

# Neuropsicología del Trastorno Bipolar

Anabel  
Martínez-Arán  
Eduard Vieta

Maria Reinares  
Francesc Colom  
Antoni Benabarre  
Manel Salameró

Programa de  
Trastorns Bipolars.  
IDIBAPS,  
Institut de Psiquiatria  
i Psicologia Clínica.  
Hospital Clínic.  
Universitat de  
Barcelona

## Resumen

Las disfunciones cognitivas en el trastorno bipolar han recibido escasa atención y han sido poco estudiadas en comparación con otros trastornos psiquiátricos. Los esfuerzos terapéuticos se han concentrado mucho más en los aspectos clínicos de la enfermedad a pesar de que un grupo considerable de pacientes bipolares manifiesta déficit cognitivos persistentes incluso en estado de eutimia. Existen diversos factores que pueden asociarse a las alteraciones cognitivas de estos pacientes como la cronicidad, la frecuencia de recaídas, la presencia de sintomatología subclínica o el tratamiento farmacológico, entre otros. Las investigaciones más recientes plantean la posibilidad de actuar de forma directa o indirecta sobre las disfunciones cognitivas a través de tratamientos farmacológicos más eficaces así como intervenciones psicológicas que ayuden a mejorar dichas disfunciones.

**Palabras clave:** Trastorno bipolar, disfunción cognitiva. Neuropsicología. Tratamiento farmacológico. Tratamiento psicológico.

## Abstract

Cognitive dysfunctions have been scarcely studied in bipolar disorder compared to other psychiatric disorders. Therapeutic efforts have been focused more on clinical issues, despite persistent cognitive deficits showed by a significant subgroup of bipolar patients, even in euthymic state. Several factors have been associated to cognitive impairment such as chronicity, frequency of relapses, subclinical symptomatology, and pharmacological treatment among others. Recent research suggest the possibility of directly or indirectly acting on cognitive dysfunctions through more effective pharmacological treatments and psychological interventions, which may help to improve these dysfunctions.

**Key words:** Bipolar disorder. Cognitive dysfunction. Neuropsychology. Drug therapy. Psychotherapy.

## Introducción

A pesar de que son escasos los estudios que han centrado su atención en los aspectos neuropsicológicos

del trastorno bipolar, progresivamente se está incrementando el interés por el papel que juegan las funciones cognitivas en esta enfermedad. En otros trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia se ha observado que la presencia de déficit cognitivos persistentes parece influir en el funcionamiento psicosocial de los pacientes (Carpenter y Strauss, 1991).

Existe controversia entre los autores respecto a las funciones cognitivas que están alteradas durante los episodios de la enfermedad (tipo maniaco, hipomaniaco, depresivo y mixto) y cuáles de estas disfunciones persisten en estado de remisión clínica. Las discrepancias en las conclusiones de las diferentes investigaciones se deben principalmente a la existencia de notables limitaciones metodológicas (Martínez-Arán y cols, 1998; 2000). Aunque son numerosos los estudios que han evaluado el funcionamiento cognitivo en pacientes depresivos, pocos han distinguido entre depresiones unipolares y bipolares. Por otra parte, todavía es más infrecuente encontrar estudios que exploren funciones cognitivas durante los episodios maníacos o mixtos (Morice y cols, 1990; Goldberg y cols, 1993; Dupont y cols, 1995; Sax y cols, 1995; 1999), precisamente por la dificultad que comporta evaluar a los pacientes en estos estados. Generalmente los pacientes maníacos o mixtos se han utilizado como grupo control en estudios cuyo interés se centraba en la esquizofrenia. Por otra parte, la mayoría de las muestras mezclan pacientes bipolares, en diferentes episodios (Gruzelier y cols, 1988; Rund y cols, 1992; Kemp y David, 1996). Inferior es la productividad científica respecto a la exploración neuropsicológica en pacientes bipolares eutímicos (Sapin y cols, 1987; Waddington y cols, 1989; Coffman y cols, 1990; Paradiso y cols, 1997; van Gorp y cols, 1998, 1999; Kessing, 1998; Ferrier y cols, 1999; Reinares y cols, en prensa; Martínez-Arán y cols, en prensa), y prácticamente no hallamos investigaciones que realicen seguimientos longitudinales, ya que como máximo se explora al paciente en fase aguda y cuando se inicia la remisión del cuadro (Tabla 1). Altshuler (1993) señala la existencia de déficit cognitivos persis-

| Estudio                 | Muestra   | Medidas  | Resultados   | Observaciones  |
|-------------------------|---|--|--|--|
| Sapin y cols, 1987      | 20 BP eutímicos<br>20 CS  | Reconocimiento caras<br>Cubos Kohs WAIS<br>Dígitos WAIS<br>Test retención visual Benton<br>Street Gestalt Completion Test  | En tareas que requieren la integración de múltiples elementos (Gestalt), los BP cometieron significativamente más errores que los CS ( $p < .00001$ )  | Sin medicación durante 2 semanas. Eutímicos durante al menos un mes.   |
| Waddington y cols, 1989 | 40 BP eutímicos tratados con litio y neurolépticos  | Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)<br>TMT-A/B  | Variables relacionadas significativamente con la presencia de movimientos involuntarios: Bajo rendimiento neuropsicológico en TMT-B ( $p < .005$ ) y en TMT-A ( $p < .05$ ). Otras: número de episodios, dosis neurolépticos, duración enfermedad.                         | No grupo control   |
| Coffman y cols, 1990    | 30 BP ambulatorios con síntomas psicóticos en episodios maníacos pasados (¿eutímicos?)<br>52 CS | RM<br>SAPS, SANS<br>Batería neuropsicológica: WAIS-R, WMS-R, WCST, Verbal Concept Formation Test (VCAT), batería Halstead Reitan.  | Alteraciones en hemisferio derecho en BP. Los déficit cognitivos correlacionan con una reducción de las áreas cerebrales sagitales mediales.<br>Posible influencia de los síntomas psicóticos.   | Presencia de déficit neuropsicológicos difusos en pacientes que han presentado síntomas psicóticos.<br>Una minoría significativa de BP presentan disfunciones cognitivas en base a la enfermedad                       |
| Paradiso y cols, 1997   | 20 UP y 11 BP eutímicos<br>19 CS  | TMT<br>CERAD word list memory test<br>Stroop Color and Word Test<br>Clave numérica WAIS<br>MMSE<br>HDRS<br>MBRS  | UP < CS en medidas de secuenciación visomotriz, función ejecutiva, atención y memoria inmediata. BP no difieren de los CS en ninguna de las medidas.   | No se incluyeron mujeres. Probablemente, las diferencias entre BP y CS serían significativas con una muestra de BP mayor.  |
| Kessing 1998            | 68 UP, 28 BP eutímicos<br>58 CS   | CAMCOG<br>MDRS<br>MMSE<br>Gottfries-Brane Steen Test<br>Global Deterioration Scale<br>HDRS   | El número de episodios y el tratamiento con litio correlaciona con medidas de CAMCOG y MDRS.<br>El número de episodios depresivos correlaciona con los déficit cognitivos, otros tipos de episodios no.  | Control de psicopatología subclínica.<br>No distinción entre UP y BP en los resultados.  |
| Van Gorp y cols, 1998   | 25 BP eutímicos (mínimo 3 meses)<br>12 con y 12 sin historia de dependencia de alcohol<br>22 CS | California Verbal Learning Test<br>Rey-Osterrieth Complex Figure<br>FAS (COWAT)<br>Stroop Colour and Word Test<br>Wisconsin Card Sorting Test<br>Cubos Kohs, WAIS<br>Trail Making Test (TMT-A/B) | BP < CS en tests de memoria verbal. La duración total de los episodios maníacos y depresivos correlacionó negativamente con el rendimiento en medidas de memoria verbal y función ejecutiva. BP (con historia de dependencia de alcohol) < CS en funcionamiento ejecutivo. | Los episodios de manía y depresión pueden producir como resultado hipercortisolemia, que a su vez puede alterar el funcionamiento hipocampal, lo que podría explicar dificultades en medidas de aprendizaje y memoria. |

