

Alteraciones cognoscitivas en pacientes con trastorno bipolar eutímicos

Laura Zárate-Garduño, Ana Luisa Sosa-Ortíz, Lino Palacios-Cruz

RESUMEN

La enfermedad llamada por Kraepelin enfermedad maníaco depresiva representa el concepto actual de trastorno bipolar que en su etapa aguda tiene disfunciones ejecutivas, déficit de memoria, atención, percepción visoespacial y velocidad psicomotora; estas pueden volverse crónicas. En el trabajo se describen alteraciones neuropsicológicas entre pacientes y un grupo control. Se eligieron pacientes de ambos sexos de 26 a 62 años de edad. Se practicó análisis estadístico. Se demostraron alteraciones cognoscitivas en sujetos bipolares en fases de eutimia y el estudio demostró que la enfermedad tiene efectos en el estado cognoscitivo.

Palabras clave: enfermedad bipolar, cambios cognoscitivos, estudio estadístico, alteraciones neuropsicológicas.

COGNOSCITIVES ALTERNATIONS IN PATIENTS WITH EUTHYMICS BIPOLAR DISEASE

ABSTRACT

Kraepelin described a disease that he denominated maníaco depresivo and now is called bipolar disease that in its acute state has changes in visoespacial perception and psicomotor speed. This acute changes

Recibido: 17 marzo 2005. Aceptado: 28 abril 2005.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Subdirección de Neuropsiquiatría. Correspondencia: Ana Luisa Sosa Ortíz. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Subdirección de Neuropsiquiatría. Insurgentes Sur # 3877 Col. La Fama 14269 México, D.F.

some times become chronic. In this paper are described the neuropsychological alteration in a group of these patients compared with a similar control group. The age of both groups was similar from 26 to 62 years. On statistical analysis was done. Cognitive alterations were demonstrated in bipolar patients in euthymic state and was demonstrated that the disease has effect in cognitive state.

Key words: bipolar disease, cognitive changes, statistic study, psychological alterations.

En 1896 Kraepelin propuso la separación de las psicosis en dos grupos distintos: la demencia precoz y la enfermedad maníaco depresiva¹. La segunda caracterizada por un curso episódico y un pronóstico benigno representa la base para el concepto actual de trastorno bipolar(TB)^{2,3}. La teoría de que los pacientes con trastorno bipolar tienen una recuperación completa interepisódica es ampliamente aceptada a pesar de la ausencia de investigaciones sistemáticas al respecto⁴. En estudios que evalúan el efecto a nivel psicosocial del TB se reporta que entre 30 y 60% de los individuos con este trastorno no recobran un funcionamiento total en dominios profesionales y sociales; con estos datos, surge la hipótesis de que este deterioro profesional y social pudiera ser la manifestación de un deterioro a nivel cognoscitivo.

La disfunción cognitiva ha sido descrita en pacientes con TB durante las fases maníaca y depresiva^{4,5} pero investigaciones más recientes han demostrado un deterioro neuropsicológico en pacientes bipolares eutímicos, lo que reta al concepto dicotómico de Kraepelin⁶. La naturaleza y génesis de tales deficiencias queda aún por dilucidar.

Los estudios de alteraciones cognitivas se real-

zaron inicialmente en pacientes que cursaban fases agudas del trastorno bipolar, demostrando disfunciones ejecutivas, déficit en memoria, atención, velocidad de procesamiento de la información, percepción visoespacial y velocidad psicomotora^{5,7-12}. Posteriormente, se hizo manifiesto que estas deficiencias pueden ser crónicas, puesto que patrones similares de disfunción fueron encontrados durante la remisión de episodios afectivos agudos y cuando los pacientes entraron en períodos de eutimia^{4,7,13-19}. En paralelo a estas alteraciones cognitivas, se han demostrado alteraciones funcionales y estructurales en lóbulos frontales y temporales, ganglios basales, hipocampo, amígdala, cerebelo, sustancia blanca subcortical y ventrículos en individuos con TB^{1,20,21}. Una de las hipótesis más atractivas para esta disfunción es la disminución en el volumen de sustancia gris y disminución de flujo sanguíneo en la corteza prefrontal de pacientes con TB, al compararse con personas sin esta enfermedad⁹. Se sabe que la corteza prefrontal está involucrada en la regulación de respuestas emocionales, juicio, atención y funciones ejecutivas¹⁰.

En conjunto, estos hallazgos implican que las anomalías neuroconductuales son una característica estable del trastorno. Uno de los problemas cognitivos reportados con mayor consistencia es el deterioro de la memoria episódica. El aprendizaje y la memoria dependen de la habilidad para organizar la información al momento del aprendizaje. Estudios recientes¹⁰ han demostrado deficiencias en la memoria verbal episódica en sujetos eutímicos con diagnóstico de TB1; se considera que estas deficiencias están mediadas por dificultades en la organización verbal durante el aprendizaje.

La valoración neuropsicológica de pacientes bipolares eutímicos, sugiere que tales deficiencias persisten durante la remisión aunque su evolución temporal no ha sido descrita. Estudios recientes muestran déficit selectivos en grupos de alto riesgo. Los correlatos anatómicos inferidos a través de estudios neuropsicológicos son consistentes con hallazgos de neuroimagen y patología que han identificado alteraciones de la corteza prefrontal y disrupción de vías fronto-estriatales en el trastorno bipolar⁸.

Algunos investigadores han conceptualizado el déficit en tareas "frontales" como un deterioro en el control ejecutivo de la memoria de trabajo^{9,15,16}. Otros autores han rechazado tal hipótesis al demostrar alteraciones en pruebas de atención que no involucran a la memoria de trabajo. Estos autores consideran que las alteraciones en el mantenimiento de la atención son un rasgo característico del trastorno bipolar²².

Los estudios de casos y controles llevados a cabo recientemente por Cavanagh, *et al*³ y Clark, *et al*¹⁰ apoyan al acuerdo general creciente de un síndrome cognoscitivo persistente en los pacientes con trastorno bipolar. Ambos estudios reportan que pacientes verificados como eutímicos muestran un déficit neurocognoscitivo en tareas de aprendizaje verbal y memoria.

¿Existe una disfunción cognoscitiva en sujetos con trastorno bipolar durante los períodos de eutimia? Esta pregunta ha sido planteada por diferentes equipos de investigación.

Clark, *et al*, observaron, en una cohorte de pacientes bipolares eutímicos, la presencia de déficit persistentes en la memoria de trabajo espacial y otras funciones prefrontales, como la capacidad para cambiar de escenarios hipotéticos y el mantenimiento de la atención. Sobre todo, demostraron que estos déficit se observan únicamente en pacientes que permanecen con síntomas afectivos residuales, excepto en el caso de la atención sostenida, que se observó incluso en pacientes eutímicos totalmente libres de síntomas afectivos residuales¹⁰.

Cavanagh, *et al*³, informan que en pacientes bipolares eutímicos, la función ejecutiva prefrontal permanece relativamente intacta; estos autores no estudiaron la influencia de los síntomas afectivos residuales sobre el desempeño cognoscitivo.

En ambos estudios se encontró una correlación negativa entre el número de episodios maníacos y el aprendizaje verbal. Clark, *et al*, también encontraron que el desempeño en este dominio estaba inversamente relacionado al tiempo desde el primer episodio y el número de episodios depresivos. Estos índices mostraron relaciones significativas similares en la capacidad de mantener la atención.

