

# **Curso longitudinal del funcionamiento neuropsicológico en una cohorte de pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I, un seguimiento de 7 años**

**Stephen Baena Oquendo <sup>a</sup>, Cristian David Vargas Upegui <sup>b</sup>, Jenny García Valencia <sup>c</sup>, Daniel Camilo Aguirre Acevedo <sup>c</sup>, Carlos Alberto López Jaramillo <sup>d</sup> y Johanna Valencia E. <sup>e</sup>**

*a. MD. Miembro Grupo de Investigación en Psiquiatría GIPSI, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.*

*b. MD, MSc (c). Docente del Departamento de Psiquiatría, Miembro Grupo de Investigación en Psiquiatría GIPSI, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.*

*c. Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín – Colombia.*

*d. MD, MSc, PhD. Coordinador del Grupo de Investigación en Psiquiatría GIPSI, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.*

*e. Psic. Miembro Grupo de Investigación en Psiquiatría GIPSI, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.*

**Departamento de Psiquiatría**

**Facultad de Medicina**

**Universidad de Antioquia**

**2021**

## Contenido

<b>Resumen</b> .....	3
<b>Introducción</b> .....	6
<b>Metodología</b> .....	8
<b>Participantes</b> .....	8
<b>Mediciones e instrumentos</b> .....	10
<b>Análisis estadístico</b> .....	11
<b>Aspectos éticos</b> .....	13
<b>Resultados</b> .....	13
<b>Descripción de la cohorte durante la primera evaluación</b> .....	13
<b>Evolución del rendimiento neuropsicológico de la cohorte</b> .....	14
<b>Discusión</b> .....	17
<b>Conclusiones</b> .....	20
<b>Conflictos de interés</b> .....	21
<b>Bibliografía</b> .....	22

# Resumen

## Introducción

El trastorno bipolar (TB) tiene una prevalencia mundial entre 1 y 2%, aunque aporta una carga importante de discapacidad global cada año. Se ha pensado que una de las fuentes de discapacidad del TB es la disfunción cognitiva a la que está asociado.

Múltiples estudios de corte transversal reportan compromiso predominante en las áreas de atención, memoria y función ejecutiva, mientras que los trabajos prospectivos reportan en su mayoría estabilidad del rendimiento cognitivo con excepción de pequeños cambios, sin influencia clara de factores demográficos o clínicos. Los estudios publicados en Colombia sobre esta área de estudio son todos de corte transversal, por lo anterior se consideró importante realizar este trabajo para describir el perfil neuropsicológico de una cohorte de pacientes con TB-I, estimar el curso longitudinal de su desempeño neuropsicológico y evaluar la influencia de variables sociodemográficas y clínicas asociadas.

## Metodología

Se hizo un estudio prospectivo con seguimiento de 7 años sobre una cohorte de 117 pacientes con diagnóstico de TB-I. Se realizaron tres evaluaciones que incluyeron evaluación clínica, psicométrica y neuropsicológica. Se describió el rendimiento

cognitivo basal mediante medidas de tendencia central y dispersión, con la posterior elaboración de un gráfico de puntaje Z. El análisis estadístico se hizo mediante modelo de ecuaciones estimables generalizadas para detectar asociaciones entre variables y rendimiento en las pruebas neuropsicológicas y se imputaron aleatoriamente datos perdidos. La relevancia clínica de las asociaciones se estimó comparando la magnitud del efecto con la desviación estándar de cada prueba en el primero tiempo de evaluación.

## **Resultados**

El perfil neuropsicológico basal de la cohorte mostró un compromiso leve en atención, función ejecutiva y de manera más importante memoria, principalmente la modalidad verbal. El rendimiento cognitivo de la cohorte tras el seguimiento mostró mejoría clínicamente relevante de la inhibición de respuesta, la cual fue más acentuada en los pacientes con uso de antipsicóticos. Para el resto de dominios el desempeño fue estable con deterioro sin relevancia clínica en pruebas que evalúan memoria y fluidez semántica. La escolaridad alta se asoció longitudinalmente con mejor desempeño en todos los dominios cognitivos sin que cambiara la tendencia a permanecer estable en la mayoría de dominios, sin embargo las asociaciones no modificaron la trayectoria del rendimiento cognitivo en el tiempo. El uso de antipsicóticos se asoció longitudinalmente con un peor rendimiento en los dominios de memoria, velocidad de procesamiento y función ejecutiva, que no fue clínicamente relevante y no se asoció a progresión hacia

un rendimiento neuropsicológico bajo. Variables clínicas como la carga de episodios anímicos, polaridad predominante, historia de psicosis y duración de la enfermedad no se asociaron de forma relevante con el curso longitudinal ni la trayectoria de la neurocognición.

## **Discusión**

El único dominio con mejoría clínicamente importante fue el de inhibición de respuesta, lo cual podría explicarse por mecanismos de adaptación que los pacientes adultos TB-I desarrollan para compensar su relativa disfunción ejecutiva. En la inhibición respuesta los pacientes con uso de antipsicóticos tuvieron una mejoría más acentuada, lo cual puede indicar un posible fenómeno de estabilización del trastorno. La estabilidad en el resto de dominios cognitivos y la falta de asociación de variables clínicas, como la carga de episodios anímicos o la historia de psicosis con la evolución replica hallazgos previos de la literatura. La escolaridad alta favorece un mejor rendimiento cognitivo general en una magnitud que no es de importancia clínica pero sin alterar la trayectoria del rendimiento, reflejando posiblemente la reserva cognitiva. En cuanto al uso de antipsicóticos este se asocia a un peor rendimiento en memoria, velocidad de procesamiento y función ejecutiva que no es clínicamente relevante y no progresa, por lo que no podría interpretarse el uso de antipsicóticos como adverso para desempeño neuropsicológico.

## **Conclusiones**

Los pacientes con TB-I de la cohorte mostraron compromiso leve de atención, función ejecutiva y de manera más marcada en función ejecutiva. Hubo mejoría clínicamente relevante del rendimiento en cognitivo en inhibición de respuesta que pertenece a la función ejecutiva, el cual fue más acentuado en pacientes con uso de antipsicóticos, lo anterior pudiendo ser reflejo de mecanismos de compensación del déficit ejecutivo relativo y de un posible fenómeno de estabilización del trastorno. El resto de dominios fueron clínicamente estables y no hubo asociación relevante del rendimiento con variables clínicas. La escolaridad se asocia con un mejor rendimiento cognitivo global, aunque este efecto no es de impacto clínico y no se asocia a mejoría del rendimiento en el seguimiento, siendo una posible señal de la reserva cognitiva. El uso de antipsicóticos se asocia a un peor rendimiento en memoria, velocidad de procesamiento y función ejecutiva, sin embargo este efecto tampoco es de importancia clínica y no se asocia a progresión, por lo que el uso de antipsicóticos no podría tomarse como un factor de riesgo para neuroprogresión.

## **Introducción**

El trastorno bipolar (TB) se caracteriza por episodios anímicos (depresión, manía e hipomanía), con frecuencia cursa con manifestaciones psicóticas y puede generar grandes cargas a los pacientes que lo padecen<sup>(1)</sup>. A nivel mundial la prevalencia oscila

entre el 1 y 2%<sup>(2)</sup> con grandes tasas de subdiagnóstico reportadas en algunas series<sup>(3)</sup>, con mayores complicaciones de salud, mortalidad por diversas causas al comparar con población sana y con grandes costos para los sistemas de salud<sup>(3-8)</sup>. La disfuncionalidad en los pacientes con TB generalmente se ha considerado que se debe a los episodios anímicos y los síntomas intercríticos<sup>(3,8)</sup>, sin embargo, de forma más reciente se ha descrito que los pacientes con TB tienen un déficit cognitivo al compararlos con la población general y este se ha encontrado relacionado con la funcionalidad en varios trabajos<sup>(9-16)</sup>.