Tabla 1.  
Estudios sobre aspectos neuropsicológicos realizados en pacientes bipolares eutímicos

| Estudio                         | Muestra   | Medidas   | Resultados   | Observaciones   |
|---------------------------------|---|---|--|---|
| Van Gorp y cols, 1999           | 31 BP eutímicos (al menos 3 meses)<br>11 con y 20 sin historia de dependencia de alcohol (abstinencia durante al menos 6 meses) 18 CS | CVLT<br>Pursuit rotor (memoria procedimental)<br>Star mirror tracing (memoria procedimental)<br>YMRS<br>HDRS  | BP < CS en medidas de memoria declarativa (CVLT) pero no se encontraron diferencias significativas en tareas de aprendizaje procedimental. Implicación de los lóbulos temporales e hipocampo pero no de los ganglios basales en BP.                                      | Comentarios sobre tratamiento farmacológico pero no se controla su efecto. No se incluyeron mujeres<br>Los déficit cognitivos son relativamente específicos.  |
| Ferrier y cols, 1999            | 41 BP eutímicos (21 con buen y 20 con mal pronóstico) 20 CS   | WAIS (Clave, Dígitos)<br>Dígitos (WAIS)<br>Letter Cancellation<br>TMT<br>Span Memoria visual<br>AVLT<br>The Rey-Oterreith Complex<br>Figure<br>Test<br>Torre de Londres<br>HDRS<br>BDI<br>Manic State Scale | Disfunciones cognitivas específicas en BP: alteraciones significativas en aprendizaje y recuerdo. Bajo rendimiento en FAS, TMT-B. Dígitos (orden inverso), memoria visual (orden inverso) y Torre de Londres. Alteraciones en velocidad visomotriz y atención sostenida. | Los resultados sugieren alteraciones específicas del funcionamiento ejecutivo, especialmente de la memoria de trabajo en BP eutímicos. No diferencias significativas entre pacientes con buen y mal pronóstico. Dificultades para establecer criterios de eutimia o de buen/mal pronóstico. |
| Reinares y cols, en prensa      | 20 BP eutímicos (11 en tratamiento con risperidona y 9 tratados con antipsicóticos convencionales)                                    | WAIS (Vocabulario, Dígitos)<br>WCST<br>Stroop Colour and Word Test<br>TMT<br>FAS (COWAT)<br>CVLT<br>WMS (Memoria visual)  | Diferencias significativas en TMT-B y adaptación laboral a favor de pacientes tratados con risperidona. Estos muestran mayor flexibilidad cognitiva que los tratados con neurolépticos convencionales.   | Muestra reducida. Ausencia de grupo control de pacientes no medicados.  |
| Martínez-Arán y cols, en prensa | 49 esquizofrénicos crónicos<br>49 BP eutímicos  | WCST, TMT<br>WAIS (Vocabulario, Dígitos)<br>FAS (COWAT)<br>PANSS  | SQZ < BP en WCST (número categorías). Variables neuropsicológicas mejores predictoras del funcionamiento psicosocial en SQZ que en BP.   | No grupo CS. Rendimiento similar en otras medidas de función ejecutiva.   |

BP= Bipolares; CS= Controles Sanos; UP= Unipolares; SQZ= Esquizofrénicos; TMT= Trail Making Test (partes A/B); RM= Resonancia Magnética; MMSE= Mini-Mental State Examination; FAS (COWAT)= Controlled Oral Word Association Test; HDRS= Hamilton Depression Rating Scale; MBRS= Manic Behavior Rating Scale; AVLT= Auditory Verbal Learning Test; BDI= Beck Depression Rating Scale; CAMCOG= Cambridge Cognitive Examination; CERAD= Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; MDRS= Mattis Dementia Rating Scale; SAPS= Schedule for the Assessment of Positive Symptoms; SANS= Schedule for the Assessment of Negative Symptoms; PANSS= Positive and Negative Syndrome Scale.

tentes en un 32% de pacientes bipolares a pesar de hallarse en estado de remisión. Según Johnstone y cols (1985), estos déficits se producen como consecuencia de un curso grave de la enfermedad, cronificación, muchos años de evolución y múltiples recaídas, a pesar de los recursos terapéuticos disponibles.

## Funciones cognitivas y trastorno bipolar

### Atención

Disponemos de escasa información acerca de las disfunciones atencionales en las diferentes fases de la enfermedad, aunque sabemos que aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes bipolares presentan alteraciones de la atención durante los episodios agudos (Goodwin y Jamison, 1990).

Se han encontrado disfunciones atencionales fundamentalmente en medidas de atención selectiva y sostenida utilizando, por ejemplo, el test de Stroop (Golden, 1978) y el Continuous Performance Test (CPT; Rosvold, 1956) respectivamente (Coffman y cols, 1990; Goodwin y Jamison, 1990; Goldberg y cols, 1993). Respecto al rendimiento en pruebas de atención sostenida, mientras algunos autores hallan una peor ejecución del CPT en pacientes esquizofrénicos que en bipolares (Walker y Green, 1982; Cornblatt y cols, 1989), otros no encuentran diferencias significativas entre los dos grupos (Rund y cols, 1992; Serper y cols, 1993). Los pacientes maníacos tienden a presentar un patrón de impulsividad en sus respuestas en el CPT, mientras que los pacientes mixtos obtienen, en general, un peor rendimiento general (Sax y cols, 1995). Se ha observado que la ejecución del CPT correlaciona con el volumen de las estructuras prefrontal e hipocámpal en maníacos (Sax y cols, 1999). Los pacientes bipolares eutímicos suelen mostrar un rendimiento adecuado en pruebas de atención selectiva (van Gorp y cols, 1998), no obstante otros estudios sugieren que los déficits persisten en pacientes depresivos 6 meses después del alta hospitalaria a pesar de la mejoría clínica (Trichard y cols, 1995).

Probablemente las alteraciones atencionales sean estado-dependiente de manera que puede constituir una medida adicional de mejoría clínica (Partiot y cols, 1994; Thomas y cols, 1997; Sax y cols, 1998), aunque quizás los déficits atencionales, especialmente cuando se trata de dificultades para concentrar la atención, sean persistentes en un grupo considerable de pacientes bipolares que presentan quejas cognitivas subjetivas. Además se evidencian dificul-

tades atencionales en pruebas como el Trail Making Test (TMT; Reitan, 1958), en pacientes bipolares eutímicos (Ferrier y cols, 1999; Clark y cols.; Reinares y cols, en prensa).