Aunque ambos estudios sugieren que los déficits cognoscitivos empeoran con la severidad/progresión de la enfermedad. La variabilidad puede considerarse causada por la falta de control para los síntomas residuales en el estudio de Cavanagh, *et al*, aunque debe notarse que los resultados de escalas afectivas son muy bajos en esa muestra, tabla 1.

OBJETIVOS

Objetivo principal: describir alteraciones neuropsicológicas en un grupo de pacientes con TB1, eutímicos y comparar estos resultados con los de un grupo de sujetos sin diagnóstico en el eje 1, con características demográficas similares.

Objetivos secundarios: identificar los dominios

Tabla 1. Resultados obtenidos.

RESUMEN DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS PARA DESCRIBIR ALTERACIONES COGNOSCITIVAS EN PACIENTES BIPOLARES EN FASES DE EUTIMIA			
Autor	Nº	Instrumentos	Conclusiones
Fenner 1998	41TBI 20 controles	Digit Symbol; Letter Cancellation; Trail-Making Test Digit Span; Visual Memory Span; Rey Auditory Verbal Learning Test; Rey-Osterrieth Complex Figure Test; FAS; Tower of London	Evidencia de alteraciones cognitivas específicas; aprendizaje de nueva información y en la recuperación de datos. Desempeño pobre en FAS, Trail Making B tareas de Lendtes y dígitos invertidos; Sugerentes de alteraciones en la función ejecutiva
Ven Gorp 1998	29 TBI; 12 con dependencia previa al alcohol y 13 sin dependencia previa 22 controles	California Verbal Learning Test; Rey-Osterrieth Complex Figure; Controlled Oral Word Association Test; Stroop Color and Word Test Wisconsin Card Sorting Test	Déficit neurocognitivos persistentes en memoria y funciones ejecutivas, con un efecto negativo agregado de la dependencia al alcohol.
Rubinstein 2000	18 TBI	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery	Funciones ejecutivas relativamente intactas con alteración específica de la memoria de reconocimiento visoespacial
Bearden 2001		Revisión de la literatura	Disfunción relativa del hemisferio derecho evidenciada por deterioro en funciones visoespaciales; anomalías de la lateralización y manía secundarias a lesiones en sustancia blanca frontal y GB
Zubiena 2001	19 TBI 15 controles	Batería neuropsicológica	Deficiencias en aprendizaje verbal, funciones ejecutivas y coordinación motora
Berns 2002	13 TBI 14 controles	PET Tiempos de reacción seriados	Los sujetos con TBI no tuvieron una activación normalizada de circuitos de atención (parálisis superior y área motora suplementaria) si no del sistema límbico
Clark 2002	16TBI	Batería Neuropsicológica	Déficit en memoria de trabajo espacial, en mantenimiento y dirección de la atención. Solo en segundo permaneció cuando se controló la variable de síntomas afectivos residuales
Cavanaugh 2002		Batería Neuropsicológica	En pacientes bipolares eutímicos, la función ejecutiva prefrontal permanece relativamente intacta
Donaldson 2003	48	IRM; Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised; National Adult Reading Test; Wechsler Memory Test III	hipoactividad - CI: memoria general, memoria de trabajo; Historia de consumo de alcohol en la familia - CI: Duración de la enfermedad asociación negativa con memoria general pero no asociado con CI o memoria de trabajo
Gildengers 2004	18 TBI y TBII 45 controles	MMSE M Mattis Dementia Rating Scale Executive Interview	44% con MMSE 1 o más de debajo de los sujetos control, 56% en el MDRS y 17% en la EI
Dekersbach 2004	25 TBI 25 controles	Rey-Osterrieth Complex Figure Test	Los problemas de memoria no-verbal en sujetos eutímicos con TBI están mediados por un uso pobre de estrategias durante la codificación pero no parecen reflejar deficiencias en la retención de la información no verbal.

cognitivos afectados y determinar si existe una relación con variables clínicas y evolutivas de la enfermedad (p. ej. tiempo total de la enfermedad, número y tipos de episodios afectivos, tratamientos farmacológicos, etcétera).

Determinar cuáles pruebas neuropsicológicas serán más sensibles para determinar la disfunción cognitiva en estos pacientes. Inferir correlatos anatómicos y funcionales con los resultados de las pruebas neuropsicológicas.

Hipótesis: los pacientes se verán afectados en áreas de funcionamiento ejecutivo, memoria y mantenimiento de la atención. Habrá una correlación entre deterioro cognoscitivo con un número mayor de episodios afectivos e ingesta de carbonato de litio, benzodiacepinas y antipsicóticos típicos.

Se trata de un estudio observacional, transversal y analítico que comprende la administración de una batería de pruebas neuropsicológicas a dos grupos de sujetos; el primero compuesto por 16 sujetos atendidos en la consulta externa con diagnóstico clínico de trastorno bipolar tipo 1, según criterios del DSM-IV² (apéndice II); corroborado por la aplicación del Mini inventario neuropsiquiátrico internacional (INI)²³⁻²⁵. En el grupo control participaron voluntarios sanos, en quienes se descartó la presencia de trastor-

nos mentales codificados en el eje 1 del sistema del DSM-IV⁴.

Mediante la administración de un cuestionario de acuerdo al estudio se colectaron datos demográficos, características clínicas y evolutivas de los pacientes y del tratamiento farmacológico al momento de la evaluación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se eligieron pacientes, de ambos sexos, de 26 a 62 años de edad, con escolaridad mínima de educación primaria concluida, con diagnóstico en el expediente de trastorno bipolar tipo 1, de acuerdo con los criterios de la 4^a edición del Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (DSM-IV) y corroborado mediante la entrevista MINI, que aceptaron participar en el estudio; con ausencia de al menos cuatro meses de sintomatología afectiva o psicótica y una escala de Hamilton para depresión²⁷ con una puntuación igual o menor a 7 y de Young²⁶ para manía igual o menor a 3.

Se excluyeron sujetos con presencia de un episodio afectivo en el momento de la evaluación (depresivo, maníaco, mixto, hipomaníaco), aquellos que se negaron a proporcionar una carta de consentimiento informado, que tuvieran otros trastornos mentales del eje 1 (del sistema multiaxial de diagnóstico del DSM-IV), presencia de otras enfermedades médicas que impidiesen la evaluación o modificaran el estado cognoscitivo de los pacientes. Se eliminaron de la muestra, en fin, a los pacientes que no completaron todas las pruebas neuropsicológicas y aquellos que el día de la evaluación manifestaron sintomatología afectiva o psicótica.

Determinación de variables

Variables demográficas: edad, sexo, escolaridad.

Variables independientes: diagnóstico de TB 1, número de episodios afectivos (depresivos, maniacos, hipomaníacos, mixtos), duración total de la enfermedad, psicofármacos, TEC, número de internamientos.

En cuanto a los psicofármacos, no se tomó en cuenta la historia farmacológica de los sujetos dada la incapacidad de objetivar tales datos; por lo tanto, sólo se tomó en cuenta el tratamiento al momento de la evaluación, se registró el tiempo de tratamiento y la adherencia al mismo.

Variables dependientes: estado cognoscitivo; valorando los siguientes dominios -funciones ejecutivas, a través de la prueba F-A-S de fluencia verbal;

orientación, atención, lenguaje, memoria, habilidades constructivas y razonamiento a través del COGNISTAT, Cociente intelectual total, de ejecución y verbal por medio de la prueba de inteligencia para adultos de Wechsler; organización perceptual y memoria visual por medio de la prueba de la figura compleja de Rey-Osterreith; memoria verbal con la lista de aprendizaje de palabras de Rey; y finalmente, la identificación de cambios cognoscitivos y funcionales a través del reporte del cuidador por medio de la aplicación del cuestionario para el informante de deterioro cognitivo en la vejez.