La mayoría de estudios que evalúan la cognición en pacientes con TB se han hecho sobre trastorno bipolar tipo I (TB-I) y son de corte transversal, reportando los dominios de atención, memoria y función ejecutiva como los más frecuentemente afectados<sup>(17-21)</sup>. Los factores que más se han reproducido con influencia sobre el desempeño neuropsicológico en TB son: la edad del paciente<sup>(18,22,23)</sup>, número de crisis maníacas<sup>(17,24-26)</sup>, historia de psicosis<sup>(27-29)</sup> y años de escolaridad<sup>(25,30-32)</sup>. Los estudios longitudinales sobre neuropsicología en TB han reportado para la memoria verbal un deterioro leve a moderado asociado con el antecedente de psicosis<sup>(33-35)</sup>, sin embargo no se ha encontrado evidencia de neuroprogresión<sup>(14,33-39)</sup>.

En Colombia algunos estudios sobre función cognitiva en pacientes con TB se han realizado en pacientes antioqueños<sup>(24,26,31,40,41)</sup>, dentro de los cuales se ha descrito la disfunción ejecutiva<sup>(40)</sup> y la asociación transdimensional de esta con un pobre

rendimiento de la memoria verbal<sup>(41)</sup>, la asociación de la carga de episodios maníacos con un peor funcionamiento neuropsicológico<sup>(24)</sup>, sin reproducir la influencia de la historia de psicosis con dicho funcionamiento<sup>(26)</sup>. Por otro lado un estudio hecho en Manizales reportó que una edad temprana de inicio del trastorno y pocos años de escolaridad asocian con un peor rendimiento cognitivo<sup>(31)</sup>, mientras que en Bogotá reportaron que el TB-I de larga evolución comparte con la demencia frontotemporal un deterioro en la función ejecutiva, memoria verbal y praxias viso-construccionales, aunque con un compromiso menos grave<sup>(42)</sup>.

Sin embargo, a la fecha en Colombia no se conocen estudios longitudinales sobre funcionamiento cognitivo en pacientes con TB, por lo tanto, este estudio busca determinar el curso del desempeño neuropsicológico y los factores asociados en una cohorte de pacientes con TB-I durante un seguimiento de 7 años.

## **Metodología**

### **Participantes**

Es un estudio de una cohorte observacional de pacientes adultos con diagnóstico de TB-I provenientes del departamento de Antioquia, en Colombia, que están incluidos en el programa de intervención multimodal en pacientes con trastorno bipolar y esquizofrenia (PRISMA) del Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI) de la Universidad de

Antioquia<sup>(43)</sup>. Para el momento de aprobación e implementación de este trabajo ya se habían realizado dos evaluaciones clínicas y neuropsicológicas dentro del PRISMA. En la base de datos se buscaron los pacientes con diagnóstico de TB-I y fueron incluidos como participantes de este estudio los que tenían de 18 a 60 años y estuvieran en eutimia al momento de la primera evaluación (T1), que tuvieran una escolaridad de entre 3 y 17 años y cuyos datos estuvieran disponibles. Se excluyeron aquellos que no recibieron la evaluación neuropsicológica de seguimiento final (T3), que presentaran un episodio anímico al momento de dicha evaluación o en los dos meses previos, que tuvieran comorbilidades neurodegenerativas, del neurodesarrollo, epilepsia, discapacidad intelectual clínicamente evidente o moderada a severa de acuerdo con el coeficiente intelectual, con antecedente de trauma encefalocraneano grave (Glasgow  $\leq 8$  puntos) o de cualquier gravedad que se considere que generó secuelas neurocognitivas. Otros criterios de exclusión fueron que al momento de la evaluación cognitiva en T3 hubieran recibido terapia electroconvulsiva (TECAR) en los 6 meses previos, que estuvieran recibiendo benzodiazepinas dentro del mes previo o que tuvieran un trastorno por consumo activo de alcohol o sustancias diferentes a tabaco.

Inicialmente se incluyeron 117 participantes para el estudio, de los cuales hubo 73 pérdidas: para la evaluación en T2 en no pudieron volver a ser contactados 16 pacientes, luego 49 no pudieron ser contactadas para la evaluación en T3 y ocho no realizaron la evaluación neuropsicológica final a pesar de haber recibido evaluación psiquiátrica, no siendo posible volver a citarlos debido a la contingencia por la pandemia

del SARS-CoV-2. Al final solo 44 participantes tuvieron las tres evaluaciones completas (ver descripción de la pérdida de muestra en el suplemento 1).

## **Mediciones e instrumentos**

Se realizaron tres evaluaciones clínicas y neurocognitivas, iniciando en el año 2013 (T1), con seguimiento aproximadamente un año después (T2) y una tercera evaluación entre el segundo trimestre de 2019 y finales de 2020 (T3). Durante dichas evaluaciones se hizo una valoración médica general y psiquiátrica semiestructurada por parte de un psiquiatra o residente del departamento de Psiquiatría de la Universidad de Antioquia durante la cual se capturaron los datos sociodemográficos y clínicos utilizando la versión traducida y validada para Colombia de la Entrevista Diagnóstica para Estudios Genéticos (DIGS), sobre la cual se ha demostrado adecuada validez y confiabilidad<sup>(44)</sup>. En la evaluación psiquiátrica se aplicaron la HDRS y la YMRS en español, que se interpretaron de acuerdo a los puntajes de corte más recomendados en la literatura<sup>(45)</sup> y que han demostrado una adecuada validez y confiabilidad<sup>(46,47)</sup>. La funcionalidad se midió a través de la escala de Evaluación General del Funcionamiento (GAF) en español<sup>(45)</sup>, que ha demostrado utilidad a través del tiempo a pesar de los cuestionamientos sobre su validez<sup>(48)</sup>. Otro instrumento aplicado fue la Prueba Corta de Evaluación del Funcionamiento (FAST) que tiene adecuada validez y confiabilidad además de que se ha validado en pacientes con TB<sup>(49)</sup>. En la misma jornada que se realizaba la evaluación clínica una neuropsicóloga aplicó la escala de inteligencia del adulto de Wechsler

(WAIS-III) versión abreviada<sup>(50,51)</sup> en T1 y T3, y en todas las evaluaciones se aplicó un conjunto de pruebas que evalúan distintos dominios<sup>(52)</sup> seleccionadas a criterio de los directores del proyecto PRISMA y las neuropsicólogas adscritas: Trail Making Test en su parte A y B (TMT A y B) mide la capacidad de atención sostenida y el control atencional; el Test de Aprendizaje Verbal (TAVEC) que evalúa la capacidad de aprendizaje y memoria; de la escala de Memoria de Wechsler se administró la subprueba de historias para evaluar memoria inmediata y diferida, la subprueba de Cubos de Corsi en orden directo e inverso para la capacidad visoespacial y de memoria de trabajo; las pruebas de fluidez verbal fonológica y semántica; el test de copia de un figura compleja de Rey (FREY) para medir la capacidad visoespacial y visoconstruccional; el Test de Cartas de Wisconsin para las funciones ejecutivas. Los datos normalizados para la interpretación de los resultados de las pruebas se tomaron de libros de texto y los manuales de aplicación<sup>(53-59)</sup>. Ver las pruebas neuropsicológicas aplicadas y los dominios que evalúan en el suplemento 2.

## **Análisis estadístico**

Se describieron las características demográficas y clínicas mediante media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil para las variables cuantitativas y frecuencia y porcentaje para las variables categóricas. Para describir el perfil neuropsicológico basal de la cohorte mediante una gráfica de líneas se utilizaron los puntajes Z y Z modificados. Para determinar el curso del desempeño neuropsicológico y los factores

asociados se utilizó para cada desenlace un modelo de ecuaciones estimables generalizadas (GEE del inglés Generalized estimating equation)<sup>(60)</sup>, con matriz de trabajo intercambiable la cual asume un único parámetro para la correlación entre mediciones. Se exploró el efecto directo de la edad y escolaridad número de episodios depresivos, número de episodios maníacos y uso de antipsicóticos. Se evaluó la posible interacción con el tiempo, sin embargo, no se observó un efecto importante para ser incluido en los modelos finales. Se utilizó la función `geeglm` del paquete `geepack`<sup>(61)</sup> del software R<sup>(62)</sup> version 4.0.4 (2021-02-15). Para evaluar la tendencia de la evolución del desempeño en las pruebas neuropsicológicas durante el seguimiento se multiplicó el valor del coeficiente beta de la asociación confiable del tiempo con el desempeño en cada prueba por los años de seguimiento de la cohorte para obtener el curso acumulado del rendimiento, cuando la asociación no fue confiable la evolución se asumió como estable. El valor del coeficiente beta de las asociaciones de variables demográficas o clínicas y el curso acumulado del desempeño se comparó con la desviación estándar de los puntajes de la cohorte obtenidos en T1 de cada prueba (ver en suplemento 4) para determinar la relevancia clínica del efecto sobre el desempeño longitudinal en la tarea. A punto seguido se evaluó la asociación de variables con el rendimiento cognitivo en su interacción con el tiempo para ver su posible influencia sobre la trayectoria del desempeño neuropsicológico.

