

Cambios cognitivos y Síndrome Metabólico en pacientes con Trastorno Bipolar Tipo I:
Seguimiento a dieciocho meses

Autores:

Natalia Piedrahíta-Palacio ^a, Jenny García-Valencia ^b, Daniel Camilo Aguirre-Acevedo^c, Johanna
Valencia-Echeverry^a, Juan David Palacio-Ortiz ^a, Carlos López-Jaramillo ^a

^a Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI), Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia,
Medellín, Colombia.

^b Grupo Académico en Epidemiología Clínica (GRAEPIC), Universidad de Antioquia, Medellín,
Colombia.

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

Autor responsable de la correspondencia:

Carlos López Jaramillo (C. López)

carloslopezjaramillo@gmail.com

Universidad de Antioquia

Calle 70 # 52-21 Medellín, Colombia

Fax: 5743154300

Mobile: +573146158518

Cambios cognitivos y Síndrome Metabólico en pacientes con Trastorno Bipolar Tipo I: Seguimiento a dieciocho meses

Resumen

Antecedentes: El trastorno bipolar está asociado con diferentes grados de déficit cognitivo y una alta prevalencia de síndrome metabólico, el cual parece influir en la frecuencia y severidad del déficit cognitivo. El objetivo de este estudio fue determinar en un seguimiento a 18 meses, la relación entre el síndrome metabólico y los cambios en el desempeño cognitivo de personas con trastorno bipolar tipo I.

Métodos: Estudio de cohortes en el cual a sujetos con trastorno bipolar tipo I eutímicos, con y sin síndrome metabólico se les realizó una entrevista clínica y psiquiátrica completa, y luego se les aplicó una batería de pruebas neuropsicológicas para medir y comparar el desempeño cognitivo al inicio y al final de un período de seguimiento de 18 meses.

Resultados: Los sujetos del grupo con síndrome metabólico tuvieron peor desempeño desde el inicio del seguimiento en tareas de atención, memoria verbal y visual, aprendizaje, habilidades visoconstruccionales y función ejecutiva, lo cual no cambió durante los 18 meses del seguimiento.

Limitaciones: Muestra de pequeño tamaño que incluyó sujetos con varios años de evolución del trastorno bipolar, sin control con sujetos sanos, seguidos por un período de tiempo corto durante el que se perdieron el 28% de los participantes. Tampoco se consideró la posibilidad de variación del síndrome metabólico con el tiempo.

Conclusión: Hay relación entre síndrome metabólico y un peor desempeño cognitivo en sujetos con trastorno bipolar tipo I en múltiples dominios sin que exista progresión de los déficits durante 18 meses de seguimiento.

Palabras clave: *Trastorno bipolar, síndrome metabólico, déficit cognitivo*

Introducción

El Trastorno Bipolar (TB) es episódico, de curso variable, recurrente y crónico, caracterizado por fluctuaciones del estado de ánimo y la energía (1–6). Está asociado con disminución de la esperanza de vida por enfermedad cardiovascular prematura, síndrome metabólico (SM) y otras condiciones médicas crónicas (2–4,6,7) y, es catalogado como una de las principales causas de años de vida perdidos por discapacidad y déficit cognitivo (3,8–10).

Aproximadamente el 40-60% de los sujetos con TB exhiben algún grado de déficit cognitivo que puede ir desde leve hasta grave y afectar uno a múltiples dominios (5,8,11). Los dominios más afectados son atención, memoria, habilidades verbales y función ejecutiva (1,10,12–15). Se observa desde la etapa prodrómica y durante todas las fases del trastorno, incluyendo la eutimia (2,9,16,17), y se relaciona con deterioro del funcionamiento psicosocial y peor calidad de vida (1,18–20).

Con respecto al SM en los sujetos con TB, se han reportado prevalencias entre el 16 y el 67% (6,18,21–24). La asociación entre TB y SM, a raíz de diversos mecanismos, parece influir en la frecuencia y severidad del déficit cognitivo observado (1,7,9,12,15,16,23,25,26). Sin embargo, la relación a largo plazo entre SM y déficit cognitivo en pacientes con TB, ha sido difícil de establecer, dado que la mayoría de los estudios realizados en el mundo a la fecha, han sido de tipo transversal, con tamaños de muestra pequeños y muy heterogéneos respecto a la fase de la enfermedad, los criterios diagnósticos del SM y los instrumentos empleados para la evaluación

cognitiva (12,14,27). De hecho, el único estudio realizado en Colombia con relación al tema, que mostró con un efecto entre pequeño y mediano, una asociación entre la presencia de SM en sujetos con TB y peor rendimiento en función ejecutiva, memoria y habilidades perceptuales motoras; no pudo establecer una relación causal entre SM y el déficit cognitivo por ser de corte transversal (28).