### Memoria

Los hallazgos respecto a los procesos mnésicos en pacientes bipolares son contradictorios, principalmente debido a problemas metodológicos como la heterogeneidad de las muestras y los métodos de evaluación (Martínez-Arán y cols, 2000). Básicamente los estudios realizados se han centrado en el funcionamiento mnésico en la depresión (Calev y cols, 1999). Los pacientes afectivos suelen caracterizarse por alteraciones de la memoria declarativa o explícita (directamente accesible a la conciencia, relacionada con hechos y datos adquiridos a través del aprendizaje) mientras que la no declarativa o implícita (que incluye un grupo heterogéneo de habilidades de aprendizaje: destrezas, hábitos, facilitación, condicionamiento clásico simple y aprendizaje o asociativo) suele permanecer intacta. Algunas de las disfunciones mnésicas son el resultado de una pobre codificación de la información como consecuencia de problemas atencionales y de concentración. Por otra parte, las alteraciones de memoria pueden ser debidas a dificultades en la organización de la información de manera significativa de modo que se facilite su evocación posterior. Por esta razón podría entenderse que los pacientes deprimidos muestren un rendimiento mejor en tareas que requieren memoria de reconocimiento (p.e. decidir si una palabra había sido previamente presentada o no) que en aquellas tareas que exigen un recuerdo espontáneo (p.e. recordar una lista de palabras o una breve historia) (Calev y Erwin, 1985). Sin embargo, se han observado déficits en relación a la memoria de reconocimiento en pacientes bipolares (Gourovitch y cols, 1999). Además durante los episodios depresivos, los bipolares suelen mostrar más déficit que los unipolares (Wolfe y cols, 1987) en pruebas de evocación y reconocimiento. En muchas ocasiones las dificultades para recordar están asociadas a déficit motivacional y al esfuerzo que implicaría tener que buscar y utilizar claves adecuadas para recuperar información. Los problemas en el recuerdo de material verbal de manera libre o espontánea podrían explicarse, en gran parte, por las dificultades en la planificación y mantenimiento de estrategias de recuerdo o procesos que dependerían de funciones ejecutivas. Asimismo se han hallado alteraciones en la memoria verbal y visual en pacientes melancólicos en remisión, lo que sugiere que estos déficits pueden constituir más un rasgo que una característica propia del estado depresivo (Marcos y cols, 1994).

Van Gorp y cols (1998; 1999) estudiaron la memoria verbal en pacientes bipolares eutímicos (con y sin dependencia de alcohol) a través del test de aprendizaje verbal de California (Delis y cols, 1987) y observaron que aprendían y recordaban menos palabras que los sujetos controles, tanto respecto al recuerdo libre como guiado; de manera que algunos déficit mnésicos parecen persistir en estado de remisión. Otros autores han hallado resultados similares con pacientes bipolares eutímicos utilizando el test de aprendizaje de Rey (Ferrier y cols, 1999). El uso de otras pruebas de memoria verbal como el subtest de memoria lógica de la escala de memoria de Wechsler (Wechsler, 1987) ha supuesto la aparición de contradicciones puesto que mientras algunos estudios sugieren que los pacientes en fase depresiva no muestran alteraciones en esta prueba (Whitehead, 1973; Gass y Russell, 1986), otros discrepan (Strömgen, 1977; Breslow, 1980). Al margen de problemas metodológicos que puedan explicar estas discrepancias, debería considerarse el posible beneficio que pueden obtener los pacientes deprimidos cuando se les presenta el material estructurado para su posterior recuerdo. El consenso es que en la mayoría de pacientes deprimidos la memoria episódica está alterada. En pacientes eutímicos, sintomatología subclínica de tipo depresivo puede estar influyendo en las disfunciones mnésicas (Kessing, 1998; Ferrier y cols, 1999; Clark y cols). También se han encontrado discrepancias con otras tareas como el subtest de dígitos del WAIS (Wechsler, 1981), mientras que la mayoría de estudios no hallaron span reducidos en pacientes deprimidos (Whitehead, 1973; Gass y Russell, 1986; Mitrushina y cols, 1996) otros sí lo hicieron (Breslow y cols, 1980), e incluso más recientemente se observó un span reducido (dígitos en orden inverso) en pacientes eutímicos, lo que sugiere alteración de la memoria de trabajo o "working memory" (Ferrier y cols, 1999). Los déficit de memoria inmediata pueden reflejar, de hecho, déficit atencionales; lo que significa que las dificultades de concentración pueden comportar una mayor distraibilidad y efecto de interferencia.

La escasez de estudios en pacientes maníacos se atribuye a la dificultad para evaluar a los sujetos en estado maníaco. La mayor parte de la información sobre memoria y cognición en manía procede de algunas investigaciones sobre cognición en esquizofrenia que utilizaron pacientes maníacos como grupo control. Se ha observado que las estructuras de memoria en dichos pacientes son sobreinclusivas e idiosincráticas (Andreasen y Powers, 1974), incluso por encima de los esquizofrénicos. Durante la fase maníaca, los pacientes poseen redes o cadenas asociativas ineficaces, lo que se traduce en un decremento en la capacidad de memoria a largo plazo.

Respecto a la memoria implícita, mientras algunos estudios han detectado déficit en los pacientes deprimidos (Elliot y cols, 1992; Bradley y cols, 1995), otros no (Hertel y Hardin, 1990; Danion y cols, 1991; 1995). Los déficit en memoria implícita pueden estar presentes en pacientes afectivos aunque no son tan obvios como los de memoria explícita. Van Gorp y cols (1998) no hallaron disfunciones en tareas de aprendizaje procedimental en pacientes bipolares eutímicos, por lo que los déficit en el trastorno bipolar están más bien asociados a la memoria declarativa. Este patrón de déficit está en gran parte asociado a alteraciones en el córtex temporal.

### **Lenguaje**

Mientras los pacientes deprimidos se caracterizan por un entecimiento del habla, los maníacos suelen presentar un discurso caracterizado por la rapidez y la presión del habla (Goodwin y Jamison, 1990). Wolfe y cols (1987) compararon pacientes deprimidos unipolares y bipolares en pruebas de fluidez verbal y observaron que estos últimos emitían menos respuestas correctas y más errores que los unipolares. Cuando se han evaluado pacientes unipolares y bipolares en un primer episodio sin síntomas psicóticos, su rendimiento en tareas de fluidez verbal no ha diferido respecto a controles sanos (Albus y cols, 1996). Otros autores han sugerido que la fluidez verbal puede mejorar cuando el paciente se recupera de un episodio depresivo (Trichard y cols, 1995). En pacientes bipolares relativamente estables las alteraciones en la comunicación pueden estar ligadas a un peor rendimiento en tareas que implican formación de conceptos y fluidez verbal, mientras que en el caso de pacientes esquizofrénicos estarían más relacionadas con procesos de atención y "working memory" (Docherty y cols, 1996). No obstante, las discrepancias se dan incluso en el estudio de pacientes bipolares eutímicos, puesto que van Gorp y cols (1998) no hallaron diferencias significativas en la fluidez verbal entre bipolares y controles sanos, mientras que Ferrier y cols (1999) encontraron un bajo rendimiento en bipolares estables; como veremos más adelante, dichas discrepancias podrían estar relacionadas con la presencia de sintomatología subsindrómica depresiva (Martínez-Arán y cols, en prensa a,b).

Los resultados, en general, son indicativos de que las alteraciones en la comunicación por parte de pacientes bipolares suelen ser semejantes a los errores normales o comunes en la comunicación, pero más frecuentes y marcados en relación al estado de ánimo. Los resultados de los esfuerzos dirigidos a estudiar el lenguaje como un modo de entender la neurobiología del estado de ánimo han sido, hasta la fecha, decepcionantes.

## **Funcionamiento psicomotor**

Respecto a la depresión melancólica vs no melancólica, los pacientes melancólicos suelen mostrar enlentecimiento psicomotor conforme se incrementan las demandas de la tarea (Cornell y cols, 1984; Hickie, 1996). Este tipo de déficit es generalmente reversible con la remisión del episodio depresivo y puede implicar estructuras subcorticales. El enlentecimiento psicomotor puede asociarse a la presencia de pensamiento rumiativo característico de la depresión endógena que podría repercutir en la velocidad de procesos cognitivos y motores. No obstante, existen otros factores que pueden influir, como las motivaciones o el efecto del tratamiento farmacológico, p.e. el litio o los antipsicóticos.