## **Aspectos éticos**

Este estudio cumple con la normativa establecida en la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, también se ciñe a los principios establecidos en la declaración de Helsinki de 2013 y contó con aprobación del Comité de Ética de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. El estudio al estar ser un estudio anidado en el proyecto PRISMA ya contaba con consentimiento de los pacientes para utilización de los datos.

## **Resultados**

### **Descripción de la cohorte durante la primera evaluación**

Los participantes con TB-I incluidos para el análisis fueron 117. Se describen las variables demográficas y clínicas al inicio del estudio en la tabla 1. De las variables sociodemográficas se destaca que en general la cohorte te ha recibido 11 años de educación, la mayoría estaba empleada (36,75%) mientras que una proporción importante estudiaban (16,23%) o se dedicaban a labores en el hogar (25,64%); también se encontró que 78,63% eran solteros o separados. En cuanto a las variables clínicas se resalta que los pacientes presentaban una duración mediana de enfermedad de 17 años (RIC= 9 – 27 años), la polaridad anímica fue predominantemente maníaca en el 60,68%% de los participantes, la funcionalidad fue alta de acuerdo a las

mediciones psicométricas por FAST y GAF, había historia de psicosis en el 39,31%, de intentos suicidas en el 23,93%, más de una tercera parte de los pacientes tenían antecedente de hipotiroidismo y se detectó una alta carga de consumo previo de sustancias y alcohol (30,76%).

Los resultados de las evaluaciones neuropsicológicas en los tres tiempos de evaluación se reportan en medias/desviación estándar y medianas/rangos intercuartílicos en los suplementos 4 y 5 respectivamente. El perfil neuropsicológico basal de la cohorte cursó con afectación leve del desempeño en pruebas que evalúan atención, memoria y función ejecutiva, que no superó en ningún caso la -1,0 DE. El coeficiente intelectual promedio fue normal-límite (CIT= 81,23). Por otro lado, la velocidad de procesamiento, fluencia verbal y habilidades visoespaciales estuvieron preservadas (ver fig 1).

### **Evolución del rendimiento neuropsicológico de la cohorte**

Las asociaciones con el curso del rendimiento en las pruebas neuropsicológicas que fueron estadísticamente confiable y las variables asociadas se reportan en el cuadro 1, para ver los resultados completos se recomienda ver la matriz del modelo de ecuaciones estimables generalizadas en el suplemento 5. Tras controlar por múltiples variables, después del seguimiento de 6,3 años se encontró un empeoramiento sin relevancia clínica en varias pruebas que evalúan memoria y fluidez semántica (TAVECen5A, TAVECtrA, TAVECestSemA, Memlog, FREYev, Fsem). Por otro lado, se

documentó mejoría sin relevancia en la FREYtev que evalúa memoria visoespacial y en la WCST%pers que mide errores perseverativos, mientras que en la WCSTerr que evalúa inhibición de respuesta se evidenció un aumento del desempeño clínicamente importante [ $\beta = -3,1$  (CI95% = -3,8 – -2,5)].

Una edad mayor a 43 años se asoció con peor rendimiento en pruebas que evalúan atención (TMT-A y TMT-B), praxias visuoespaciales (FREYcp) e inhibición de respuesta (WCSTerr), de poca relevancia clínica y sin que se relacionaran con empeoramiento en el tiempo. Una mayor escolaridad se asoció, con una magnitud que no fue de importancia clínica, con mejor rendimiento en pruebas que evalúan atención, memoria, velocidad de procesamiento y función ejecutiva (TAVECen5A, TAVECtIrA, TAVECestSemA, Memlog, Memrec, FREYev, Fsem, FAS, CPT-T, WCSTerr y WCST%pers), sin que se relacionara con variaciones en el tiempo, excepto para la WCSTerr en la cual se asoció con un empeoramiento marginal del rendimiento [ $\beta = 1,4$  (IC95% = 0,0 – 2,7)], mientras que para la FREYtev también se asoció con un empeoramiento pequeño del rendimiento en la interacción de la variable con el tiempo de seguimiento cuando en la observación longitudinal no había mostrado asociación.

De las variables clínicas analizadas la mayor carga de episodios depresivos se asoció mejor rendimiento, sin importancia clínica, en algunas pruebas en las que la tendencia general de la cohorte fue hacia el empeoramiento (TAVECen5A, TAVECtIrA, FREYev) y a un peor rendimiento en la FREYtev que tampoco fue clínicamente relevante. La carga

de episodios maníacos se asoció, sin impacto clínico, a peor rendimiento en la FREYte y a mejor rendimiento en la FREYcp. Para el rendimiento en las pruebas mencionadas la carga de episodios anímicos no se asoció a cambio de la trayectoria del desempeño durante el seguimiento al evaluar la interacción de la variable con el tiempo. Un mayor puntaje en la YMRS (controlando que el puntaje no fuera positivo para hipomanía o manía) se asoció con un mejor rendimiento sin impacto clínico en la TMT-A [ $\beta = -1,5$  (CI95% = -2,8 – -0,2)], sin que se relacionara con empeoramiento en el tiempo. Por otro lado, variables como la carga de episodios anímicos historia de psicosis, el puntaje de la YMRS y una mayor duración de enfermedad (duración de la enfermedad por encima de 17 años) predijeron variación en el tiempo de la tendencia del rendimiento en varias pruebas (TMT-A, TMT-B, TAVECen5A, TAVECtrlA, TAVEC%med, FREYcp, FREYev, FAS y WCSTerr) que no fue de relevancia clínica y sin influencia en el rendimiento longitudinal (ver cuadro 1).

El uso de antipsicóticos se asoció con mejor peor rendimiento en pruebas que evalúan memoria, velocidad de procesamiento y función ejecutiva (TAVECen5A, Memlog, Memrec, Fsem, CPT-T, WXST%pers y WCSTerr) que no fue clínicamente relevante y en la mayoría de pruebas no se relacionó a deterioro o mejoría del rendimiento durante el seguimiento, excepto para la WCSTerr en la cual tuvo asociación con una mejoría de pequeña magnitud en el rendimiento [ $\beta = -2,0$  (IC95% = -3,1 – -0,8)] a pesar de que el efecto en la observación longitudinal era adverso [ $\beta = 8,8$  (CI95% = 3,8 – 13,8)].

## Discusión

En la evaluación inicial de la cohorte se encontró una afectación predominante en memoria, atención y función ejecutiva, coincidiendo con lo que se ha reportado en varios trabajos<sup>(17-21)</sup>. En general el funcionamiento neuropsicológico de esta cohorte de pacientes con TB-I fue estable a través de 6,3 años de seguimiento con empeoramiento sin importancia clínica en áreas de memoria y fluidez semántica, lo cual reproduce los hallazgos de múltiples estudios<sup>(14,34,36-39,63)</sup> y sugiere que los déficits cognitivos de estos pacientes son rasgos fenotípicos de la enfermedad que tienden a ser estables. La excepción a lo anterior fue la mejoría clínicamente relevante en la WCSTerr que evalúa inhibición de respuesta, hallazgo que podría explicarse una hipótesis que afirma que los pacientes adultos con TB adoptan estrategias en su proceso de maduración y hacen un “extra-esfuerzo” que les permite regular impulsos, ser más funcionales y tener mejor desempeño en pruebas de función ejecutiva<sup>(64)</sup>, lo cual podría implicar que una persona que se hace menos impulsiva en su edad adulta logra completar más años de estudio ya que una mayor carga de escolaridad se asoció con deterioro pequeño del desempeño en el seguimiento en esta prueba, asociación para la que no se encuentra una explicación plausible y posiblemente se debe a confusión residual. Por otra parte, una explicación por aprendizaje tras la repetición de las pruebas es improbable debido al largo periodo de tiempo entre las evaluaciones. El uso de antipsicóticos se asoció con una mejoría en el tiempo más acentuada en el rendimiento de la prueba a pesar de que en la observación de la trayectoria longitudinal el efecto de la asociación era adverso, lo que

hace pensar en una posible explicación mediante el fenómeno de 'estabilización del trastorno' sobre esta subdimensión cognitiva, ya que los pacientes con TB-I que requieren antipsicóticos podría venir con una evolución clínica tórpida que al estabilizarse tienen mejoría del rendimiento neuropsicológico<sup>(33-35)</sup>, aunque lo anterior se ha descrito en casos de pacientes adolescentes que tienen un corto tiempo de evolución de enfermedad y dicha hipótesis no puede ser probada en este estudio debido a su diseño.