Al revisar la literatura encontramos pocos estudios longitudinales respecto al tema en cuestión. En el más reciente se halló con tamaños de efecto mediano, peor desempeño en atención y velocidad de procesamiento al inicio y al año de seguimiento en aquellos con SM en comparación con aquellos sin SM, pero sin hallar deterioro en el desempeño de estos dominios durante el tiempo de seguimiento (14). Otro estudio que incluyó sujetos con TB-I y TB-II y no considero todas las variables del SM, encontró que aquellos con sobrepeso u obesidad tenían disminución del rendimiento en memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva, sin mostrar cambios en el desempeño en esas tareas al tiempo de seguimiento (29).

En vista de lo anterior, es necesario realizar estudios de corte longitudinal que evalúen este nexo en la población colombiana; por lo tanto, se desarrolló este estudio con el objetivo de determinar en sujetos con TB-I la relación entre el SM y los cambios en el desempeño cognitivo en un seguimiento a dieciocho meses.

Métodos

Estudio de cohortes en el cual se reclutaron sujetos con TB-I que participaron en el Programa de salud mental con énfasis en reducción de la carga, el daño y el gasto social de la enfermedad mental (PRISMA) realizado entre 2012 y 2015 por el Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia (19,30).

Participantes

Los participantes fueron escogidos basados en los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico de TB-I, estado de eutimia durante todas las mediciones demostrado mediante puntuación en la Escala de Manía de Young (YMRS) menor o igual a 6 y en la Escala de Depresión de Hamilton (HDRS) menor o igual a 7, edad entre 18 y 60 años, y nivel de escolaridad mayor o igual a 5 años. Los criterios de exclusión fueron: estar hospitalizado; tener alguna limitación para la realización de las pruebas neuropsicológicas; síntomas psicóticos; secuelas cognitivas secundarias a trauma encefalocraneano grave; demencia; trastorno del desarrollo intelectual o trastorno del espectro autista; manejo con terapia electroconvulsiva en los últimos 6 meses; uso de benzodiazepinas de forma continua durante dos o más semanas previo a la realización de las pruebas y; tener las variables de exposición y desenlace incompletas. Posteriormente, los sujetos se dividieron - según los criterios de la Definición Armonizada de Síndrome Metabólico (31) - en dos grupos: con y sin SM.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki revisada en el 2013(32) y fue aprobado por los Comités de Bioética e Investigación de la Universidad de Antioquia y el

Hospital Universitario San Vicente Fundación. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de su inclusión en el estudio.

Evaluación y Recolección de la información

A través de la Entrevista Diagnóstica Para Estudios Genéticos (DIGS 3.0) - una entrevista clínica semiestructurada desarrollada para ser utilizada en investigaciones de genética de trastornos psiquiátricos con núcleo psicótico y afectivo - (33), se recolectaron los siguientes datos:

- Sociodemográficos: edad, sexo, nivel socioeconómico y escolaridad.
- Clínicos: número y tipo de episodios, edad de inicio y duración, polaridad, antecedentes de intentos de suicidio y de síntomas psicóticos, medidas antropométricas (peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y perímetro abdominal), antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia, y tratamiento farmacológico.
- Resultados de laboratorio: glicemia en ayunas, colesterol total, lipoproteínas de alta densidad, lipoproteínas de baja densidad, triglicéridos y hormona estimulante de la tiroides. Esta información fue recogida y diligenciada por un residente de psiquiatría.

La sintomatología clínica, incluyendo la presencia y la gravedad de los síntomas afectivos, se evaluó mediante YMRS (34) y HDRS (35) y, el funcionamiento global se midió mediante la Escala para la Evaluación del Funcionamiento Global (GAF), la cual evalúa de 1 a 100 cuánto afectan los síntomas, la vida cotidiana de una persona a nivel psicológico, social y ocupacional(36). Esta evaluación fue realizada por un psiquiatra.

Un neuropsicólogo experto, aplico tanto en la evaluación inicial como en la final, una batería de pruebas neuropsicológicas para medir el desempeño cognitivo de los participantes. Esta batería fue la misma en las dos evaluaciones e incluyó:

- Atención: Se evaluó la atención sostenida y dividida mediante el Trail Making Test (TMT) parte A y B (37).
- Función ejecutiva: Las habilidades que componen la función ejecutiva (planificación, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva y resolución de problemas), se evaluaron con el Test de Clasificación de tarjetas de Wisconsin (versión de 64 elementos) (38), la tercera edición de la Escala de Memoria de Wechsler (WMS-III) (39) y con las partes A y B del TMT (37).
- Memoria: La memoria verbal fue evaluada con la prueba de Aprendizaje Verbal de California (TAVEC) (40) y la memoria visual se evaluó con la Figura Compleja de Rey (41).
- Aprendizaje: Se evaluó con el Test de Aprendizaje Verbal de California (TAVEC) (40).
- Habilidades Visoconstruccionales: Se midieron mediante la Figura Compleja de Rey (41).

