2002). Cognición y emoción. *Subjetividad y Procesos Cognitivos*, 2, 19-33.

Ciprian Ollivier J.; Cetkovich Bakmas, M. & Boullosa, O. (1985). Abnormally methylated compounds in mental illness. *Journal Biological Psychiatry Elsevier*, 243-246. Science Publishing,

Conti, N.A. (2007). *Historia de la depresión: la melancolía desde la antigüedad hasta el siglo XIX* (p.118). Buenos Aires: Polemos.

Damasio A. (2001). *El error de Descartes*. Barcelona: Crítica.

Delis, D.C.; Kramer, J.H.; Kaplan, E. & Ober, B. (1987). *California Verbal Learning Test*. New York: Psychological Corporation.

Ferrier, N.; Chowdhury, R.; Thompson, J.; Watson, S. & Young, A. (2004). Neurocognitive Function in Unaffected First-Degree Relatives of Patients with Bipolar Disorder: A Preliminary Report. *Bipolar disorders*, 6, 319–322.

Frangou, S.; Haldane, M.; Roddy D. & Kumari V. (2005). Evidence for deficit in tasks of ventral, but not dorsal, prefrontal executive function as an endophenotypic marker of bipolar disorder. *Biological psychiatry*, 58, 838–839.

Goodwin, F. & Jamison K. (2007). *Manic-depressive illness. Bipolar disorders and recurrent depression* (2a ed.). Oxford: Oxford University Press.

Hornstein, L. (2005). *Trastornos Bipolares: una asignatura pendiente*. www.sps.org.ar

Jiménez-Benítez, M.; Fernández, S.; Robles, I.; Moreno-Másmala, S.; López-Jaramillo C.; García-Valencia, J.; Palacio-Acosta, C. & Ospina-Duque, J. (2003). Características Neuropsicológicas del Trastorno Bipolar I. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 32, 357-372.

Julian, C. y Marino, D. (2010). Actualización en tests neuropsicológicos de funciones ejecutivas. *Revista Argentina de Ciencias del Comportamiento*, 2, 34–45.

Keller, J.; Nitschke, J.B.; Bhargave, T.; Deldin, P.J.; Gergen, J.A.; Miller, G.A. & Heller, W. (2000). Neuropsychological Differentiation of Depression and Anxiety. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(1), 3–10.

Le Doux, J. (1999). *El cerebro Emocional*. Barcelona: Ariel-Planeta.

Malhi, G.; Ivanovski, B.; Hadzi-Pavlovic, D.; Mitchell, P.; Vieta, E. & Sachdev, P. (2007). Neuropsychological Deficits and Functional Impairment in Bipolar Depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disorders*, 9, 114–125.

Martínez-Arán, A.; Vieta, E.; Colom, F.; Torrent, C.; Sánchez-Moreno, J.; Reinares, M.; Benabarre A.; Goikolea, J.M.; Brugué, E.; Daban, C. y Salamero, M. (2004a). Cognitive Impairment in Euthymic Bipolar Patients: Implications for Clinical and Functional Outcome. *Bipolar Disorders*, 6, 224-232

Martínez-Arán, A.; Vieta, E.; Reinares, M.; Colom, F.; Torrent, C.; Sánchez-Moreno, J.; Benabarre, A.; Goikolea, J.M.; Comes, M. & Salamero, M. (2004b). Cognitive Function across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic States in Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161, 262–270.

Mena, I.; Correa, R.; Nader A. y Boehme, V. (2004). Trastorno afectivo bipolar: evaluación de cambios funcionales cerebrales a partir de la técnica de Neuro-spect Tc99m-HMPAO. *Alasbimn Journal*, 6(23). Artículo Nº AJ23–1.

Postel, J. y Quétel, C. (1987). *Historia de la psiquiatría*. México: Fondo de Cultura Económica.

Quaraisi, S. & Frangou, S. (2002). Neuropsychology of Bipolar Disorder: A Review. *Journal of Affective Disorders*, 72, 209–226.

Ramos Loyo, J. (2006). Influencia de las emociones en los procesos cognoscitivos. En A.A. González Garrido y J. Ramos Loyo. *La atención y sus alteraciones. Del cerebro a la conducta*. México: El Manual Moderno.

Robinson, L.; Thompson, J.M.; Gallagher, P.; Goswami, U.; Young, A.; Ferrier, N.I. & Moore, B. (2006). A Meta-Analysis of Cognitive Déficits in Euthymic Patients With Bipolar Disorder. *Journal of Affective Disorders*, 93, 105–115.

Robinson, L. & Ferrier, N. (2006). Evolution of Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: A Systematic Review of Cross-Sectional Evidence. *Bipolar Disorders*, 8, 103–116.

Silva, A. (2005). *Clínica del espectro bipolar: Hipomanía y depresión bipolar*. Buenos Aires: Raffo.

Stagnaro, J.C. (2007). Prólogo. En Conti, N.A. *Historia de la depresión: la melancolía desde la antigüedad hasta el siglo XIX*. Buenos Aires: Polemos.

Suárez, J.H. (2007). Medicamentos anticonvulsivantes y cambios cognitivos en la epilepsia. *Acta Neurológica Colombiana*, 23(1), 31–38.

Thompson, J.; Gray, J.; Hughes, J.; Watson, S.; Young, A. & Ferrier, N. (2007). Impaired Working Memory Monitoring in Euthymic Bipolar Patients. *Bipolar Disorders*, 9, 478–489.

Vazquez, G.H.; Nasetta, S.; Mercado, B.; Romero, E.; Tifner, S.; Ramon, M.; Garelli, V.; Bonifacio, A.; Akiskal, K.; Akiskal, H. (2007). Validation of the TEMPS-A Buenos Aires: Spanish Psychometric Validation of Affective Temperaments in a Population Study of Argentina. *Journal of Affective Disorders*, 100, 23–29.

Vázquez, G.H. y Akiskal, H.S. (2005). Escala de temperamento de Memphis, Pisa, París y San Diego-Versión autoaplicada (TEMPS-A). [The temperament evaluation of the Memphis, Pisa, Paris and San Diego autoquestionnaire, Argentine version (TEMPS-A Buenos Aires)]. *Vertex, Revista Argentina de Psiquiatría*, 16, 89–94.

Fecha de recepción: 26/06/12

Fecha de aceptación: 29/07/12