Los estudios realizados con pacientes maníacos ofrecen resultados equívocos. La distraibilidad podría afectar la rapidez en medidas de funcionamiento psicomotor (Sackeim y Steif, 1988). La velocidad psicomotriz medida mediante tareas como el test de trazos (Reitan, 1958) parece estar dentro de la normalidad en pacientes eutímicos, lo que sugiere que el enlentecimiento psicomotor es estado-dependiente (Paradiso y cols, 1997; Van Gorp y cols, 1998). Los pacientes bipolares deprimidos suelen mejorar su rendimiento en pruebas de tiempo de reacción cuando se introducen situaciones de distracción (p.e. contar mentalmente) respecto a situaciones de no-distracción, no obstante tienden a mostrar un bajo rendimiento (Walker y Green, 1982; Thomas y cols, 1997) que probablemente está relacionado con la alteración de los procesos atencionales o incluso podría estar ligado a la variación diurna del humor (Moffoot y cols, 1994). En el caso de los pacientes maníacos, la rapidez de respuesta también aumenta en condiciones de distracción (Blackburn, 1975). Un bajo rendimiento en tareas de tiempo de reacción también es frecuente en pacientes que presentan sintomatología psicótica.

## **Función ejecutiva**

Existen discrepancias respecto a si el funcionamiento ejecutivo estaría o no alterado en pacientes bipolares. La disfunción del córtex prefrontal se ha asociado frecuentemente a alteraciones en la función ejecutiva, lo que implica dificultades en la capacidad de planificación y en la flexibilidad cognitiva principalmente. Mientras que en estudios con pacientes esquizofrénicos los hallazgos respecto a la existencia de disfunciones ejecutivas son más consistentes, no sucede lo mismo en el caso del trastorno bipolar. Morice (1990) no halló diferencias entre pacientes maníacos y esquizo-

frénicos en el test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST; Heaton 1981), sugiriendo que la inflexibilidad cognitiva y las disfunciones prefrontales no son específicas de la esquizofrenia. Sin embargo, Goldberg y cols (1993) señalaron que los pacientes bipolares en fase aguda obtuvieron un mejor rendimiento en el WCST que los esquizofrénicos, aunque no utilizaron un grupo control de sujetos sanos. Tam y cols (1999), a través de una versión informatizada del WCST, observaron que el funcionamiento ejecutivo estaba gravemente alterado en pacientes esquizofrénicos y sólo moderadamente afectado en bipolares. Hallazgos recientes apuntan a un peor rendimiento en el WCST en pacientes bipolares eutímicos que en controles sanos respecto al número de categorías completadas y número de errores perseverativos, mientras que no se hallaron alteraciones en otros tests de función frontal como el Test de trazos, FAS o el Test de Stroop (van Gorp y cols, 1998). No obstante, Ferrier y cols (1999) si encontraron alteraciones en el Test de trazos, FAS y la Torre de Londres en pacientes en remisión. Reinares y cols (en prensa) hallaron diferencias significativas en el trazo-B entre bipolares eutímicos tratados con neurolépticos convencionales y risperidona, obteniendo mejores resultados estos últimos, lo que implica que el tratamiento farmacológico es una variable fundamental que debería ser controlada en todos los estudios.

Los resultados de algunos estudios sugieren que los déficit ejecutivos no están presentes al inicio de la enfermedad pero aparecen a lo largo del curso de ésta y pueden incluso confundirse con la cronicidad del trastorno. No existen estudios longitudinales, pero es probable que los déficit mejoren si el paciente se mantiene estable con el paso del tiempo (Bulbena y Berrios, 1993; McGrath y cols, 1997). Además la función ejecutiva parece ser un buen predictor del funcionamiento psicosocial global en pacientes esquizofrénicos mientras que en el caso del trastorno bipolar la presencia de sintomatología subsindrómica podría predecir mejor el funcionamiento social y laboral de los pacientes (Martínez-Arán y cols, en prensa a).

## **¿Cómo pueden influir diferentes factores en las disfunciones cognitivas?**

### **Neurodesarrollo**

Probablemente algunas disfunciones cognitivas están presentes antes de la manifestación clínica de la enfermedad aunque son muy escasos los estudios que

han investigado a población de alto riesgo para padecer un trastorno bipolar. Cornblatt y cols (1989; 1992) han observado déficit atencionales en hijos cuyos padres padecían trastornos afectivos aunque la magnitud de estos déficit es inferior a la que presentaban niños con riesgo de padecer esquizofrenia. Gourovitch y cols (1999) también han encontrado disfunciones cognitivas leves en gemelos monozigóticos no afectados por el trastorno bipolar. No obstante, es necesario investigar poblaciones de alto riesgo para llegar a resultados más concluyentes.

### **Sintomatología negativa**

Existen autores que defienden la presencia de sintomatología negativa no sólo en la esquizofrenia sino también en el trastorno bipolar (Maziade y cols, 1995; Husted y cols, 1995; Toomey y cols, 1998; Vieta, 1999). Sin embargo aunque en la esquizofrenia los síntomas negativos se han relacionado, en ocasiones, con disfunciones cognitivas (Andreasen y Olsen, 1982; Minas y cols, 1992; Cuesta y Peralta, 1994), no está tan claro que suceda lo mismo en el trastorno bipolar. La evidencia clínica apunta a que la sintomatología negativa no juega un papel importante a la hora de determinar el pronóstico de la mayoría de pacientes bipolares (Martínez-Arán y cols, en prensa a), pero son precisos más estudios que analicen esta relación.

### **Sintomatología subsindrómica**

Muchos pacientes bipolares no están totalmente asintomáticos a pesar de seguir un tratamiento adecuado (Fava 1996; 1997; 1999). Con frecuencia se describe a los pacientes como asintomáticos o eutímicos cuando en realidad muchos de ellos suelen presentar fluctuaciones subsindrómicas que influyen en su nivel de funcionamiento general (Kessing, 1998; Fava y cols, 1999). En ocasiones los síntomas subclínicos se confunden con síntomas negativos (abulia, anhedonia, apatía...) y parecen estar correlacionados con un mal ajuste psicosocial (Bawens y cols, 1991) y con disfunciones cognitivas (Kessing, 1998; Martínez-Arán y cols, 2000). Uno de los problemas esenciales es la dificultad para evaluar las fluctuaciones subsindrómicas mediante instrumentos adecuados (Tomba y cols, en prensa; Martínez-Arán y cols, en prensa a,b).

### **Cronicidad**

La duración de la enfermedad puede estar asociada a disfunciones cognitivas en pacientes bipolares (Johnstone y cols, 1985). Los déficit cognitivos hallados parecen estar ligados al número de episodios

(Kessing, 1998) y probablemente los de tipo maníaco pueden causar mayores alteraciones neuropsicológicas (Morice y cols, 1990; Altshuler y cols, 1993; van Gorp y cols, 1998) y que éstas sean persistentes (McKay y cols, 1995). Por este motivo resulta imprescindible prevenir recaídas y, por tanto, un buen manejo terapéutico a largo plazo.

### **Trastornos del sueño**

La memoria puede estar influenciada por alteraciones del sueño (Cipolli, 1995). Se ha estudiado el funcionamiento mnésico de pacientes deprimidos que presentaban síntomas fisiológicos como alteraciones del sueño o del apetito, pero por ahora no se ha evidenciado una relación convincente entre estos síntomas y el funcionamiento mnésico (Kalska y cols, 1999). No obstante, existen indicios de que el aprendizaje verbal está alterado cuando se han sometido sujetos sanos a situaciones de privación del sueño (Drummond y cols, 2000). Además debería controlarse el impacto de fármacos como las benzodiacepinas o hipnóticos (Vogel, 1992) que pueden ocasionar problemas en relación a la memoria anterógrada.

### **Factores hormonales**

La hipercortisolemia, que puede darse en los episodios agudos de la enfermedad puede afectar al hipocampo incluso cuando el paciente se ha recuperado de la recaída. Esta disfunción del hipocampo podría explicar, en parte, el rendimiento alterado en algunas medidas neuropsicológicas de aprendizaje y memoria declarativa (Altshuler, 1993; van Gorp y cols, 1998). Prohaska y cols (1996) también advirtieron que aquellos pacientes tratados con litio que presentaban hipotiroidismo subclínico rendían peor en pruebas de aprendizaje y memoria que los que no presentaban alteraciones tiroideas. Tremont y Stern (1997) obtuvieron resultados similares y observaron que los efectos adversos cognitivos podían mejorar añadiendo al tratamiento tiroxina. La relación entre factores hormonales y disfunciones cognitivas debería estudiarse más detenidamente. Tanto las disfunciones cognitivas como las alteraciones neurobiológicas que subyacen al estado de eutimia pueden constituir marcadores de vulnerabilidad para una recaída (Fava, 1999; Vieta y cols 1997; 1999).