A su vez, el uso de antipsicóticos se asoció a un peor rendimiento de poca importancia clínica en memoria, velocidad de procesamiento y función ejecutiva (TAVECen5A, Memlog, Memrec, Fsem, CPT-T, WCST%pers), que no progresa durante el seguimiento, lo que implicaría que el uso de antipsicóticos no podría tomarse como un factor adverso para la neurocognición de los pacientes o que genere neuroprogresión.

La asociación encontrada de una mayor carga de escolaridad con un mejor rendimiento en varias pruebas (TMT-A, TMT-B, pruebas del TAVEC, Memlog, Memrec, FREYcp, FREYev, Fsem, FAS, CPT-T, WCST%pers), no cambió la tendencia de la cohorte a permanecer estable, lo que puede deberse a que los participantes con mayor escolaridad eran la minoría (ver tabla 1) y podría ser un reflejo de la reserva cognitiva de los pacientes con mayor escolaridad<sup>(30-32)</sup>, sin que esta asociación modificara el rendimiento durante el seguimiento.

Para ciertas variables clínicas variables clínicas (carga de episodios depresivos, episodios maníacos, polaridad predominante, puntaje de la YMRS) la asociación con el rendimiento cognitivo longitudinal y la trayectoria del rendimiento en múltiples pruebas no fue clínicamente relevante (ver cuadro 1), reproduciendo hallazgos de trabajos previos<sup>(36,65,66)</sup> pero contradiciendo lo que se ha reportado sobre la influencia de la historia de psicosis<sup>(33)</sup> y de episodios maníacos <sup>(63)</sup> sobre la evolución del rendimiento cognitivo.

Este estudio contó con la limitación de ser de diseño observacional amplio sobre una sola cohorte, lo cual impide probar hipótesis como la influencia de la polaridad predominante o de la estabilización del TB sobre el funcionamiento neuropsicológico ya que estas variables requieren de cohortes comparativas balanceadas. También el método de determinación de la relevancia del efecto de las asociaciones mediante comparación con la desviación estándar de los resultados de las pruebas tiene sus limitaciones ya que no toma en cuenta factores como la calidad de vida y la funcionalidad, lo que puede hacerse mediante el diseño de análisis posteriores enfocados a esos desenlaces. Por otro lado, se encontró un hallazgo sin explicación plausible como la influencia negativa de una mayor escolaridad en su interacción con el tiempo sobre dos pruebas (FREYte y WCSTerr), lo cual parece deberse a confusión residual. Adicionalmente hubo pérdidas de aproximadamente 2 tercios de los participantes durante el seguimiento, pero esto se controló mediante imputación aleatoria de datos.

Las fortalezas de este trabajo son su diseño prospectivo, el tamaño de la muestra y el tiempo de seguimiento. Conformar una cohorte de pacientes con TB-I que estuvieran en fase de eutimia y que en general tenían características similares a las de la mayoría de pacientes del entorno de práctica clínica, permite extrapolar varios de los hallazgos a la población clínica ambulatoria.

## **Conclusiones**

Los pacientes con TB-I de esta cohorte presentan una disfunción leve en su rendimiento neuropsicológico basal que predomina en las áreas de atención, función ejecutiva y de forma más pronunciada en memoria, especialmente la modalidad verbal. El rendimiento cognitivo fue en su mayoría estable en el tiempo, con mejoramiento clínicamente relevante en la inhibición de respuesta de la función ejecutiva, lo que podría explicarse por mecanismos de compensación de los pacientes para su déficit ejecutivo relativo. La mejoría en la inhibición de respuesta fue más marcada en pacientes que usan antipsicóticos a pesar de que esta variable se asoció con un peor rendimiento longitudinal en la tarea, lo cual podría indicar un fenómeno de "estabilización del trastorno". La alta escolaridad es una variable favorable para el rendimiento cognitivo global longitudinal a pesar de que es de una magnitud pequeña y no modifica dicho desempeño en su trayectoria en la interacción de la variable con el tiempo, lo cual es posiblemente un reflejo de la reserva cognitiva. El uso de

antipsicóticos se asocia a un peor desempeño longitudinal en los dominios de memoria, velocidad de procesamiento y función ejecutiva, que no es clínicamente relevante y no progresa en el tiempo, por lo que no podría tomarse como un factor adverso para la neurocognición de los pacientes o que pueda generar neuroprogresión de acuerdo a los hallazgos de este estudio. Variables clínicas como la historia de psicosis, síntomas maníacos, la carga de episodios anímicos y la polaridad predominante no tuvieron una asociación importante con el rendimiento neuropsicológico longitudinal ni con su trayectoria.

Es importante el diseño de análisis posteriores que incluyan desenlaces como la calidad de vida y la funcionalidad. Se requieren estudios prospectivos que comparen cohortes de pacientes con estabilidad tras periodos de evolución tórpida contra pacientes que persistan con un trastorno pobremente controlado. Lo anterior permitiría responder preguntas que este estudio plantea sobre un posible papel de la estabilización clínica en la trayectoria del rendimiento cognitivo más allá de los primeros años de evolución de la enfermedad en pacientes adultos.

### **Conflictos de interés**

Los autores del presente estudio no tienen conflictos de interés para declarar.

## Bibliografía

1. Akiskal HS. Mood Disorder: Historical Introduction and Conceptual Overview. In: Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry 10th edition. 2009. p. p: 1630-45.
2. Merikangas KR, Jin R, He J, Kessler RC, Lee S, Sampson N a, et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey initiative. Arch Gen Psychiatry. 2012;68(3):241–51.
3. Fagiolini A, Forgione R, Maccari M, Cuomo A, Morana B, Dell'Osso MC, et al. Prevalence, chronicity, burden and borders of bipolar disorder. J Affect Disord. 2013;148(2–3):161–9.
4. Merikangas KR, Rihmer Z. Mood Disorders : Epidemiology. In: Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry 10th edition. 2013. p. 1614–9.
5. MINSALUD M de S y PS. Encuesta Nacional de Salud Mental 2015. Tomo I. 2015. 384 p.
6. Rueda-Jaimes GE, Rangel-Martínez-Villalba AM, Camacho PA. Trastorno bipolar y suicidabilidad en pacientes colombianos. Rev Colomb Psiquiatr [Internet]. 2011;40(40):108S-118S. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034745014601979>
7. Rihmer Z, Pompili M. Mood Disorders : Suicidal Behavior Relationship Between Mood Disorders and Suicidal Behavior. In: Kaplan & Sadock's Comprehensive

Textbook of Psychiatry 10th edition. 2003. p. 1667–76.