Pruebas aplicadas para la selección de pacientes y controles.

- Escala de depresión de Hamilton (HAM-D)²⁷ *Hamilton depression rating scale*: la HAM-D fue diseñada para medir la severidad de síntomas depresivos en pacientes con una enfermedad depresiva primaria. La cuantificación de la severidad de los síntomas puede ser utilizada para: estimar la severidad de los síntomas antes del tratamiento, determinar el efecto del tratamiento en los síntomas y detectar una reaparición de los mismos (recaída o recurrencia). La escala HAM-D es ampliamente utilizada tanto en pacientes deprimidos como en otras poblaciones. Se aplica en forma de una lista que se califica de 0 a 4 ó de 0 a 2 puntos en cada pregunta; inicialmente, esta escala tenía 21 preguntas, de los cuales Hamilton sugirió no se contaran las últimas 4 por ocurrir infrecuentemente o por describir aspectos de la enfermedad en vez de la severidad.

La HAM-D fue diseñada para ser administrada por clínicos tales como médicos, psicólogos y trabajadores sociales con experiencia en trabajar con enfermos psiquiátricos.

- Escala de manía de Young - *Young mania rating scale (YMRS)*²⁶ publicada en 1978, cuando existían pocas escalas para valorar esta condición y muchas para estimar la depresión; la YMRS tiene el propósito de medir la severidad de síntomas maniacos, estimar el efecto del tratamiento y determinar una posible recurrencia o recaída. Las preguntas fueron seleccionadas en base a descripciones de los síntomas cardinales de la manía, pretendiendo reflejar desde las formas leves hasta las severas de la enfermedad. Fue desarrollada siguiendo el estilo de la HAM-D.

La YMRS consiste en una lista de verificación de 11 preguntas que se califican de 0 a 4 o de 0 a 8. Siete reactivos se califican con puntuaciones que van de 0 a 4 y para mejorar esa calificación emplean descriptores de severidad. Cuatro puntos (irritabilidad, discurso, contenido del pensamiento, así como conducta agresiva y disruptiva) se califican del 0 al 8 y

también incluyen descripciones de severidad; estos reactivos se califican mediante puntajes mayores para compensar la pobre cooperación en pacientes severamente enfermos.

- Mini inventario neuropsiquiátrico internacional, MINI. *Mini international neuropsychiatric interview*^{24,25}.

Se utilizó esta prueba en ambos grupos, en el de pacientes para corroborar el diagnóstico de TB1 y descartar la presencia de otros trastornos mentales y en los controles para descartar la presencia de cualquier trastorno mental.

La mini es una entrevista diagnóstica estructurada de breve duración que explora los principales trastornos psiquiátricos del eje 1 del DSM-IV y el CIE-10. Se han llevado a cabo estudios de validez y confiabilidad comparando la MINI con el SCID-P para el DSM-III-R y el CIDIO (una entrevista estructurada desarrollada por la Organización Mundial de la Salud para entrevistadores no clínicos para el CIE-10). Los resultados de estos estudios muestran que la MINI tiene un puntaje de validez y confiabilidad aceptablemente alto, pero puede ser administrado en un periodo de tiempo mucho más breve (promedio de 18.7 ± 11.6 minutos, media de 15 minutos) que los instrumentos mencionados.

Batería de pruebas neuropsicológicas

- Prueba controlada de asociación de palabras
*FAS Verbal freency test*¹⁸
Controlled word association test

Se trata de una prueba cuya principal finalidad es valorar funciones ejecutivas. Se le pide al sujeto que genere tantas palabras como le sea posible que empiecen con las letras F, A y S en tres intentos de 60" cada uno. La fluencia verbal es una medida sensible de las funciones ejecutivas, probablemente porque se requiere que el sujeto evaluado genere sus propias estrategias. Los pacientes con lesiones frontales izquierdas presentan déficit en esta prueba.

- Examen del estado neuroconductual*
*COGNISTAT versión español*²⁷
Neurobehavioural cognitive status examination

Se trata de una prueba cognoscitiva de rastreo, que evalúa las áreas de orientación, atención, lenguaje, memoria, habilidades constructivas y razonamiento; su aplicación requiere habitualmente de 30 a 40 minutos, a cargo de un clínico entrenado, lo cual representa una ventaja en comparación con baterías neuropsicológicas más elaboradas (por ejemplo, el *test* de Barcelona), las cuales requieren más tiempo de evaluación y también un mayor nivel de escolaridad. El resultado

lo proporciona en la forma de un perfil que permite establecer si existe o no una alteración cognoscitiva. La confiabilidad de la prueba ha sido evaluada en un estudio de 72 pacientes admitidos a un hospital psiquiátrico (Louge PE, et al, 1993). La confiabilidad de tipo prueba-reprueba con un intervalo de una semana fue de $k=0.69$. No disponemos de datos acerca de la confiabilidad inter evaluador. Con respecto a los datos de validez, tres estudios han mostrado que pacientes con trastornos mentales secundarios a enfermedades neurológicas tienen un desempeño significativamente peor en el COGNISTAT que los pacientes con trastornos mentales primarios. La sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de trastornos secundarios en estos estudios, con un punto de corte igual a la falla en cualesquiera de las subpruebas o con una calificación promedio = o menor a 13 fue de 72 a 83% y de 47 a 73%, respectivamente. Otro estudio encontró que la falla en al menos una subescala del COGNISTAT proporcionaba una sensibilidad del 93% y una especificidad del 56% para la detección de padecimientos neurológicos en sujetos no psiquiátricos menores de 65 años; pero, su desempeño es mucho menor en sujetos mayores de 65 años. Otro estudio encontró una sensibilidad de 100% y una especificidad de 28% para distinguir entre trastornos neurológicos y depresión. Varios estudios han mostrado que el COGNISTAT permite detectar deterioro cognoscitivo en pacientes con lesiones cerebrales. En un estudio, la prueba detectó deterioro en 28 sujetos de 30 (candidatos a neurocirugía), con lesiones demostradas por estudios de neuroimagen. Otro estudio mostró que los sujetos con enfermedad cerebrovascular del hemisferio izquierdo tenían peor rendimiento en las áreas de lenguaje, memoria verbal y razonamiento, con respecto a sujetos con trastornos psiquiátricos, y que los sujetos con lesiones del hemisferio derecho tenían peor rendimiento que los controles en las subescalas de denominación y habilidades constructivas. Existe también un estudio con pacientes con enfermedad de Alzheimer y demencia vascular en el cual las calificaciones en las subescalas de atención, lenguaje, memoria y razonamiento, se correlacionaron con deficiencias de la perfusión de regiones cerebrales posteriores medida a través de SPECT. La validez concurrente de la prueba ha sido evaluada así mismo en un estudio con 54 pacientes, a los cuales se les aplicó el COGNISTAT y una batería neuropsicológica completa. Se encontraron correlaciones significativas entre la subescala de atención y el *subtest* de repetición de dígitos del WAIS-R; entre las subescalas de lenguaje del COGNISTAT y las pruebas de lenguaje del WAIS-R y el Boston

Naming Test entre la subescala de habilidades constructivas y la prueba de reproducción visual del WAIS; de la subescala de memoria y de California Verbal Learning Test; entre la subescala de cálculo y la prueba de aritmética del WAIS-R (Marcotte TD et al 1997, Mitrushina M, 19994; Asociación Psiquiátrica Americana, 2000). La prueba ha sido estandarizada así mismo en nuestra población, en sujetos de 18 a 66 años (Hart K, 1997). En este estudio, el COGNISTAT nos permitirá demostrar de manera directa la presencia o ausencia de alteraciones cognoscitivas.