### **Tratamiento farmacológico**

El papel de la medicación en las alteraciones neuropsicológicas es poco conocido debido, en gran parte, a que en pocas ocasiones se ha controlado el impacto

que puede causar el tratamiento en el funcionamiento cognitivo de los pacientes. Por otra parte, resulta difícil evaluar su influencia cuando se trata de pacientes polimedcados y además reciben dosis diferentes. En consecuencia, es necesario investigar acerca del rendimiento neuropsicológico tanto de pacientes no medicados como de controles sanos a los que se les dé medicación. La gran parte de los estudios se han llevado a cabo con muestras de pacientes esquizofrénicos y son prácticamente nulos con muestras de bipolares.

Respecto a los estabilizadores del estado de ánimo, se ha sugerido que el litio puede comportar problemas mnésicos y enlentecimiento psicomotor (Ananth y cols, 1987; Shaw y cols, 1987; Honig y cols, 1999). Otros eutimizantes como la carbamazepina o el valproato pueden producir problemas de concentración (APA, 1994; Gastó y cols, 1997). No obstante, se han encontrado algunos indicios de que pueden mejorar algunos aspectos atencionales con carbamazepina (Thompson y Trimble, 1982).

Los neurolépticos, antidepresivos y antiparkinsonianos parecen influir también en el rendimiento neuropsicológico (Martínez-Arán y cols, 1998). Aunque el tratamiento con neurolépticos a largo plazo puede mejorar dicho rendimiento, existen algunas evidencias de que puede ser más pobre cuando el paciente recibe altas dosis de antipsicóticos o anticolinérgicos, respecto a pruebas de memoria verbal o de atención (Donnelly y cols, 1982; Spohn y Strauss, 1989; Cassens y cols, 1990). La mayoría de estudios sobre neurolépticos que han analizado pacientes esquizofrénicos han concluido que es la propia enfermedad, más que el tratamiento antipsicótico, la responsable de los déficit cognitivos. Respecto a los antidepresivos tricíclicos, los resultados tienden a señalar que mejora en general la función cognitiva a pesar de que pueden tener ciertos efectos adversos sobre la memoria (Gold y cols, 1991). Deptula y Pomara (1990) han criticado el hecho de que las investigaciones realizadas con antidepresivos han utilizado muestras pequeñas, no se ha especificado el diagnóstico de manera correcta o bien se han utilizado baterías neuropsicológicas inadecuadas; los inhibidores selectivos han sido menos estudiados.

Finalmente, las benzodiacepinas utilizadas para tratar síntomas como las alteraciones del sueño o la ansiedad pueden causar disfunciones mnésicas, atencionales y afectar la rapidez motora (Hartman, 1995).

### **Otros factores**

El abuso o dependencia de sustancias puede empeorar claramente el curso de la enfermedad (Hartman, 1995).

El efecto de otras variables como la conciencia de enfermedad, la adherencia al tratamiento o las enfermedades comórbidas, por ejemplo, deberían ser estudiadas, así como los rasgos de personalidad. El análisis de la relación entre dichas variables y el rendimiento neuropsicológico debería ser bidireccional; por ejemplo, convendría discernir si un mal cumplimiento de la medicación predispone a las alteraciones cognitivas o, por el contrario, las disfunciones cognitivas favorecen el mal cumplimiento (Colom y cols, en prensa).

### **¿Podemos tratar las disfunciones cognitivas en el trastorno bipolar?**

Un grupo considerable de pacientes se quejan de dificultades cognitivas en la práctica clínica, no tan sólo durante los períodos activos de la enfermedad sino también en los de remisión. A pesar de las evidencias clínicas no se ha investigado la posibilidad de incluir en el tratamiento de los pacientes estrategias que permitan reducir o mejorar las disfunciones cognitivas.

### **¿Es útil la rehabilitación neuropsicológica?**

No disponemos de ningún estudio que haya aplicado programas de rehabilitación para el trastorno bipolar, a pesar de que algunos pacientes bipolares podrían beneficiarse de la aplicación de estrategias de rehabilitación para mejorar fundamentalmente las disfunciones atencionales, mnésicas o ejecutivas. Estudios recientes apoyan las posibilidades de la rehabilitación en pacientes esquizofrénicos (Spaulding y cols, 1999; Wykes y cols, 1999; Penadés y cols, en prensa). Deberían incluirse estrategias que permitan una generalización a aspectos de la vida cotidiana y, por tanto, un mejor funcionamiento global. Así pues, pueden ser útiles técnicas que permitan una elaboración semántica de la información para facilitar el aprendizaje y el recuerdo, técnicas de visualización para asociar palabras (lógicas, metafóricas...), uso de resúmenes, esquemas, repetición... En cualquier caso, es conveniente aplicar estrategias de manera individualizada, en función de las necesidades y déficit del paciente (Corrigan y Yudofsky, 1999; Calev y cols, 1999; Robertson, 1999; Wilson, 1999; Mateer, 1999).

### **¿De qué otras maneras puede intervenir el psicólogo?**

Un enfoque flexible implicaría una aproximación cognitiva y conductual que incluya el entrenamiento o

aprendizaje de técnicas de resolución de problemas, de autoinstrucciones, imaginación o incluso de relajación, con la finalidad de ampliar las habilidades del paciente para afrontar síntomas persistentes e indirectamente déficit atencionales o mnésicos. La terapia cognitivo-conductual debería contemplarse como una manera de aumentar el bienestar y mejorar el funcionamiento general del paciente (Fava, 1996; Colom y cols, 1998; Basco y Rush, 1996; Bauer y cols, 1996). El tratamiento psicológico puede potenciar, como se ha observado en la esquizofrenia, el efecto de la medicación con el fin de intervenir sobre síntomas persistentes como se ha señalado anteriormente.

### ***El tratamiento farmacológico ¿puede mejorar las disfunciones cognitivas?***

A pesar de que el tratamiento psiquiátrico se ha focalizado más en los síntomas clínicos que en las disfunciones cognitivas (Jaeger y Berns, 1999), las investigaciones actuales están comenzando a preocuparse por buscar nuevos tratamientos que también sean eficaces para tratar los déficit cognitivos. En este sentido, se están estudiando nuevos antiepilépticos para evaluar sus efectos beneficiosos sobre la función cognitiva respecto a otros eutimizantes.

Del mismo modo han comenzado a compararse antidepresivos tricíclicos y selectivos de recaptación de serotonina en relación al funcionamiento cognitivo. Asimismo, se ha despertado un interés progresivo por los antipsicóticos atípicos, de momento en estudios con muestras de pacientes esquizofrénicos principalmente, ya que la clozapina parece mejorar la atención y la fluidez verbal aunque sus efectos sobre la memoria no están tan claros. La risperidona, con respecto a neurolepticos convencionales, está demostrando efectos positivos en la "working memory", la atención y la función ejecutiva, aunque los hallazgos referentes a aprendizaje y memoria son inconsistentes (Sharma, 1999; Reinares y cols, en prensa). Finalmente, la olanzapina está mostrando evidencias preliminares de mejoría en cuanto al aprendizaje y memoria de material verbal, pero no en otras áreas como la atención, "working memory" o el aprendizaje y memoria visual. Los nuevos antipsicóticos parecen mostrarse superiores a los neurolepticos típicos respecto a la función cognitiva (Meltzer y McGurk, 1999), aunque algunos déficit siguen persistiendo (Keefe y cols, 1999).