8. Ferrari AJ, Stockings E, Khoo JP, Erskine HE, Degenhardt L, Vos T, et al. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disord*. 2016;18(5):440–50.
9. Martínez-Camarillo S, Yoldi-Negrete M, Fresán-Orellana A, Ortega-Ortiz H, Becerra-Palars C. Work motivation in patients with bipolar disorder: Associated factors. *Int J Soc Psychiatry*. 2019;65(4).
10. Träger C, Decker L, Wæhrens EE, Knorr U, Miskowiak K, Vinberg M. Influences of patient informed cognitive complaints on activities of daily living in patients with bipolar disorder. An exploratory cross-sectional study. *Psychiatry Res [Internet]*. 2017;249(December 2016):268–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2016.12.058>
11. Burdick KE, Goldberg J., Harrow M. Neurocognitive dysfunction and psychosocial outcome in patients with bipolar I disorder at 15-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;122(6):499–506.
12. Torres IJ, Defreitas CM, Defreitas VG, Bond DJ, Kunz M, Honer WG, et al. Relationship between cognitive functioning and 6-month clinical and functional outcome in patients with first manic episode bipolar i disorder. *Psychol Med*. 2011;41(5):971–82.
13. Roux P, Raust A, Cannavo AS, Aubin V, Aouizerate B, Azorin JM, et al. Associations between residual depressive symptoms, cognition, and functioning in

- patients with euthymic bipolar disorder: Results from the FACE-BD cohort. *Br J Psychiatry*. 2017;211(6):381–7.
14. Gildengers A, Chisholm D, Butters M, Anderson S, Begley A, Holm M, et al. Two-year course of cognitive function and instrumental activities of daily living in older adults with bipolar disorder: evidence for neuroprogression? *Psychol Med*. 2013;43(4):801–11.
  15. Goswami U, Sharma A, Khastigir U, Ferrier IN, Young AH, Gallagher P, et al. Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2006;188:366–73.
  16. Camelo E, Mograbi DC, de Assis R, Santana CMT, Ferreira RL, Cardoso A, et al. Clinical and Cognitive Correlates of Insight in Bipolar Disorder. *Psychiatr Q*. 2019;90:385–94.
  17. Elshahawi HH, Essawi H, Rabie MA, Mansour M, Beshry ZA, Mansour AN. Cognitive functions among euthymic bipolar I patients after a single manic episode versus recurrent episodes. *J Affect Disord [Internet]*. 2011;130(1–2):180–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2010.10.027>
  18. Martino DJ, Strejilevich SA, Manes F. Neurocognitive functioning in early-onset and late-onset older patients with euthymic bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(2):142–8.
  19. Bora E, Hıdıroğlu C, Özerdem A, Kaçar ÖF, Sarısoy G, Civil Arslan F, et al. Executive dysfunction and cognitive subgroups in a large sample of euthymic

- patients with bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(8):1338–47.
20. Leung MMW, Lui SSY, Wang Y, Tsui CF, Au ACW, Yeung HKH, et al. Patients with bipolar disorder show differential executive dysfunctions: A case-control study. *Psychiatry Res* [Internet]. 2016;238:129–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2016.01.055>
  21. Szmulewicz AG, Valerio MP, Lomastro J, Smith JM, Chiappe V, Martino DJ, et al. Neurocognitive functioning in first-episode Bipolar Disorder: Relationship with functional status. *J Affect Disord* [Internet]. 2018;228(July 2017):97–100. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.015>
  22. Schouws SNTM, Zoeteman JB, Comijs HC, Stek ML, Beekman ATF. Cognitive functioning in elderly patients with early onset bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:856–61.
  23. Martino DJ, Igoa A, Marengo E, Scápola M, Ais ED, Strejilevich SA. Cognitive and motor features in elderly people with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2008;105(1–3):291–5.
  24. López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Gallo A, Ospina-Duque J, Bell V, Torrent C, et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: Implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord*. 2010;12(5):557–67.
  25. Okasha TA, El Sheikh MM, El Missiry AA, El Missiry MA, El Serafi D, El Kholly S, et al. Cognitive functions in euthymic Egyptian patients with bipolar disorder: Are

- they different from healthy controls? *J Affect Disord.* 2014;166:14–21.
26. Molina M, Palacio JD, Vargas C, Díaz-Zuluaga AM, Agudelo Berruecos Y, Ospina S, et al. Desempeño neurocognitivo de pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I en eutimia con y sin antecedente de psicosis de un programa de intervención multimodal: PRISMA. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2016;45(4):230–7.
  27. Nenadic I, Langbein K, Dietzek M, Forberg A, Smesny S, Sauer H. Cognitive function in euthymic bipolar disorder (BP I) patients with a history of psychotic symptoms vs. schizophrenia. *Psychiatry Res [Internet].* 2015;230(1):65–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2015.08.012>
  28. Bora E. Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord [Internet].* 2018;229(1606):125–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.057>
  29. Bowie CR, Best MW, Depp C, Mausbach BT, Patterson TL, Pulver AE, et al. Cognitive and functional deficits in bipolar disorder and schizophrenia as a function of the presence and history of psychosis. *Bipolar Disord.* 2018;1–10.
  30. Iviiguélez-pan M, Pousa E, Cobo J, Duño R. Cognitive executive performance influences functional outcome in euthymic type I bipolar disorder outpatients. *Psicothema.* 2014;26(2):166–73.
  31. Castaño Ramírez OM, Gómez Montoya SM, Lemos Buitrago R, Valderrama Sánchez A, Castro Navarro JC. Relationship Between Cognitive Function and Clinical Features in Patients With Bipolar I Disorder. *Rev Colomb Psiquiatr.*

- 2017;47(4):1–7.
32. Guimarães I, Almeida R De, Pessoa N, Carvalho G, Chiacchio M, Bauer IE, et al. Predictors of cognitive performance in bipolar disorder : The role of educational degree and inflammatory markers. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2018;106(September):31–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.09.003>
  33. Lera-Miguel S, Andrés-Perpiñá S, Fatjó-Vilas M, Fañanás L, Lázaro L. Two-year follow-up of treated adolescents with early-onset bipolar disorder: Changes in neurocognition. *J Affect Disord*. 2015;172:48–54.
  34. Daglas R, Allott K, Yücel M, Pantelis C, Macneil CA, Berk M, et al. The trajectory of cognitive functioning following first episode mania: A 12-month follow-up study. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50(12):1186–97.
  35. Volkert J, Schiele MA, Kazmaier J, Glaser F, Zierhut KC, Kopf J, et al. Cognitive deficits in bipolar disorder : from acute episode to remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;225–37.
  36. Schouws S, Stek M, Comijs H, Dols A, Beekman A. Cognitive decline in elderly bipolar disorder patients : a follow-up study. *Bipolar Disord*. 2012;14(7):1–7.
  37. Braw Y, Erez G, Sela T, Zahava H, Vadim E. A longitudinal study of cognition in asymptomatic and mildly symptomatic bipolar disorder patients. *Psychiatry Res* [Internet]. 2013;210(3):842–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2013.01.003>

38. Mora E, Portella MJ, Forcada I, Vieta E, Mur M. Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in lithium-treated , euthymic bipolar patients : a 6-year follow-up study. *Psychol Med.* 2013;43(6):1187–96.
39. Santos JL, Aparicio A, Bagney A, Sánchez-Morla EM, Rodríguez-Jiménez R, Mateo J, et al. A five-year follow-up study of neurocognitive functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2014;16(7):722–31.
40. Bedoya-Tovar M, Pineda DA, Aguirre-Acevedo DC. Alteraciones de la atención y de la función ejecutiva en niños y adolescentes con trastorno afectivo bipolar. *Acta Neurol Colomb* [Internet]. 2011; Available from: [http://www.acnweb.org/acta/acta-2011\\_27\\_84-96.pdf](http://www.acnweb.org/acta/acta-2011_27_84-96.pdf)
41. Lopera-Vasquez JP, Bell V, Lopez CA. What is the contribution of executive dysfunction to the cognitive profile of bipolar disorder? A well - controlled direct comparison study. *Bipolar Disord.* 2012;14(1, SI):98.
42. Cruz-Sanabria F, Pardo-Turriago R, Matallana-Eslava D. Deterioro cognoscitivo en trastorno afectivo bipolar de larga evolución y demencia frontotemporal variante conductual. *Acta Neurológica Colomb* [Internet]. 2017;33(4):242–50. Available from: <http://acnweb.org/es/acta-neurologica-colombiana/1528-deterioro-cognoscitivo-en-trastorno-afectivo-bipolar-de-larga-evolucion-y-demencia-frontotemporal-variante-conductual.html>
43. Díaz-zuluaga AM, Vargas C, Duica K, Richard S, David J, Agudelo Y, et al. Impact