• *Escala de inteligencia para adultos de Wechsler (WAIS)*^{29,28} *Wechsler adult intelligence test*: esta prueba es la revisión y estandarización elaborada en 1955 de la escala de Wechsler Bellevue. Es una prueba construida con la finalidad de obtener una medida estándar de inteligencia. La prueba evalúa información en seis áreas verbales: información social, comprensión, aritmética, vocabulario y repetición de dígitos directos e inversos. También valora ejecución no verbal en las áreas de símbolos dígitos, construcción de diseños con bloques reproducidos a través de un estímulo gráfico, ordenamiento de figuras, completar figuras y ensamble de objetos. La discrepancia entre las escalas de CI verbal y de ejecución, así como las variaciones entre los puntajes de las subpruebas, pueden ser utilizados para delimitar áreas intelectuales intactas y las deficientes. Esta prueba fue validada al español en 1992.

• *Figura de compleja de Rey-Osterreith*
The Rey-Osterreith complex figure test^{30,31}

La figura fue desarrollada por Rey en 1941 para investigar la organización perceptual y la memoria visual en sujetos con lesiones cerebrales. En 1944 Osterrieth, estandarizó la figura de Rey obteniendo datos normativos de ejecución. Permite la valoración de varios procesos cognoscitivos: de planeación, habilidades de organización y estrategias para resolver problemas, además de funciones preceptúales motoras y amnésicas. Consiste en una figura geométrica compleja (figura de Rey-Osterreith) y una figura alternativa (figura de Taylor). El sujeto debe copiar la figura que se presenta en un plano horizontal; durante la copia existen varios métodos para evaluar la ejecución. Los más utilizados consisten en darle al sujeto un lápiz de diferente color por cada trazo, sin previo aviso se le pide que reproduzca la figura de memoria. La puntuación total es de 36 puntos, dando 2 puntos al elemento correcto, uno al pobemente correcto, un punto al incompleto pero bien colocado, $\frac{1}{2}$ al incompleto y pobemente colocado y 0 cuando el elemento está ausente; esto se suma en la copia de la figura,

que refleja la precisión de la versión original y que se considera una medida de habilidades visuconstructivas; de la misma forma, se califica la evocación para determinar la cantidad de información recuperada en un lapso de tiempo.

Cuestionario para el informante de deterioro cognitivo en la vejez IQCODE Informant questionarie on cognitive decline in the elderly^{32,33}

Se trata de un cuestionario desarrollado por Jorm, *et al* (Jorm, *et al*, 1989), el cual permite, mediante la calificación proporcionada por un cuidador del paciente evaluar si éste ha tenido cambios cognoscitivos y funcionales con respecto a sí mismo a lo largo del tiempo. Se trata de un estudio bien validado (Jorm, *et al*, 1992, 1994, 1996; Mulligan, *et al*, 1996). La consistencia interna del IQCODE fue de 0.93 y la correlación con el mini examen del estado mental de Folstein fue de 0.78. Otro estudio mostró que los sujetos con peores calificaciones requirieron institucionalización y cuidados prolongados. El IQCODE nos proporcionará en el presente estudio una medida del cambio (deterioro) cognoscitivo en el sujeto. Además, se trata de un instrumento cuyos resultados no se ven influenciados por el nivel educativo o cultural ya que compara al sujeto evaluado contra sí mismo.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva; después se aplicaron pruebas de normalidad para variables cuantitativas (Kolmogorov-Smirnov).

Posteriormente, procedimos al análisis comparativo entre el grupo de pacientes y el grupo de sujetos control, para determinar diferencias en el estado cognoscitivo (mediante pruebas de χ^2 y de Mann-Whitney).

En el grupo de pacientes se hizo un subanálisis para determinar si existe una correlación entre las variables clínicas (número de episodios, etc.) y las variables del estado cognoscitivo (mediante coeficientes de correlación de Pearson o Spearman).

RESULTADOS

a. Características de la muestra

El grupo de pacientes estuvo compuesto por 31 individuos, 14 varones y 17 mujeres, de 20 a 62 años de edad; previo a iniciar la valoración neuropsicológica se corroboró el diagnóstico de TB1 mediante la aplicación de la escala mini; la eutimia en estos pacientes al momento de la evaluación se confirmó mediante la entrevista clínica y la aplicación de las es-

calas HAM-D y YMRS; en la primera se obtuvo una media de 4.15 puntos y en la segunda de 1.8 puntos, con rangos de 2 a 7 y 1 a 3 respectivamente.

Al aplicar la prueba de Kolmogorov-Smirnov para distribución normal en variables cuantitativas encontramos que se trata de una distribución anormal o no gaussiana, por lo que se procedió a utilizar fórmulas estadísticas no paramétricas.

No hubo diferencias significativas entre los pacientes y controles con respecto a edad, escolaridad y género, como puede comprobarse en la tabla 2.

Tabla 2. Análisis comparativo de características demográficas

	PACIENTES (n=31)	CONTROLES (n=14)	p
Edad años mediana (rango)	32 (20 a 62 años)	31 (21 a 54)	0.796*
Femenino n (%)	17(54.8%)	7(50%)	0.763"
Masculino n (%)	14 (45.2%)	7(50%)	0.763"
Escolaridad años mediana (rango)	12(6 a 18)	12 (9 a 24 años)	0.187*

*Prueba de Mann-Whitney para muestras independientes; **Prueba de Chi-cuadrada

Después, procedimos a describir las características clínicas y evolutivas de la enfermedad bipolar en nuestro grupo de pacientes (tabla 3).

Tabla 3. Características clínicas y evolutivas de los pacientes (n=31).

Cicladores Rápidos, frecuencia (porcentaje)	3(9.7%)
Número total de episodios afectivos, mediana (rango)	4(1 a 50)
Número de episodios depresivos, mediana (rango)	2(0 a 24)
- Con síntomas psicóticos, frecuencia (porcentaje)	13(41.9%)
- Sin síntomas psicóticos, frecuencia (porcentaje)	18(58.1%)
Número de episodios de manía, mediana (rango)	2(1 a 24)
- Con síntomas psicóticos, frecuencia (porcentaje)	28(90.3%)
- Sin síntomas psicóticos, frecuencia (porcentaje)	3(9.7%)
- Eufórica, mediana (rango)	1(0 a 19)
- Irritable, mediana(rango)	1(0 a 6)
- Catatónica, mediana(rango)	0(0 a 1)
Número de episodios de hipomanía, mediana (rango)	0(0 a 3)
Número de episodios mixtos, mediana (rango)	0(0 a 2)
- Con síntomas psicóticos, frecuencia (porcentaje)	4(100%)
- Sin síntomas psicóticos, frecuencia (porcentaje)	0(0/.)
Duración total de la enfermedad en años, mediana (rango)	8 (2 a 40)

Se describió el tratamiento farmacológico actual y se corroboró la adherencia al mismo mediante la revisión de niveles séricos recientes de estabilizadores del afecto y niveles de prolactina en el caso de utilización de antipsicóticos. En el caso de las benzodiacepinas y antidepresivos no se contó con exámenes de laboratorio específicos, por lo que en estos casos, el apego farmacológico no pudo respaldarse con datos precisos; sólo se tomó en cuenta el autorreporte del paciente (tabla 4). Con el fin de describir, las dosis de medicamentos en formatos uniformes para cada

categoría, se expresan los valores en equivalencias de diazaepam para benzodiacepinas, clorpromazina para antipsicóticos típicos, y en cuanto a los antipsicóticos atípicos, todos los pacientes incluidos en nuestra muestra tomaban olanzapina, por lo cual se expresan las dosis de este fármaco.