Los nuevos tratamientos deben demostrar sus efectos beneficiosos sobre la cognición a través de investigaciones en las que se refleje esta mejoría en aspectos sociales y laborales de la vida del paciente

(Hawkins y cols, 1999). Los pacientes bipolares podrían beneficiarse de tratamientos utilizados en el campo de las demencias como el glutamato, aunque por ahora no se han hallado efectos positivos en bipolares (Newcomer y cols, 1999); o bien, el donepezilo que se ha investigado en la demencia de Alzheimer para mejorar las dificultades mnésicas (Jacobsen y Comas-Díaz, 1999), y que podría utilizarse en pacientes bipolares resistentes al tratamiento y que muestran disfunciones mnésicas (Burt y cols, 1999). Es recomendable, en cualquier caso, evaluar los niveles plasmáticos de litio así como el funcionamiento tiroideo de aquellos pacientes tratados con litio que presentan déficit cognitivos, además de las posibles fluctuaciones subsindrómicas, puesto que en muchos casos reducir la dosis de litio, añadir tiroxina o cambiar el litio por otro eutimizante constituirían posibles soluciones para mejorar estos déficit (Tremont y Stern, 1997, Honig y cols, 1999).

El psiquiatra, por tanto, debería plantearse como objetivo conseguir la plena estabilidad del paciente, es decir, buscar el tratamiento ideal para conseguir la remisión completa de los síntomas, sopesando además la importancia de detectar y tratar los déficit cognitivos. Asimismo, la elección de la medicación para tratar los síntomas afectivos debería incluir una valoración de sus ventajas e inconvenientes respecto a sus efectos neuropsicológicos.

## **Conclusiones**

Un grupo considerable de pacientes bipolares presenta alteraciones cognitivas persistentes incluso en remisión, lo que significa que las disfunciones cognitivas no sólo se producen durante los episodios de la enfermedad sino que siguen persistiendo una vez ha remitido dicho episodio. Aproximadamente un tercio de los pacientes bipolares manifiesta disfunciones entre episodios. Las disfunciones cognitivas más frecuentes aparecen en las áreas atencional, mnésica y en ocasiones en la función ejecutiva, y parecen estar asociadas a factores clínicos y farmacológicos, principalmente. No obstante, debería estudiarse con mayor profundidad la influencia de estos y otros factores a través de instrumentos adecuados.

En el futuro las investigaciones deberían centrarse en el seguimiento longitudinal de sujetos que padecen un trastorno bipolar, e incluso debería plantearse también el seguimiento de sujetos con riesgo de manifestar esta enfermedad. No da la impresión, por la literatura revisada, que los déficit empeoren con el

paso del tiempo, al menos en la mayoría de los casos. No obstante, la conjunción de técnicas de neuroimagen y evaluaciones neuropsicológicas va adquiriendo progresivamente una mayor relevancia en la identificación de las disfunciones cognitivas y probablemente, como consecuencia, en su tratamiento. Una aproximación a esta enfermedad desde la neuropsicología puede ser útil para identificar marcadores de respuesta al tratamiento, por ejemplo, o para diseñar estrategias específicas de intervención. La rehabilitación cognitiva podría aplicarse a pacientes eutímicos o con fluctuaciones subsindrómicas en los que se evidencien disfunciones cognitivas suficientemente intensas o disruptoras como para alterar su funcionamiento social y/o laboral. Además de las posibilidades de la rehabilitación neuropsicológica, probablemente sea muy útil integrar esfuerzos terapéuticos de manera que se apliquen técnicas cognitivo-conductuales y nuevos tratamientos farmacológicos con el fin de aliviar no sólo los síntomas clínicos sino también los déficit cognitivos. Por lo tanto, el tratamiento de las disfunciones cognitivas en pacientes bipolares debería focalizarse precisamente en los beneficios que podrían obtenerse a través de la aplicación de estrategias terapéuticas a la vida cotidiana del paciente.

## Agradecimientos

T. Marcos, T. Boget, C. Gastó, A. Jorquera, G.M. Goodwin.

## Bibliografía

- Albus M, Hubmann W, Wahlheim C, Sobizack N, Franz V, Mohr F. Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:87-93.
- Altshuler L. Bipolar Disorder: Are repeated episodes associated with neuroanatomic and cognitive changes? *Biol Psychiatry* 1993;33:563-5.
- American Psychiatric Association. Work Group on Bipolar Disorder. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151:12, Supplement.
- Ananth J, Ghadirian AM, Engelsmann F. Lithium and memory: A review. *Can J Psychiatry* 1987;32:312-6.
- Andreasen NC, Olsen S. Negative vs positive schizophrenia: Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:789-94.
- Andreasen NJ, Powers PS. Overinclusive thinking in mania and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1974;125:452-6.
- Basco MR, Rush AJ. Cognitive-behavioral therapy for bipolar disorder. *New York: The Guilford Press*, 1996.
- Bauer M, McBride L. Structured group psychotherapy for bipolar disorder. *The life goals program*. Nueva York: Springer, 1996.
- Bauwens F, Tray A, Pardoën D, Vander Elst M, Mendlewicz J. Social adjustment of remitted bipolar and unipolar out-patients. *Br J Psychiatry* 1991;159:239-44.
- Blackburn I. Mental and psychomotor speed in depression and mania. *Br J Psychiatry* 1975;132:329-35.
- Bradley BP, Mogg K, Williams R. Implicit and explicit memory for emotion-congruent information in clinical depression and anxiety. *Behav Res Ther* 1995;33: 755-70.
- Breslow R, Kocsis J, Belkin B. Memory deficits in depression: Evidence utilizing the Wechsler Memory Scale. *Percept Motor Skills* 1980;51:541-2.
- Bulbena A, Berrios GE. Pseudodementia: facts and figures. *Br J Psychiatry* 1986;148:87-94.
- Burt T, Sachs GS, Demopoulos C. Donepezil in treatment-resistant bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999;45: 959-64.
- Calev A, Erwin P. Recall and recognition in depressives: Use of matched tasks. *Br J Clin Psychol* 1985;24: 127-8.
- Calev A, Pollina DA, Fennig S, Banerjee S. Neuropsychology of mood disorders. In: Awaham Calev, D.Phil (ed). *Assessment of neuropsychological functions in psychiatric disorders*. Washington: American Psychiatric Press, 1999;67-98.
- Carpenter WT, Strauss JS. The prediction of outcome in schizophrenia, IV: eleven year follow-up of the Washington IPSS cohort. *J Nerv Ment Dis* 1991;179:517-25.
- Cassens G, Inglis AK, Appelbaum PS, Gutheil TG. Neuroleptics: effects on neuropsychological function in chronic schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 1990;16:477-99.
- Cipolli C. Symposium: Cognitive processes and sleep disturbances: sleep, dreams and memory: an overview. *J Sleep Res* 1995;4:2-9.
- Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention in bipolar disorder.
- Coffman JA, Bornstein RA, Olson SC, Schwarzkopf SB, Nasrallah HA. Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1990;27:1188-96.
- Colom F, Vieta E, Martínez A, Jorquera A, Gastó C. What is the role of psychotherapy in the treatment of bipolar disorder? *Psychother Psychosom* 1998;67:3-9.
- Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Benabarre A, Gastó C. Clinical factors associated to treatment non-compliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry*, en prensa.
- Cornblatt BA, Lenzenweger MR, Dworkin RH, Eriemeyer-Kimling L. Childhood attentional dysfunctions predict social deficits in unaffected adults at risk for schizophrenia.