- of a multimodal intervention on the psychological profile of schizophrenic and bipolar I patients : A study of PRISMA programme. *Rev Colomb Psiquiatr* [Internet]. 2017;46(2):56–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcpeng.2017.05.008>
44. Palacio CA, García J, Arbeláez MP, Sánchez R, Aguirre B, Garcés IC, et al. Validation of the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) in Colombia. *Biomedica*. 2004 Mar;24(1):56–62.
  45. Bobes J, Portilla MPG, Bascarán MT, Sáiz PA, Bousoño M. Banco de Instrumentos Básicos para la Práctica de la Psiquiatría Clínica. Banco de Instrumentos Básicos. 2004.
  46. Bobes J, Bulbena A, Luque A, Dal-Ré R, Ballesteros J, Ibarra N, et al. Evaluación psicométrica comparativa de las versiones en español de 6, 17 y 21 ítems de la Escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2003;120(18):693–700. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753\(03\)73814-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753(03)73814-7)
  47. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Garcia-Garcia M, Reinares M, Torrent C, et al. Spanish version of a scale for the assessment of mania: Validity and reliability of the Young Mania Rating Scale. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2002;119(10):366–71. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753\(02\)73419-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753(02)73419-2)
  48. Aas IM. Global Assessment of Functioning (GAF): Properties and frontier of current knowledge. *Ann Gen Psychiatry*. 2010;9:1–11.

49. Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Heal CP EMH*. 2007;3:10.
50. Tulskey DS, Zhu J. WAIS-III. Manual de administración y puntuación. 3rd ed. Brenlla ME, Piatigorsky J, editors. Buenos Aires: Paidós; 2000.
51. Sattler J. Guía de Recursos. Evaluación infantil. Fundamentos Cognitivos. 5th ed. Viveros-Fuentes S, editor. México DF: Manual Moderno; 2010. 254 p.
52. Ardila A, Ostrosky F. Guía para el diagnóstico neuropsicológico [Internet]. Vol. 62, *Revista Internacional de Seguridad Social*. 2012. 127–129 p. Available from: [http://ineuro.cucba.udg.mx/libros/bv\\_guia\\_para\\_el\\_diagnostico\\_neuropsicologico.pdf](http://ineuro.cucba.udg.mx/libros/bv_guia_para_el_diagnostico_neuropsicologico.pdf)  
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1752-1734.2009.01350.x>
53. Ardila A, Roselli M, Puente AE. *Neuropsychological Evaluation of Spanish Speaker*. New York: Plenum Press; 1994.
54. Benedet M, Alejandro M. *Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense*. Ediciones T, editor. Madrid: TEA ediciones; 1998.
55. Ostrosky-Solís F, Esther Gómez-Pérez M, Matute E, Rosselli M, Ardila A, Pineda D. NEUROPSI ATTENTION AND MEMORY: A Neuropsychological Test Battery in Spanish with Norms by Age and Educational Level. *Appl Neuropsychol* [Internet]. 2007 Aug 17;14(3):156–70. Available from: <https://doi.org/10.1080/09084280701508655>
56. Wechsler D. *Escala Wechsler de inteligencia para Niños - IV. Manual técnico*.

- México DF: Manual Moderno; 2007.
57. Burin D, Drake M, Harris P. Evaluación neuropsicológica en adultos. Buenos Aires, Argentina: Paidós; 2007.
  58. Rey A. Test de copia y reproducción de memoria de figuras geométricas complejas. Madrid: TEA ediciones; 2009.
  59. Heaton R, Chelune G, Talley J, Kay G, Curtiss G. Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin. Madrid, España: TEA ediciones; 2009.
  60. Liang K-Y, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* Trust. 1986;73(1):13–22.
  61. Højsgaard S, Yan J, Halekoh U. The R package GEEPACK for generalized estimating equations. *J Stat Softw*. 2005 Nov 30;15:1–11.
  62. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2021.
  63. Sánchez-Morla EM, López-Villarreal A, Jiménez-López E, Aparicio AI, Martínez-Vizcaíno V, Roberto R-J, et al. Impact of number of episodes on neurocognitive trajectory in bipolar disorder patients: a 5-year follow-up study. *Psychol Med* [Internet]. 2018;1–9. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0033291718001885/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0033291718001885/type/journal_article)
  64. Wegbreit E, Pavuluri M. Mechanistic comparisons of functional domains across pediatric and adult bipolar disorder highlight similarities, as well as differences,

- influenced by the developing brain. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2012;49(2):75–83.
65. Martino DJ, Igoa A, Marengo E, Scápola M, Strejilevich SA. Journal of Affective Disorders Longitudinal relationship between clinical course and neurocognitive impairments in bipolar disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2018;225(June 2017):250–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.011>
66. Knorr U, Miskowiak K, Akhøj M, Vinberg M, Forman J, Kessing LV. The impact of the trajectory of bipolar disorder on global cognitive function: A one-year clinical prospective case-control study. *J Affect Disord.* 2021 Jan;278:189–98.

## Tablas y gráficos

**Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas**

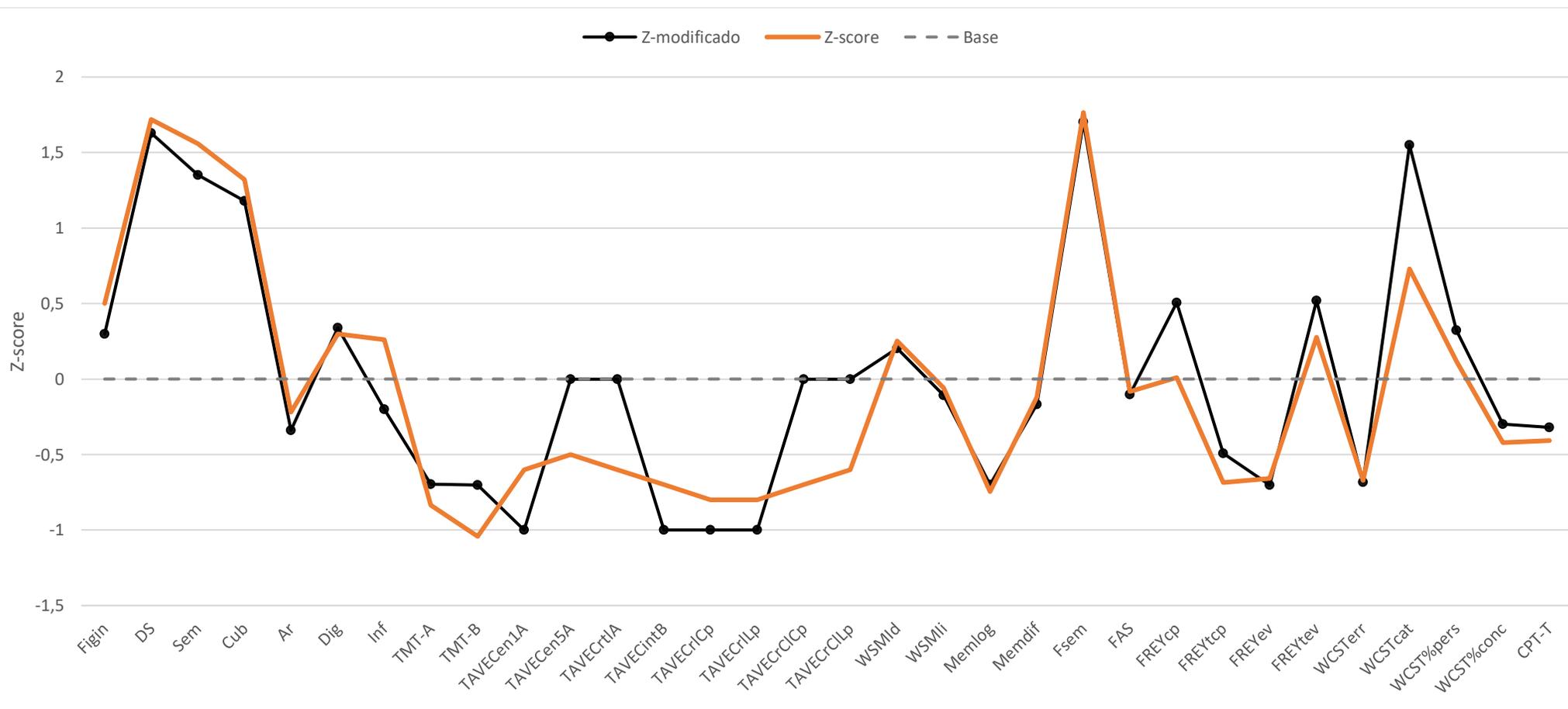
Variable	Resultado	
n	117	
Tiempo de seguimiento (años) [media (DE)]	6,34	(0,92)
Edad [mediana (RIC)]	43,00	(32,00 – 51,00)
Mujeres (%)	78	(66,66)
Años de escolaridad [mediana (RIC)]	11,00	(9,00 – 14,00)
Pacientes con 15 a 17 años de escolaridad (%)	20	(17,09)
Separados/solteros (%)	92	(78,63)
Ocupación (%)		
Desempleado	25	(21,36)
Ama de casa	30	(25,64)
Estudiante	19	(16,23)
Empleado	43	(36,75)
Edad de inicio de enfermedad [mediana (RIC)]	21,00	(17,00 – 27,00)
Duración de la enfermedad [mediana (RIC)]	17,00	(9,00 – 27,00)
Número de episodios maníacos [mediana (RIC)]	3,00	(1,00 – 5,00)
Número de episodios depresivos [mediana (RIC)]	1,00	(0,00 – 2,50)
Polaridad predominante (%)		
Maníaca	71	(60,68)
Depresiva	16	(13,67)
Indeterminada	30	(25,64)
Episodios anímicos totales [mediana (RIC)]	4,00	(2,00 – 7,00)
Rango de episodios totales (%)		