Tabla 4. Tratamiento farmacológico.

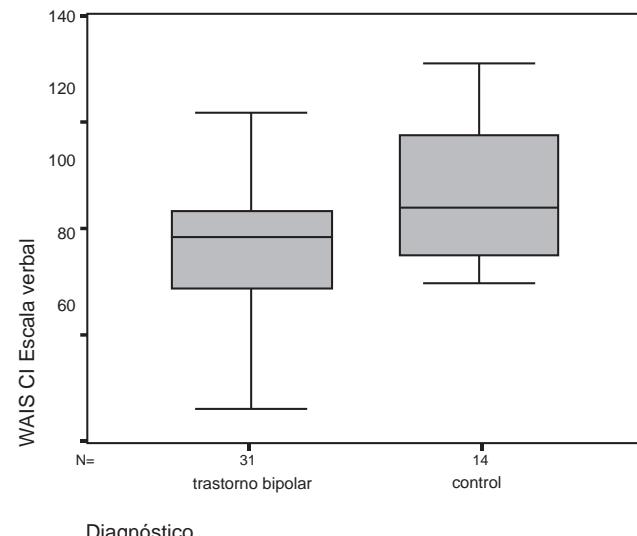
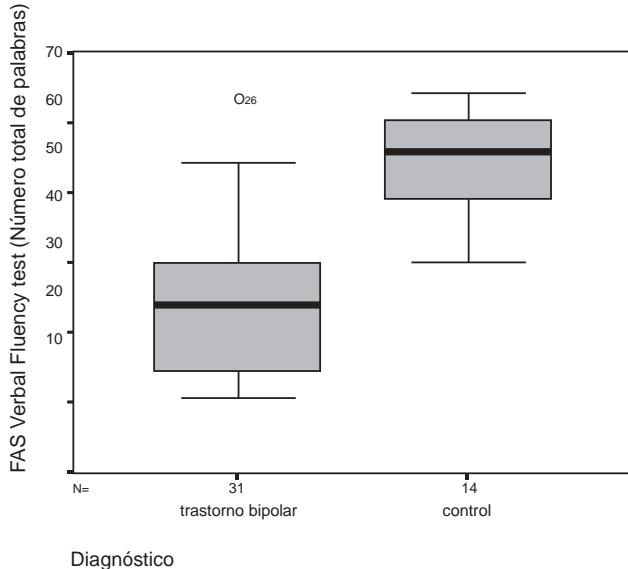
Familia	Frecuencia y Porcentaje (%)	Dosis mg Mediana (rango)
Estabilizadores del afecto	28 (90.3)	-
Litio	16 (51.6)	900 (300 a 1800)
Carbamazepina	6(19.4)	600 (200 a 600)
Ácido valpróico	4(12.9)	1000 (500-1200)
Más de 1	2(6.5)	-
No toma	3(9.7)	-
Antipsicóticos	18(54)	-
Típicos	9(27)	1200 (400 a 2400)*
Atípicos (olanzapina)	9(27)	10(5a30)
Benzodiacepinas	7(22.6)	5 (1 a 20)**
Antidepresivos	10(32.3)	-

* Equivalencias en mg de clorpromazina; ** Equivalencias en mg de diazepam

b. Análisis comparativo de las funciones cognoscitivas entre pacientes y controles.

Los dos grupos se compararon entre sí con pruebas no paramétricas para muestras independientes. En la tabla 5 se expresan las medianas y los rangos de los resultados obtenidos en cada una de las pruebas de la batería neuropsicológica comparando ambos grupos mediante la prueba de Mann-Whitney. Los valores significativos de p se muestran en negritas.

En número total de palabras producidas en la prueba FAS de fluencia verbal, fue significativamente menor en los pacientes, como se demuestra en la gráfica 1.



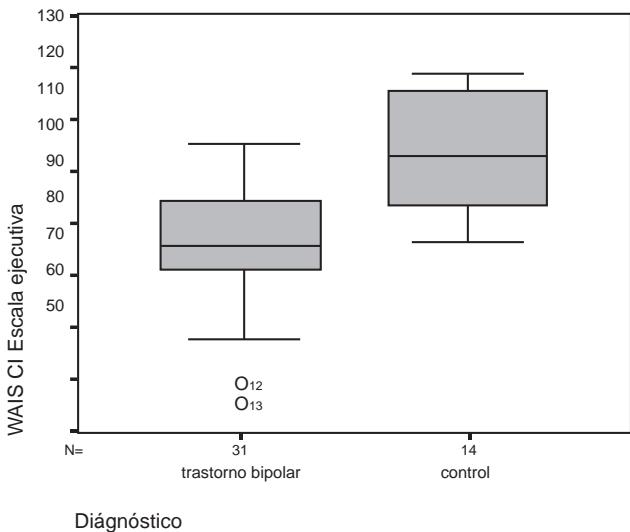
Gráfica 2. Comparación de los puntajes de CI verbal entre pacientes y controles $p=0.004$.

Mediante el segundo apartado del COGNISTAT se valoró el nivel de orientación temporoespacial, observamos que algunos pacientes tuvieron deficiencias significativas, al contrario de los controles, en quienes no hubo fallas a este nivel (tabla 5). Asimismo, el grado de atención, que también se valora con una de las subescalas del COGNISTAT resultó significativamente peor en algunos de nuestros pacientes (tabla 5). Por otra parte, encontramos las diferencias más significativas entre el grupo de pacientes y el grupo control en los resultados de la subprueba de memoria en este mismo instrumento; incluso, las puntuaciones de algunos de ellos entran en el nivel de daño severo (tabla 5).

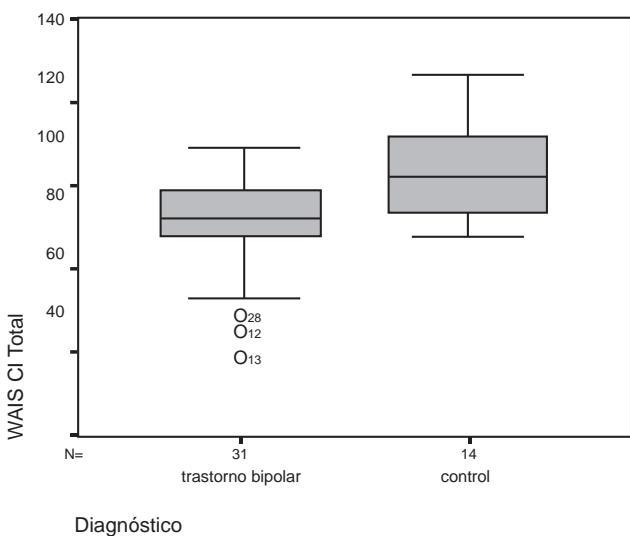
Tabla 5. Resultados de la evaluación neuropsicológica.