- Cornblatt BA, Winters L, Erlenmeyer-Kimling L. Attentional markers of schizophrenia: Evidence from the New York High Risk Study. In: Schulz, SC, Tamminga CA (eds). *Schizophrenia: Scientific Progress*. New York: Oxford University Press, 1989;83-92.
- Cornell D, Suárez R, Berent S. Psychomotor retardation in melancholic and nonmelancholic depression: Cognitive and motor components. *J Abnorm Psychol* 1984; 93:150-7.
- Corrigan PW, Yudofsky SC. Cognitive rehabilitation for neuropsychiatric disorders. Washington: *American Psychiatric Press*, 1999.
- Cuesta MJ, Peralta V. Cognitive disorders in the positive, negative in the disorganization schizophrenic syndromes. *Psychiatry Res* 1994;58:227-35.
- Danion JM, Kauffmann F, Grange D, Zimmerman MA. Affective valence of words, explicit and implicit memory in clinical depression. *J Affect Disord* 1995;34:227-34.
- Danion JM, Villar Schroeder D, Zimmermann MA, Grang D, Sclienger JL, Singer L. Explicit memory and repetition priming in depression: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:707-11.
- Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. California Verbal Learning Test. New York: *Psychological Corporation*, 1987.
- Deptula D, Pomara N. Effects of antidepressants on human performance: A review. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:105-11.
- Docherty N, Hawkins K, Rakfeldt J, Sledge WH. Working memory, attention and communication disturbances in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1996;105:212-9.
- Donnelly E, Murphy D, Goodwin F, Waldman I. Intellectual function in primary affective disorder. *Br J Psychiatry* 1982;140:633-6.
- Drummond SP, Brown GC, Gillin JC, Stricker JL, Wong EC, Buxton RB. Altered brain response to verbal learning following sleep deprivation. *Nature* 2000;403:605-6.
- Dupont RM, Jernigan TL, Heindel W, Butters N, Shafer K, Wilson T, Hesselink J, Christian Gillin J. Magnetic resonance imaging and mood disorders. Localization of white matter and other subcortical abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:747-55.
- Elliott CL, Greene RL. Clinical depression and implicit memory. *J Abnorm Psychol* 1992;101:572-4.
- Fava GA. Conceptual obstacles to research progress in affective disorders. *Psychother Psychosom* 1997;66:283-5.
- Fava GA. Subclinical symptoms in mood disorders: Pathophysiological and therapeutic implications. *Psychol Med* 1999;29:47-61.
- Fava GA. The concept of recovery in bipolar disorders. *Psychother Psychosom* 1996;65:2-13.
- Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 1999;175:246-51.
- Gass C, Russell E. Differential impact of brain damage and depression on memory test performance. *J Consult Clin Psychol* 1986;54:261-3.
- Gold JM, Goldberg TE, Kleinman JE, Weinberger DR. The impact of symptomatic state and pharmacological treatment on cognitive functioning of patients with schizophrenic and mood disorders. In: Mohr E, Brouwers T, ed. *Handbook of clinical trials*. Amsterdam: Swets, 1991;185-214.
- Goldberg TE, Gold JM, Greenberg R, Griffin S, Schulz SC, Pickler D, Kleinman JE. Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *Am J Psychiatry* 1993;150:1355-62.
- Golden CJ. Stroop color and word test. *Chicago, Ill: Stoelting*, 1978.
- Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness*. New York: Oxford University Press, 1990.
- Gourovitch ML, Fuller Torrey E, Gold JM, Randolph C, Weinberger DR, Goldberg TE. Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999;45:639-46.
- Gruzelier J, Seymour K, Wilson L, Jolley A, Hirsch S. Impairments on neuropsychologic tests of temporoparietal and frontoparietal functions and word fluency in remitting schizophrenia and affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:623-9.
- Hartman DE. *Neuropsychological toxicology. Identification and assessment of human neurotoxic syndromes*. 2nd Edition. New York: Plenum Press, 1995.
- Hawkins KA, Mohamed S, Woods SW. Will the novel antipsychotics significantly ameliorate neuropsychological deficits and improve adaptive functioning in schizophrenia? *Psychol Med* 1999;29:1-8.
- Heaton RK. *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources, Inc., 1981.
- Hertel P, Hardin TS. Remembering with and without awareness in a depressed mood: evidence of deficits in initiative. *J Exp Psychol: General* 1990;119:45-9.
- Hickie I. Validity of the Core: II. Neuropsychological tests. In Parker G, Hadzi-Pavlovic D (Eds). *Melancholia: A disorder of movement and mood*. Cambridge: University Press, 1996.
- Honig A, Arts BM, Ponds RW, Riedel WJ. Lithium induced cognitive side-effects in bipolar disorder: a qualitative analysis and implications for daily practice. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:167-71.
- Husted JA, Beiser M, Iacono W. Negative symptoms in the course of first-episode affective psychosis. *Psychiatry Res* 1995;56:145-54.
- Jacobsen FM, Comas-Díaz L. Donepezil for psychotropic-induced memory loss. *J Clin Psychiatry* 1999;60: 698-704.
- Jaeger J, Berns S. Neuropsychological management, treatment and rehabilitation of psychiatric patients. In: Calev A (ed). *Assessment of Neuropsychological Functions in psychiatric disorders*. Washington: American Psychiatric Press, 1999;447-80.
- Johnstone EC, Owens DGC, Frith CD, Calvert LM. Institutionalisation and the outcome of functional psychoses. *Br J Psychiatry* 1985;146:36-44.