Variable	Resultado	
1-5	67	(57,26)
6-10	31	(26,49)
>10	19	(16,23)
Historia de psicosis (%)	46	(39,31)
Historia de intento(s) suicida(s) (%)	28	(23,93)
Antecedente de consumo de sustancias (%)	36	(30,76)
TEC/TECAR (%)	11	(9,40)
Hipotiroidismo (%)	42	(35,89)
HDRS (media (DE))	1,48	(2,06)
YMRS (media (DE))	0,64	(1,44)
GAF (media (DE))	79,00	(11,00)
FAST (mediana (RIQ))	23,00	(14,00 – 34,00)
Medicamento (%)		
Litio	55	(47,00)
Anticonvulsivante	68	(58,11)
Antipsicótico	58	(49,57)
Polifarmacia con dos antipsicóticos	4	(3,41)
Antidepresivo	8	(6,83)
Sedante/hipnótico*	12	(10,25)

\*Sedante/hipnótico diferente a benzodiacepina.

Abreviaturas: RIC (Rango intercuartílico); TEC/TECAR (Terapia electroconvulsiva/Idem con anestesia y relajación).

**Fig 1. Perfil neuropsicológico basal de la cohorte\***



La cohorte presentó un desempeño adecuado en pruebas que evalúan habilidades visoespaciales (Figin, DS, Cub, WSMId, WSMIi, FREYcp, FREYtcp, FREYtev), lenguaje (Sem, Fsem, FAS), memoria de trabajo y cálculo (Dig, Ar). No hubo compromiso en pruebas que evalúan velocidad de procesamiento (Dig, DS, Fsem, FAS, CPT-T). El desempeño atencional se encontró dentro de la normalidad con tendencia a alejarse del valor de referencia (TMT-A, TMT-B). En memoria verbal el desempeño se ubicó en el límite del deterioro cognitivo leve (TAVECen1A, TAVECintB, TAVECrICp, TAVECrILp), con el rendimiento en el componente mnésico visual (FREYev) que

tendió a alejarse del corte de normalidad. Se observó que las pruebas de memoria mejoraban con intentos posteriores (TAVECen5A) y con claves (TAVECrCICP, TAVECrCILP) lo cual indica que posiblemente hubo influencia de la función ejecutiva. La memoria lógica (Memlog), que tiene un componente ejecutivo, apareció con tendencia a alejarse del corte de normalidad. En función ejecutiva el rendimiento indicó un pequeño compromiso en el rendimiento en inhibición de respuesta (WCSTerr), sin rigidez cognitiva ni déficit en la organización conceptual (WCSTcat, WCST%pers, WCST%conc).

\*Cuando hubo divergencia en el valor del puntaje Z y Z-modificado para una prueba se tomó como referencia el Z-modificado para la descripción.

Abreviaturas de pruebas neuropsicológicas: Figin (Figuras incompletas); DS (Dígitos símbolos); Sem (Semejanzas); Cub (Diseño con cubos); Ar (Aritmética); Dig (Dígitos); Inf (Información); TMT-A (Trail Making Trial A); TMT-B (Trail Making Trial B); TAVECen1A (Test de aprendizaje verbal de california - primer ensayo lista A); TAVECen5A (TAVEC - Quinto ensayo lista A); TAVECrIa (TAVEC - Ensayos totales - recuerdo inmediato lista A); TAVECintB (TAVEC - Recuerdo interferencias lista B); TAVECrCp (TAVEC – Recuerdo libre a corto plazo); TAVECrLp (TAVEC – Recuerdo libre a largo plazo); TAVECrCICp (TAVEC – Recuerdo con claves a corto plazo); TAVECrCILp (TAVEC – Recuerdo con claves a largo plazo); WSMId (Cubos corsi – Puntaje directo); WSMIi (Cubos corsi – Puntaje indirecto); Memlog (Memoria lógica); Memdif (Memoria diferida); Fsem (Fluidez semántica); FAS (Fluidez fonológica); FREYcp (Figura compleja de Rey – Copia); FREYtcp (FREY – Tiempo de copia); FREYev (FREY – Evocación); FREYtev (FREY – Tiempo de evocación); WCSTerr (Test de cartas de Wisconsin – Errores); WCSTcat (WCST – Categorías); WCST%pers (WCST – Porcentaje de errores perseverativos); WCST%conc (WCST – Porcentaje conceptual); CPT-T (Desempeño continuo – Puntaje T).

## Cuadro 1. Factores clínicos y sociodemográficos asociados al rendimiento longitudinal en pruebas neuropsicológicas\*

Prueba	Variables sociodemográficas asociados	Variables clínicas asociadas	Interacción de las variables con el tiempo
<b>Atención</b>			
TMT-A	-Edad ( $\beta = 1,4$ ; IC95%= 0,6 – 2,1) -Esc ( $\beta = -14,2$ ; IC95%= -26,4 – -2,0)	-YMRS ( $\beta = -1,5$ ; IC95%= -2,8 – 0,2)	-Psi ( $\beta = 3,3$ ; IC95%= -0,4 – 6,3)
TMT-B	-Edad ( $\beta = -2,4$ ; IC95%= 1,2 – 3,5) -Esc ( $\beta = -37,7$ ; IC95%= -63,0 – -12,3)	Ninguna de las variables mostró una asociación confiable.	-Psi ( $\beta = 6,5$ ; IC95%= -13,1 – 0,0) -YMRS ( $\beta = -2,7$ ; IC95%= -4,6 – -0,8)
<b>Memoria</b>			
TAVECen1A	Ninguna de las variables tuvo una asociación confiable.	Ninguna de las variables tuvo una asociación confiable.	Ninguna de las variables tuvo una asociación confiable.
TAVECen5A	-Esc ( $\beta = 1,5$ ; IC95%= 0,5 – -2,5)	-Tiempo ( $\beta = -0,2$ ; IC95%= -0,4 – -0,1) -Dep ( $\beta = 0,1$ ; IC95%= 0,0 – 0,1) -APS ( $\beta = -0,8$ ; IC95%= -1,5 – -0,1)	-YMRS ( $\beta = 0,1$ ; IC95%= 0,0 – 0,1)
TAVECtrA	-Esc ( $\beta = 5,6$ ; IC95%= 1,1 – 10,0)	-Tiempo ( $\beta = -0,6$ ; IC95%= -1,2 – -0,1) -Dep ( $\beta = 0,3$ ; IC95%= 0,2 – 0,5)	-APS ( $\beta = 1,4$ ; IC95%= 0,3 – 2,5) -YMRS ( $\beta = 0,3$ ; IC95%= 0,0 – 0,5)
TAVEC%pri	Ninguna de las variables mostró una asociación confiable.	-Tiempo ( $\beta = 0,4$ ; IC95%= 0,1 – 0,8)	Ninguna de las variables tuvo una asociación confiable.
TAVEC%med	Ninguna de las variables mostró una asociación confiable.	Ninguna de las variables mostró una asociación confiable.	-Psi ( $\beta = -1,2$ ; IC95%= -2,1 – -0,3)