PRUEBA Mediara (rango)	PACIENTES (n=31)	CONTROLES (n=14)	p
F-A-S Verbal Fluency Test	34 (21-63)	55.5 (40-54)	< 0.001
COGNISTAT			
- Orientación	12(8-12)	12 (valor constante)	0.012
- Atención	6(3-8)	7(6-8)	0.011
- Comprensión	5(3-9)	6 (5-6)	0.103
- Repetición	11 (8-12)	11(11-12)	0.253
- Denominación	7(4-8)	7(valor constante)	0.281
- Habilidades constructivas	5(0-6)	5(1-6)	0.323
- Memoria	7 (0-12)	11 (8-12)	< 0.001
- Cálculo	4(0-4)	4(2-4)	0.149
- Analogías	6 (0-8)	6(6-7)	0.055
- Juicio	5 (2-6)	5 (5-6)	0.342
WAIS			
- CI verbal	100 (67 a 123)	105.5 (91-132)	0.048
- CI ejecución	8.5 (5.5-10.5)	102.5 (86-118)	< 0.001
- CI total	93 (59-110)	103 (88-127)	0.003
Figura de Rey			
- Copia	23(9-36)	4.5 (12-31)	0.931
- Memoria	16(5.5-30)	16.5 (10-21)	0.830
- Palabras	78 (30-95)	83 (63-97)	0.042
IQCODE	3.19 (3-3.8)	3 (2.7-3.03)	< 0.001

En cuanto al desempeño en la prueba de inteligencia (WAIS) encontramos que los coeficientes intelectuales (CI) totales, verbales y de ejecución fueron menores en el grupo de pacientes, con resultados estadísticamente significativos en la comparación entre grupos para las tres puntuaciones (tabla 5); resultando mayor la diferencia en la escala de ejecución (gráficas 2,3 y 4).

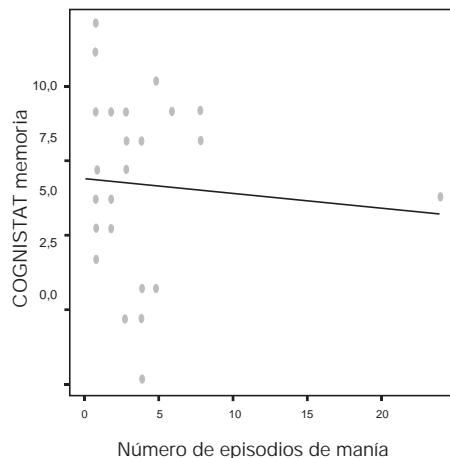


Gráfica 3. Comparación de los puntos de CI total en la escala de ejecución entre pacientes y controles. $p<0.001$.

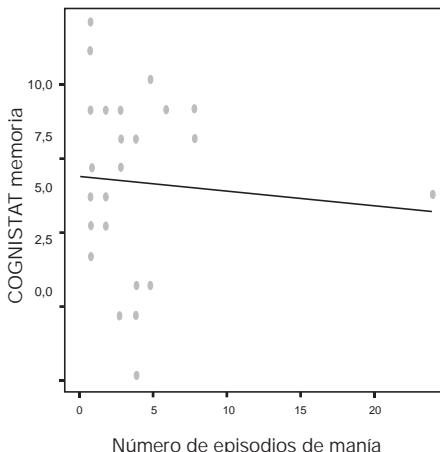


Gráfica 4. Comparación de los resultados de CI total entre pacientes y controles, $p=0.003$

El desempeño de la prueba de aprendizaje de palabras de Rey también resultó menos exitoso para el grupo de pacientes al compararlo con el grupo control (tabla 5). En cuanto a los resultados del IQCODE



Gráfica 5. Correlación negativa entre resultado de memoria en COGNISTAT y número total de episodios afectivos ($R=0.567$, $p<0.001$).



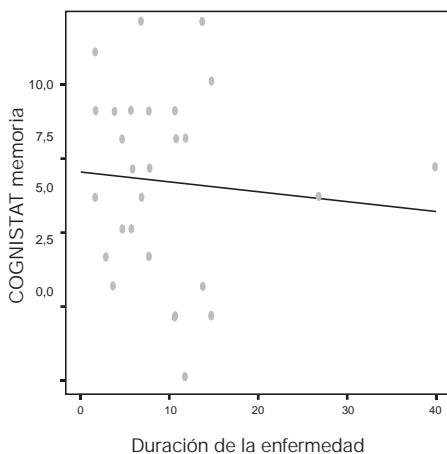
Gráfica 6. Correlación negativa entre resultado de memoria en COGNISTAT y número total de episodios maniacos ($R=0.603$, $p<0.001$).

también encontramos que las respuestas de los familiares de los pacientes, comparadas con las de los familiares de los controles indicaban mayor deterioro en el grupo de pacientes (tabla 5).

c. Subanálisis en el grupo de pacientes a continuación se realizó un subanálisis de los sujetos con diagnóstico de TB1 mediante coeficientes de correlación de Spearman para evaluar la posible relación entre las variables clínicas y evolutivas de TB1 con respecto al desempeño en las pruebas. Mediante una matriz de correlaciones pudimos observar y describir aquellas de importancia clínica.

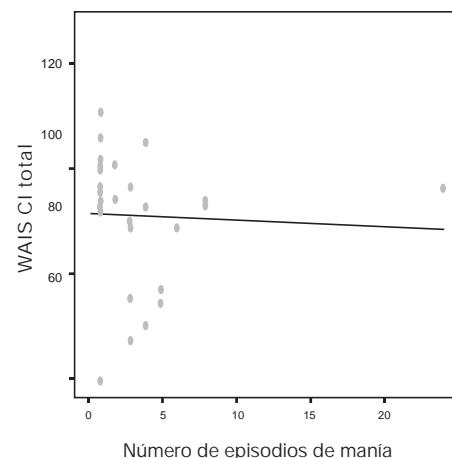
La memoria y atención valoradas con el apartado de COGNISTAT fue una de las dos funciones más afectadas, la otra fue la fluencia verbal, a continuación se enumeran las correlaciones significativas que consideramos de importancia clínica:

1. El número de total de episodios con el rendimiento en la subprueba de memoria del COGNISTAT tuvo una correlación negativa ($R=-0.567$, $p<0.001$) (gráfica 5).
2. El número de episodios de manía tuvo una correlación negativa con el resultado de memoria en el COGNISTAT ($R=-0.603$, y $p<0.001$) (gráfica 6).
3. La duración en años de la enfermedad con el rendimiento en la prueba de memoria del COGNISTAT se correlacionó de manera negativa ($R=-0.563$ y $p<0.001$) (gráfica 7).



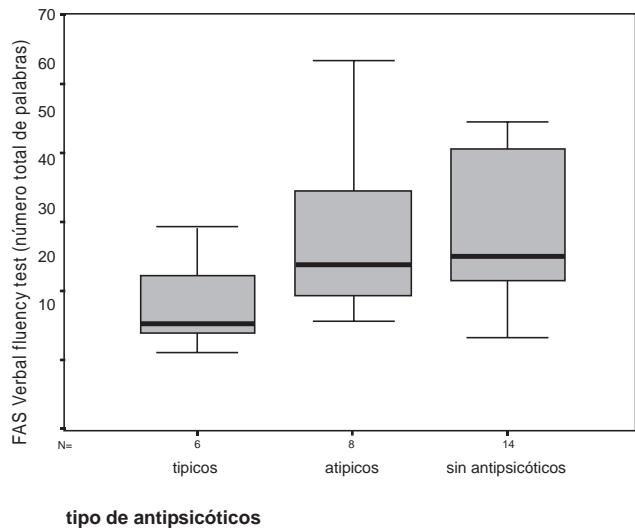
Gráfica 7. Correlación negativa entre resultado de memoria en COGNISTAT y duración de la enfermedad ($R=-0.563$, $p<0.001$).