- Kalska H, Punamaki RL, Makinen-Pelli T, Saarinen M. Memory and metamemory functioning among depressed patients. *Appl Neuropsychol* 1999;6:96-107.
- Keefe RSE, Silva SG, Perkins DO, Lieberman DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999; 25:201-22.
- Kemp R, David A. Psychological predictors of insight and compliance in psychotic patients. *Br J Psychiatry* 1996;169:444-50.
- Kessing LV. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol Med* 1998;28:1027-38.
- Marcos T, Salamero M, Gutiérrez F, Catalán R, Gastó C, Lázaro L. Cognitive dysfunctions in recovered melancholic patients. *J Affect Disord* 1994;32:133-7.
- Martínez-Arán A, Penadés R, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Salamero M, Gastó C. Executive function in remitted bipolar and schizophrenic patients and its relationship with functional outcome. *Psychother Psychosom*, en prensa.
- Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Peri JM, Gastó C. ¿Se deterioran los pacientes bipolares? *Psiquiatría Biológica* 1998;5:67-79.
- Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Gastó C, Salamero M. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother Psychosom* 2000;69:2-18.
- Martínez-Arán A, Vieta E, Goodwin GM. Cognitive functioning in bipolar patients: Neuropsychology of bipolar disorder. In: Vieta E. (editor) *Bipolar disorders: Clinical and therapeutic challenges*, en prensa.
- Mateer CA. The rehabilitation of executive disorders. In: Stuss DT, Winocur G, Robertson IH (eds). *Cognitive neurorehabilitation*. Cambridge: Cambridge University Press, 1999;314-32.
- Maziade M, Roy MA, Martínez M, Cliche D, Fournier JP, Garneau Y, Nicole L, Montgrain N, Dion C, Ponton AM, Potvin A, Lavallée JC, Pirès A, Bouchard S, Boutin P, Brisebois F, Mérette C. Negative, psychoticism, and disorganized dimensions in patients with familial schizophrenia or bipolar disorder: continuity and discontinuity between the major psychoses. *Am J Psychiatry* 1995;152:1458-63.
- McGrath J, Scheldt S, Welham J, Clari A. Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. *Schizophr Res* 1997;26:127-37.
- McKay AP, Tarbuck AF, Shapleske J, McKenna PJ. Neuropsychological function in manic-depressive psychosis. *Br J Psychiatry* 1995;167:51-7.
- Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999;25:233-55.
- Minas IH, Stuart GW, Klimidis S, Jackson HJ, Singh BS, Copolov DL. Positive and negative symptoms in the psychoses. Multidimensional scaling of SAPS and SANS items. *Schizophrenia Res* 1992;8:143-56.
- Mitrushina M, Abara J, Blumenfeld A. A comparison of cognitive profiles in schizophrenia and other psychiatric disorders. *J Clin Psychol* 1996;52:177-90.
- Moffoot APR, O'Carroll RE, Bennle J, Carroll S, Dick H, Ebmeier KP, Goodwin GM. Diurnal variation of mood and neuropsychological function in major depression with melancholia. *J Affect Disord* 1994;32:257-69.
- Morice R. Cognitive inflexibility and pre-frontal dysfunction in schizophrenia and mania. *Br J Psychiatry* 1990; 157:50-4.
- Newcomer JW, Craft S, Fucetola R, Moldin SO, Selke G, Paras L, Miller R. Glucose-induced increase in memory performance in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999;25:321-35.
- Paradiso S, Lamberty GJ, Garvey MJ, Robinson RG. Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *J Nerv Ment Dis* 1997;185:748-54.
- Partiot A, Pierson A, Renault B, Widlócher D, Jouvent R. Traitement automatique de l'information, système frontal et émoissement affectif. De la clinique dimensionnelle aux processus cognitifs vers une psychobiologie des tempéraments. *Encéphale* 1994;20:511-9.
- Penadés R, Boget T, Lomeña F, Bernardo M, Mateos JJ, Laterza C, Pavia J, Salamero M. Brain perfusion and neuropsychological changes in schizophrenic patients after cognitive rehabilitation. *Psychiatry Res*, in press.
- Prohaska ML, Stern RA, Nevels CT, Mason GA. The relationship between thyroid status and neuropsychological performance in psychiatric outpatients maintained on lithium. *Neuropsych, neuropsychol Behav Neurol* 1996;9:30-4.
- Reinares M, Martínez-Arán A, Colom F, Benabarre A, Salamero M, Vieta E. Efectos a largo plazo del tratamiento con risperidona versus neurolepticos convencionales en el rendimiento neuropsicológico de pacientes bipolares eutímicos. *Actas españolas de Psiquiatría*. 2000, en prensa.
- Reitan RM. Validity of the Trailmaking Test as an indication of organic brain damage. *Percept Motor Skills* 1958;8:271-6.
- Robertson IH. The rehabilitation of attention. In: Stuss DT, Winocur G, Robertson IH (eds). *Cognitive neurorehabilitation*. Cambridge: Cambridge University Press 1999:302:13.
- Rosvold HE, Mirsky AF, Sarason I, Bransome DE Jr, Beck LH. A Continuous Performance Test of brain damage. *J Consult Psychology* 1956;20:343-50.
- Rund BR, Orbeck AI, Landro NI. Vigilance deficits in schizophrenics and affectively disturbed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86:207-12.
- Sackeim HA y Steif B. Neuropsychology of Depression and Mania. En: Georgotas and Cancro (Eds.) *Depression and Mania*. Amsterdam: Elsevier, 1988.
- Sapin LR, Berrettini WH, Nurnberger JI, Rothblat LA. Mediation factors underlying cognitive changes and laterality in affective illness. *Biol Psychiatry* 1987; 22:979-86.

- Savard RJ, Rey AC, Post RM. Halstead-Reitan Category Test in bipolar and unipolar affective disorders. *J Nerv Ment Dis* 1980;168:293-303.
- Sax KJ, Strakowski SM, Keck PE, McElroy SL, West SA, Tanton SP. Symptom correlates of attentional improvement following hospitalization for a first episode of affective psychosis. *Biol Psychiatry* 1998;44:784-6.
- Sax KW, Strakowski SM, McElroy SL, Keck PE, West SA. Attention and formal thought disorder in mixed and pure mania. *Biol Psychiatry* 1995;37:420-3.
- Sax KW, Strakowski SM, Zimmerman ME, DeBello MP, Keck PE Jr, Hawkins JM. Frontosubcortical neuroanatomy and the continuous performance test in mania. *Am J Psychiatry* 1999;156:139-41.
- Sharma T. Cognitive effects of conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1999;174:44-51.
- Shaw ED, Stokes PE, Mann JJ, Manevitz A. Effects of lithium carbonate on the memory and motor speed of bipolar outpatients. *J Abnorm Psychol* 1987;96:64-9.
- Spaulding WD, Fleming SK, Reed D, Sullivan M, Storzbach D, Lam M. Cognitive functioning in schizophrenia: implications for psychiatric rehabilitation. *Schizophr Bull* 1999;25:275-89.
- Spohn HE, Strauss ME. Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1989;98:367-80.
- Strömgen L. The influence of depression on memory. *Acta Psychiatr Scand* 1977;56:109-28.
- Tam W-CC, Sewell KW, Deng HC. Information processing in schizophrenia and bipolar disorder: a discriminant analysis. *J Nerv Ment Dis* 1998;186:597-603.
- Thomas J, Raoux N, Everett J, Dantchev N, Widlocher D. Le déficit de l'attention sélective et son évolution au cours de la dépression. *Encéphale* 1997;23:108-12.
- Thompson PJ, Trimble MR. Anticonvulsant drugs and cognitive functions. *Epilepsia* 1982;23:531-44.
- Toomey R, Faraon SV, Simpson JC, Tsuang MJ. Negative, positive and disorganized symptom dimensions in schizophrenia, major depression and bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis* 1998;186:470-6.
- Tremont G, Stern RA. Use of thyroid hormone to diminish the cognitive side effects of psychiatric treatment. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:273-80.
- Trichard C, Martinot JL, Alagille M, Masure MC, Hardy P, Ginestet D, Féline A. Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in-patients: a longitudinal neuropsychological study. *Psychol Med* 1995;25:79-85.
- Van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Mintz J. Declarative and procedural memory in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999;46:525-31.
- Van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:41-6.
- Vieta E, Gastó C, Martínez de Osaba MJ, Nieto E, Canto TJ, Otero A, Vallejo J. Prediction of depressive relapse in remitted bipolar patients using corticotropin-releasing hormone challenge test. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:205-11.
- Vieta E, Martínez-de-Osaba MJ, Colom F, Martínez-Arán A, Benabarre A, Gastó C. Enhanced corticotropin response to corticotropin-releasing hormone as a predictor of mania in euthymic bipolar patients. *Psychol Med* 1999;29:971-8.
- Vieta E. Abordaje actual de los trastornos bipolares. Barcelona: Masson, 1999.
- Vogel G. Clinical uses and advantages of low doses of benzodiazepine hypnotics. *J Clin Psychiatry* 1992;53:19-22.
- Waddington JL, Brown K, O'Neill J, McLeon P, Kinsella A. Cognitive impairment, clinical course and treatment history in out-patients with bipolar affective disorder: relationship to tardive dyskinesia. *Psychol Med* 1989;19:897-902.
- Walker E, Green M. Motor proficiency and attentional-task performance by psychotic patients. *J Abnorm Psychol* 1982;91:261-8.
- Waters J, Ellis G. Cognitive rehabilitation and interactive video. Corrigan PW, Yudofsky SC. *Cognitive rehabilitation for neuropsychiatric disorders*. Washington: American Psychiatric Press, 1999.
- Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale revised. Cleveland, Ohio: *The Psychological Corporation*, 1981.
- Wechsler D. *Wechsler Memory Scale-Revised*. New York: Psychological Corp/Harcourt Brace Jovanovich, 1987.
- Whitehead A. Verbal learning and memory in elderly-depressives. *Br J Psychiatry* 1973;123:203-8.
- Wilson BA. Memory rehabilitation in brain-injured people. In: Stuss DT, Winocur G, Robertson IH (eds) *Cognitive neurorehabilitation*. Cambridge: Cambridge University Press, 1999;333-46.
- Wolfe J, Granholm E, Butters N, Saunders E, Janowsky D. Verbal memory deficits associated with major affective disorders: a comparison of unipolar and bipolar patients. *J Affect Disord* 1987;13:83-92.
- Wykes T, Reeder C, Corner J, Williams C, Everitt B. The effects of neurocognitive remediation on executive processing in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999;25