Seguimiento

Los sujetos se siguieron durante un período de 18 meses, tiempo durante el cual fueron evaluados en dos ocasiones, en las que se realizaron y completaron las valoraciones clínica y neuropsicológica. La medición del coeficiente intelectual mediante una subprueba de la Escala

de Inteligencia de Adultos de Wechsler (WAIS-III) (42) y las pruebas de laboratorio solo se hicieron al inicio.

Para evitar las pérdidas del seguimiento los participantes fueron contactados en múltiples ocasiones, a través de llamada telefónica (a celular y fijo personal y de personas de contacto) y mensaje de correo electrónico. La información de contacto se obtuvo de la base de datos del proyecto y de las historias clínicas pertenecientes a la red de atención.

Para abordar las exclusiones y pérdidas del seguimiento (Figura 1), se definió restringir el análisis a los participantes que tenían los datos completos sobre todas las variables requeridas.

Análisis estadísticos

Se describieron las características demográficas y clínicas de los participantes en los grupos con y sin SM, usando media o mediana, desviación estándar (DE), rango intercuartil o valor mínimo y máximo para las variables cuantitativas y, frecuencia y porcentaje para las variables categóricas. Los hallazgos de la batería de pruebas neuropsicológicas utilizada se describieron en ambos grupos en la evaluación inicial y en la evaluación final.

Para hacer los dos grupos comparables, se utilizó el puntaje de propensión en el que se calculó la probabilidad de tener SM en función de las covariables consideradas potenciales factores de

confusión: edad, género, escolaridad, tratamiento con litio, anticonvulsiantes, antipsicóticos y benzodiazepinas (43).

Luego, se estimó el peso estabilizado de los grupos mediante el inverso del puntaje de propensión (IPW). Para esto, se calculó la probabilidad de tener SM usando las características basales junto con otras variables potencialmente predictoras de SM: estado civil, duración de la enfermedad, IMC, presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia. Adicionalmente, para evaluar el balance, se calculó la diferencia de medias o de proporciones estandarizada antes y después de la creación del IPW, usando el paquete WeightIt y Cobalt (44,45), y se asumió como óptimo, cuando la diferencia fue inferior a 0.10 (43)

Los pesos se incluyeron en un modelo de efectos mixtos, con intercepto aleatorio, con el fin de evaluar longitudinalmente el efecto del SM en el rendimiento cognitivo de los participantes en cada una de las pruebas neuropsicológicas realizadas. La interacción del SM con el tiempo se exploró en meses de seguimiento. Los coeficientes del modelo se presentan con sus respectivos IC95% (46,47).

Como análisis de sensibilidad se realizó ajuste por las potenciales variables de confusión desde un enfoque de modelado de regresión tradicional incluyendo las covariables del modelo de efectos mixtos. Todos los cálculos fueron realizados con el lenguaje R (48), y software Rstudio (49), con los paquetes lme4 (50).

Resultados

De una población de 179 sujetos con TB-I que habían participado en el estudio PRISMA, 100 cumplieron con los criterios de elegibilidad para el presente estudio (49 sin SM y 51 con SM). El seguimiento se completó a los 18 meses con 72 participantes (40 sin SM y 32 con SM) (Figura 1). En ambas mediciones y para los dos grupos, se identificó que la mayoría de los participantes eran mujeres con 12 años o más de escolaridad. La principal diferencia entre los grupos se halló en el coeficiente intelectual, con menor puntuación en los sujetos del grupo con SM. Con respecto a los tratamientos recibidos para el manejo del TB, se encontró que la mayoría de los participantes del grupo sin SM, recibían tratamiento con Litio; y la mayoría de los sujetos del grupo con SM, recibían tratamiento con antipsicóticos. En ambos grupos, el tratamiento con anticonvulsivantes estuvo presente, mientras que el tratamiento con antidepresivos fue mínimo (Tabla 1).

En relación con las variables definitorias de SM - según la definición armonizada -, se encontró que los participantes del grupo con SM tuvieron peores parámetros de laboratorio, IMC más altos, una mayor frecuencia de comorbilidad con hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia y, a su vez, la mayoría de ellos, recibía manejo farmacológico antihipertensivo, hipoglucemiante e hipolipemiante (Tabla 2).