4. La subescala de atención en el COGNISTAT tuvo una correlación negativa con la duración de la enfermedad ($R=-0.524$, $p<0.001$).
5. El resultado de CI total del WAIS también tuvo una correlación negativa con el total de episodios de manía ($R=-0.360$, $p=0.046$) (gráfica 8). Se evaluó el posible efecto deletéreo de los fármacos en el rendimiento durante las pruebas aplicadas encontrando que en nuestra muestra, las benzodiacepinas, antidepresivos y estabilizadores del afecto no se correlacionaron significativamente; excepto en el caso de los antipsicótico típicos que a continuación se describe: con la finalidad de evaluar el efecto de las diferentes modalidades de tratamiento antipsicótico con respecto a la fluencia verbal (evaluada mediante la prueba de FAS), los pacientes con trastorno bipolar fueron clasificados en tres grupos: grupo 1: antipsicóticos típicos; grupo 2: antipsicóticos atípicos; grupo 3: sin antipsicóticos (se excluyó de este análisis *a un sujeto que tomaba ambos tipos de antipsicóticos*). Para la comparación inicial, se em-



Gráfica 8. Correlación negativa entre número de episodios maniacos y CI total ($R=-0.360$, $p=0.046$).

pleó la prueba de Kruskal-Wallis, la cual reveló que uno de los tres grupos era significativamente diferente con respecto a los otros. El análisis *pos-hoc*, demostró que el grupo 1 presenta un desempeño inferior con respecto a los grupos 2 ($p= 0.050$), y 3 ($p= 0.024$). No se encontró una diferencia significativa entre los grupos 2 y 3 ($p= 0.815$) (gráfica 9).



Gráfica 9. Desempeño en prueba de fluencia verbal según tratamiento antipsicótico.

DISCUSIÓN

Se confirmó la hipótesis que postulaba que habría déficits específicos en estos pacientes mismos que no fueron dependientes de la escolaridad o de la edad. Los hallazgos más significativos en nuestra muestra fueron: la disfunción frontal y las alteraciones en pruebas de memoria. En las primeras, se encontró

principalmente datos de afección en sistemas prefrontales y quizás el dorsolateral, evaluados a través de la prueba de fluencia verbal; en la que el grupo control obtuvo puntajes muy superiores, y significativos al compararlos con el grupo de pacientes. Además, al subdividir al grupo de pacientes, se encontró que quienes tomaban antipsicóticos típicos (neurolépticos) tenían una afección representativa mayor a nivel de esta prueba. Además el grupo de pacientes tratados con antipsicóticos atípicos se comportó igual que el grupo de pacientes que no recibían ningún antipsicótico.

Aunque la diferencia en los niveles educativos no fue significativa estadística; creemos que esta pudiera haber tenido cierta influencia en los resultados de las pruebas de inteligencia, ya que al comparar ambos grupos, se observó una diferencia en los puntajes de CI de ejecución, verbal y total que alcanzó a ser estadísticamente significativa, consideramos que este hecho puede ser importante a nivel clínico; ya que esto podría influir negativamente en su funcionalidad y productividad; además de que debe tomarse en cuenta si se pretende tratar a estos pacientes con psicoterapia.

En cuanto a las alteraciones mnésicas, el desempeño en las pruebas de memoria, tanto en áreas verbal y de trabajo, fue peor en el grupo de pacientes, lo que coincide con lo reportado por Clar¹⁹ y Deckersbach²² quienes encontraron resultados similares a los de nuestra muestra; excepto en el caso de la memoria visual, donde nuestro grupo control se desempeñó de manera similar al grupo de pacientes (tabla 5).

El hecho de que los pacientes obtuvieran calificaciones más altas en el IQCODE quiere decir que el familiar o cuidador está detectando sensiblemente alteraciones amnésicas y funcionales. Lo anterior, nos lleva a plantear que el IQCODE puede resultar un instrumento útil si se sospecha de alteraciones cognoscitivas en este grupo dado que su aplicación es rápida y sencilla.

En el grupo de pacientes, la ingesta de antipsicóticos atípicos, estabilizadores del afecto y anti-depresivos no tuvo ningún efecto sobre la cognición; por lo que podemos inferir, que en este grupo, la prescripción de estos fármacos no incrementó el riesgo de deterioro cognoscitivo.

En cuanto a las características evolutivas de la enfermedad reportadas en este estudio, consideramos que los pacientes reportaron menos episodios de hipomanía por la dificultad que representa identificarlos, no sólo para ellos mismos si no incluso para los médicos no psiquiatras.

Tomando en cuenta que las correlaciones más significativas fueron debidas al consumo de ciertos psicofármacos y a características clínicas y evolutivas del TB; hallazgos similares a lo reportado en la literatura^{4,7,13-17,34} llegamos a la conclusión de que el deterioro cognitivo de los pacientes bipolares es multifactorial, otros estudios en pacientes bipolares eutímicos han reportado, al igual que nosotros, correlaciones entre los déficit neuropsicológicos y un número mayor de episodios afectivos, así como un curso más severo de la enfermedad^{10,13,19}. Al respecto se ha propuesto que la hipercortisolemia inducida por el estrés, durante un episodio afectivo pudiese generar toxicidad celular a nivel hipocampal, así como la reducción en receptores de glucocorticoides y una eventual muerte celular⁷. Por otra parte, la corteza prefrontal puede ser susceptible a la neurotoxicidad indicada por el estrés, ya que también posee receptores para glucocorticoides e importantes conexiones recíprocas con el hipocampo³⁷. Aunque este es un mecanismo biológico plausible, la causalidad directa no ha podido determinarse en los estudios publicados hasta la fecha. En la dirección contraria, se propone que la asociación entre características clínicas y evolutivas de la enfermedad con las deficiencias neuropsicológicas podrían ser indicativas de que aquellos sujetos bipolares con alteraciones a este nivel serán más vulnerables a desarrollar cursos más severos de la enfermedad; pero, a la fecha no existen estudios longitudinales en los que se determine si los déficits neuropsicológicos empeoran con el tiempo.

Alternativamente, las alteraciones neuropsicológicas podrían estar ya presentes en fases tempranas de la enfermedad o incluso en etapas premórbidas; dato apoyado por estudios donde se ha demostrado un déficit en la atención sostenida en un subgrupo de pacientes con TB1 que tenían inicios recientes de la enfermedad y menor número de episodios afectivos comparados con un subgrupo de pacientes con evolución más larga y tórpida; lo anterior, sugiere que las deficiencias a nivel de atención pudieran ser un rasgo temprano del TB¹⁰.

Una cantidad importante de estudios en los que se utiliza la resonancia magnética han identificado anomalías neuroanatómicas en pacientes con trastorno bipolar⁷. De forma consistente, se ha reportado la presencia de hiperintensidades en la sustancia blanca, particularmente en lóbulos frontales, intersección frontoparietal y ganglios basales³⁵. Estas lesiones profundas de la sustancia blanca han sido asociadas con una peor evolución de la enfermedad. Los estudios que utilizan a la RM también han reportado

incremento en la talla ventricular y reducciones volumétricas del estriado y el lóbulo temporal¹. La investigación a nivel neuropatológico ha confirmado que las alteraciones estructurales cerebrales son una característica de todos los trastornos afectivos³⁶. En estudios de autopsias se ha identificado una disminución de células de la glia en la corteza prefrontal subgenual y pérdida neuronal laminar específica³⁷. La evidencia convergente de los estudios neuropsicológicos, de neuroimagen y neuropatología implica como factor constante la presencia de anomalías funcionales y anatómicas en los lóbulos frontales de los individuos que padecen TB; pero a pesar de que resulta tentador proponer que un déficit neuropsicológico se debe a la alteración específica de una área cerebral, sabemos que las funciones cognitivas superiores son dependientes de circuitos neuronales e interconexiones corticales muy complejos que requieren técnicas de análisis igualmente complejas como la tomografía por emisión de positrones y la RM funcional con paradigmas de activación cognitiva.