Prueba	Variables sociodemográficas asociados	Variables clínicas asociadas	Interacción de las variables con el tiempo
TAVEC%rec	-Esc ( $\beta = -3,1$ ; IC95% = -5,6 – -0,6)	Ninguna de las variables mostró una asociación confiable.	Ninguna de las variables tuvo una asociación confiable.
TAVECestSemA	-Esc ( $\beta = 1,2$ ; IC95% = 0,3 – 2,1)	-Tiempo ( $\beta = -0,4$ ; IC95% = -0,6 – -0,2) -APS ( $\beta = -1,0$ ; IC95% = -1,9 – 0,0)	Ninguna de las variables tuvo una asociación confiable.
Memlog	-Esc ( $\beta = 1,4$ ; IC95% = 0,3 – 2,5)	-Tiempo ( $\beta = -0,2$ ; IC95% = -0,3 – 0,0) -APS ( $\beta = -1,7$ ; IC95% = -2,5 – -0,9)	Ninguna de las variables tuvo una asociación confiable.
Memrec	-Esc ( $\beta = 1,3$ ; IC95% = 0,3 – 2,3)	-APS ( $\beta = -1,6$ ; IC95% = -2,4 – -0,7)	Ninguna de las variables tuvo una asociación confiable.
FREYev	-Esc ( $\beta = 5,6$ ; IC95% = 1,1 – 10,0)	-Tiempo ( $\beta = -0,6$ ; IC95% = -1,2 – -0,1) -Dep ( $\beta = 0,3$ ; IC95% = 0,2 – 0,5)	-Aps ( $\beta = 1,4$ ; IC95% = -0,3 – 2,5) -YMRS ( $\beta = 0,3$ ; IC95% = 0,0 – 0,5)
FREYtev	Ninguna de las variables tuvo una asociación confiable.	-Tiempo ( $\beta = -5,6$ ; IC95% = -7,8 – -3,5) -Dep ( $\beta = -1,2$ ; IC95% = -2,3 – -0,1) -Man ( $\beta = 1,5$ ; IC95% = 0,2 – 2,5)	-Esc ( $\beta = 4,2$ ; IC95% = 0,9 – 7,6) -Psi ( $\beta = -5,0$ ; IC95% = -9,4 – -0,6)
<b>Velocidad de procesamiento</b>			
Fsem	-Esc ( $\beta = 4,1$ ; IC95% = 0,2 – 6,3)	-Tiempo ( $\beta = -0,3$ ; IC95% = -0,6 – 0,0) -APS ( $\beta = -2,0$ ; IC95% = -3,7 – -0,4)	Ninguna de las variables tuvo una asociación confiable.
FAS	-Esc ( $\beta = 5,2$ ; IC95% = 1,4 – 9,0)	Ninguna de las variables tuvo una asociación confiable.	-Psi ( $\beta = -1,0$ ; IC95% = -1,7 – -0,1)
CPT-T	-Esc ( $\beta = 5,2$ ; IC95% = 2,0 – 8,4)	-APS ( $\beta = -3,6$ ; IC95% = -6,7 – -0,5)	Ninguna de las variables tuvo una asociación confiable.

Prueba	VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS ASOCIADOS	VARIABLES CLÍNICAS ASOCIADAS	INTERACCIÓN DE LAS VARIABLES CON EL TIEMPO
<b>Visoespacial</b>			
FREYcp	-Edad ( $\beta = -0,1$ ; IC95% = $-0,2 - 0,0$ ) -Esc ( $\beta = 3,0$ ; IC95% = $1,3 - 4,6$ )	-Dep ( $\beta = -0,2$ ; IC95% = $-0,3 - 0,0$ ) -Man ( $\beta = 0,2$ ; IC95% = $0,1 - 0,3$ )	Ninguna de las variables tuvo una asociación confiable.
<b>Función ejecutiva</b>			
WCSTerr	-Edad ( $\beta = 0,4$ ; IC95% = $0,1 - 0,7$ ) -Esc ( $\beta = -6,2$ ; IC95% = $-12,0 - -0,5$ )	<b>-Tiempo (<math>\beta = -3,1</math>; IC95% = <math>-3,8 - -2,5</math>)</b> -APS ( $\beta = 8,8$ ; IC95% = $3,8 - 13,8$ )	-Esc ( $\beta = 1,4$ ; IC95% = $0,0 - 2,7$ ) <sup>H</sup> -APS ( $\beta = -2,0$ ; IC95% = $-3,1 - -0,8$ ) <sup>H</sup> -Dur ( $\beta = -0,1$ ; IC95% = $-0,1 - 0,0$ )
WCST%pers	-Edad ( $\beta = 0,2$ ; IC95% = $0,0 - 0,4$ ) -Esc ( $\beta = -3,7$ ; IC95% = $-7,4 - -0,1$ )	-Tiempo ( $\beta = -0,9$ ; IC95% = $-1,4 - -0,3$ ) -APS ( $\beta = 3,7$ ; IC95% = $0,2 - 7,1$ )	Ninguna de las variables tuvo una asociación confiable.

\*En el modelo de ecuaciones estimables generalizadas se controló por múltiples variables. En la matriz (ver suplemento 6) se muestran los valores de la asociación de múltiples variables sociodemográficas y clínicas con el rendimiento en las pruebas cognitivas además de su influencia tras probar la interacción de las variables con el tiempo de seguimiento. En el cuadro se muestran las asociaciones que tuvieron confiabilidad estadística.

<sup>H</sup>Asociación en la observación longitudinal que invirtió el sentido de su influencia tras evaluar la interacción de la variable con el tiempo de seguimiento.

Negrilla en valor de asociaciones con relevancia clínica.

Abreviaturas de variables sociodemográficas y clínicas:  $\beta$  (Coeficiente beta); Edad (Edad superior a 41,6 años); Esc (Mayor carga de escolaridad - 11 a 17 años de estudio). Aps (Uso de antipsicóticos); Dep (carga de episodios depresivos); Man (Carga de episodios maníacos); Tiempo (Valor de la asociación por cada año de seguimiento); Dur (Duración de la enfermedad en años); YMRS (Escala de manía de Young).

Abreviaturas de pruebas neuropsicológicas: TMT-A (Trail Making Trial A); TMT-B (Trail Making Trial B); TAVECen1A (Test de aprendizaje verbal de california - primer ensayo lista A); TAVECen5A (TAVEC - Quinto ensayo lista A); TAVECrtIA (TAVEC - Ensayos

totales - recuerdo inmediato lista A); TAVECrIcP (TAVEC – Recuerdo libre a corto plazo); TAVECrILp (TAVEC – Recuerdo libre a largo plazo); TAVEC%pri (TAVEC – Porcentaje en región de primacía); TAVEC%med (TAVEC – Porcentaje en región media); TAVEC%rec (TAVEC – Porcentaje en región de recencia); TAVEestSemA (TAVEC – Estrategia semántica en lista A); Memlog (Memoria lógica); Memrec (Memoria de reconocimiento); Fsem (Fluidez semántica); FAS (Fluidez fonológica); FREYcp (Figura compleja de Rey – Copia); FREYev (FREY – Evocación); FREYtev (FREY – Tiempo de evocación); WCSTerr (Test de cartas de Wisconsin – Errores); WCST%pers (WCST – Porcentaje de errores perseverativos); CPT-T (Desempeño continuo – Puntaje T).