CONCLUSIONES

Se demostró la presencia de alteraciones cognoscitivas en sujetos con trastorno bipolar en fases de eutimia. Los pacientes se desempeñaron peor que los controles en áreas de funciones ejecutivas, atención, memoria de trabajo y verbal. En el grupo de pacientes estas áreas se vieron aún más afectadas si existía consumo de antipsicóticos típicos al momento de la evaluación.

Por otra parte, los cocientes intelectuales fueron significativamente menores en los pacientes que en el grupo control, lo que debe ser tomado en cuenta durante la atención psiquiátrica de esta población.

Al igual que otros autores²², en este estudio se logró comprobar que la evolución y características clínicas de la enfermedad tienen efectos sobre el estado cognoscitivo.

Todas las pruebas aplicadas en nuestro estudio fueron útiles para detectar y describir alteraciones cognoscitivas en este grupo de pacientes, el IQCODE, aunque inicialmente diseñado para su aplicación en cuidadores de ancianos, resultó ser un instrumento útil para esta muestra puesto que detectó alteraciones amnésicas y funcionales. Por otra parte, el COGNISTAT resulta una prueba rápida y fácil aplicación, para la cual se requiere de un entrenamiento corto; que además resultó sensible en este grupo de pacientes. Se considera que con estudios específicos demuestren su utilidad, para poder llegar a conformar una batería

neuropsicológica especial para este grupo.

Aún queda un largo camino antes de dilucidar el origen de estas alteraciones neuropsicológicas, y si estas constituyen un rasgo o un estado del trastorno bipolar.

REFERENCIAS

- Littlejohn R, Leslie F, Cookson J. *Dept antipsychotics in the prophylaxis of bipolar affective disorder*. *B J Psychiatry* 1994; 165:827-9.
- Asociación Psiquiátrica Americana. *Manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, 4^a edición. Editorial Masson, 1994.
- Baldessarini RJ. A plea for integrity of the bipolar disorder concept. *Bipolar disorders* 2000; 2:3-7.
- Atre-Vaidya N, Taylor MA, Seidenberg M, Reed R, Perfine A, Glick, et al. Cognitive deficit, psychopathology, and psychosocial functioning in bipolar mood disorder. *Neuropsy, Neuropsychol, Behavioural Neurol*, 1998; 11:120-6.
- Basso Michael R, Lowery Natasha, Neel Jackie, Purdie Rod, Bornstein Robert. Neuropsychological: impairment among manic, depressed, and mixed-episode inpatients with bipolar disorder. *Neuropsychology* 2002;16(1):84-91.
- Kaepelin E. *Manic-depressive insanity and paranoia*. Chicago: University of Chicago Press 2002.
- Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TI. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 2001;3(3):106-50.
- Borkowski A, Rybakowski JK. Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disord* 2001; 3:88-94.
- Clark LD, Iversen SD, Goodwin G. A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1605-11.
- Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar. *Br J Psychiatry* 2002;180:313-9.
- Delis Dean C, Freeland John, Kramer Joel H, Kaplan. Edith Integrating clinical assessment UIT cognitive neuroscience: cronconstruct validation of the California verbal learning test. *J Consul Clin Psychol* 1988; 56(1):123-30.
- Neu Meter, Klesslinger Ursula, Schlatmann Meter, Reischies Friedel M. Time-related cognitive deficiency in four different types of depression. *Psychiatry Res* (print)2001;103(2-3):237-47.
- Cavaagh JTO, Van Beck M, Murir W. Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 320-6
- Chowdhury RI, Nicol Ferrier, Hill Maria Thompson. Cognitive dysfunction in bipolar disorder. *Cur Op in psychiatry* 2003; 16(1):7-12.
- Ferrier IN, Statnton BR, Kelly TP, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar diathesis. *Br J Psychiatry* 2002;180:293-5.
- Ferrier I, Nicol, Thompson Jill M. Cognitive Impairment in bipolar affective disorder. Implications for the bipolar diathesis. *Br J Psychiatry* 2002;180:293-5.
- Rubinsztein. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol Med* 2000;1025-36.
- Van Gorp WG, Altshuler L, Theberge D C, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence: a preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55(1):41-6.
- Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ. *Cognitive*

- function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2001; 102:9-20.
20. Drevets WC, Price JL, Simpson JR. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997;386:824-7.
21. Pearlson GD. Structural and functional brain changes in bipolar disorder: a selective review. *Schizophrenia Res* 1999; 39:133-40.
22. Deckersbach T, McMurrich S, Ogutha J, Savage CR, Sach G, Rauch SL. Characteristics of non-verbal memory impairment in bipolar disorder: the role of encoding strategies. *Psychol Med* 2004; 34(5):823-32.
23. Lecrubier Y, Sheehan D, Welller E. The Mini-International neuropsychiatric interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *Euroep Psychiatry* 1997;12:224-31.
24. Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan K. The Mini-international neuropsychiatric interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59:22-33.
25. Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan K. The validity of the Mini-International Neuropsychiatric interview (MINI) according to the SCID-P and its reliability. *Eur Psychiatry* 1997;12:232-41.
26. Yatham LN, Kusumakar V, Calabrese JR, Rao R, Scarow G, Kroeker G. Third generation anticonvulsants in bipolar disorder: a review of efficacy and summary of clinical recommendations. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:275-83.
27. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56-62.
28. Verdoux H, Gonzales S, Takei N, Bourgeois M. A survey of prescribing practice of antipsychotic maintenance treatment for manic-depressive outpatients. *J Affective Disor* 1996;38:81-7.
29. Goodwin FK, Jamison KR. Clinical description. *Manic-depressive illness*. New York: Oxford University Press 1990.
30. Osterrieth PA. Lé test de copie d'une figure complexe. *Arch Psychologie* 1944; 30:206-356.
31. Rey A. *L'Examen clinique en psychologie*. Paris, France: Presses Universitaires de France; 1964.
32. Jones Barbara Pendleton, Duncan Connle C, Mirsky Allan F, Post Robert M, Theodore, Willam H. *Neuropsychological profiles in bipolar affective disorder and complex partial Seizure disorder*. *Neuropsychology* 1994; 8(1):55-64.
33. Jones I, Scourfield J, McCandless F, Craddock N. Attitudes towards future testing for bipolar disorder susceptibility genes: a preliminary investigation. *J Affective Disor* 2002;71:189-93.
34. Young Re, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Brit J Psychiatry* 1978; 133:429-35.
35. Moore P, Brian Shepherd, Debra J, Eccleston, Donald Macmillan, Iain C, et al. *Cerebral white matter lesions in bipolar affective disorder. relationship to outcome [papers]*. *Brit J Psychiatry* 2001;178:172-6.
36. Harrison PJ. *The neuropathology of primary mood disorder*. *Brain* 2002; 125:1428-49.
37. Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. *Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder*. *Biol Psychiatry* 2001;49:741-52.