Los hallazgos mostraron que los participantes del grupo con SM en comparación con los sujetos del grupo sin SM, tanto en la evaluación neuropsicológica inicial como en la final, tuvieron peor

desempeño en tareas de atención, función ejecutiva, memoria verbal y visual, aprendizaje y habilidades visoconstruccionales. Es decir, desde el inicio presentaron más dificultad para mantener la atención sostenida (TMT A), alternar tareas y manipular información (TMT B), cometieron más errores (Wisconsin Errores), perseveraron más en el error y tuvieron más dificultades para encontrar la solución cuando se equivocaron (Wisconsin porcentaje de perseveraciones) (Tabla 3). Además, recordaron menos dígitos (WMS III Inverso) y un menor número de palabras tanto en recuerdo libre como con estrategias para la recuperación y recuerdo (TAVEC) (Tabla 4), presentaron mayores alteraciones en la memoria visual y tardaron más tiempo en realizar tareas y reproducir figuras (Figura compleja de rey evocación, copia y tiempo de copia) (Tablas 4 y 5).

No se observó deterioro en el rendimiento cognitivo en sujetos con y sin SM durante los 18 meses de seguimiento. Más aún, en algunas pruebas de función ejecutiva (TMT B, WMS III inverso y Wisconsin porcentaje de perseveraciones) se encontró una ligera mejoría en el desempeño, sin que hubiera diferencias significativas en ese cambio entre ambos grupos (Tablas 3, 4 y 5).

Discusión

Este estudio encontró que los sujetos con TB-I eutímicos con SM tuvieron un peor desempeño en diferentes dominios cognitivos cuando se compararon con aquellos sin SM en un seguimiento longitudinal. Las diferencias observadas en el desempeño en tareas de atención, memoria,

aprendizaje, habilidades visoconstruccionales y función ejecutiva entre los dos grupos estuvieron presentes desde la evaluación inicial y persistieron constantes a lo largo de los 18 meses del seguimiento, hallazgo similar a lo encontrado por otros estudios (12,14,29), con respecto a atención y función ejecutiva y, que pudiera ser explicado por los cambios en la microestructura y volumen cerebral producidos por la coexistencia del TB y el SM (12,23,51), los cuales harían que estos déficits se mantengan en el tiempo.

Es de resaltar, que nuestro estudio identificó compromiso en múltiples dominios lo cual difiere con lo reportado por la mayoría de los estudios a la fecha, en los cuales el compromiso de uno o dos dominios ha sido lo más frecuente (7,12,14). Esto pudiera explicarse por la heterogeneidad en las formas de evaluación de la función cognitiva entre estudios, empleando incluso diferentes pruebas en los distintos tiempos de seguimiento (14), o por la selectividad al momento de la valoración de la función cognitiva evitando la realización de evaluaciones de desempeño global y prefiriendo la evaluación de unos dominios sobre otros (6).

No encontramos evidencia que mostrara que los participantes con y sin SM empeoraran su desempeño de manera significativa en alguna de las pruebas neuropsicológicas al finalizar el tiempo de seguimiento, lo cual coincide con los hallazgos de Liebing y colaboradores (14), quienes tampoco encontraron interacción significativa entre SM y tiempo. Una causa plausible de este hallazgo es que la evaluación inicial de los participantes de ambos grupos sucedió luego de que estos ya habían tenido varios episodios afectivos y un tiempo promedio de TB mayor a 10 años, por lo que es posible que algunos de los cambios cognitivos ya estuvieran establecidos

reduciéndose así, la posibilidad de encontrar deterioro en las mediciones posteriores. Sin embargo, no sabemos si el seguimiento se hiciera alrededor del primer episodio afectivo, se pudiera encontrar deterioro, pues en otros estudios realizados en sujetos sin SM comorbido tras el inicio del TB, no se pudo probar la progresión del deterioro cognitivo con el tiempo (17,20,52). Este hallazgo también pudiera explicarse por el corto período de seguimiento; sin embargo, no se descarta la falta de efecto, pues incluso en estudios en los cuales los participantes habían sido seguidos por varios años, no se ha encontrado deterioro progresivo a lo largo del tiempo (25,27,29,53,54). Basados en lo anterior, pudiéramos suponer que una vez instaurados los cambios en el desempeño cognitivo, estos no varían si no se modifican las condiciones clínicas del trastorno afectivo o del SM, de manera similar a como lo han planteado diferentes estudios (52,55).

Un hallazgo llamativo del estudio fue que la mayoría de los participantes del grupo sin SM recibían tratamiento con litio, y la mayoría de los sujetos del grupo con SM recibían tratamiento con antipsicóticos; hecho que concuerda con lo descrito por Vancampfort y colaboradores en 2013 (22) y, en el 2016 por Bai y colaboradores quienes encontraron mayor cantidad de sujetos con TB y SM tratados con antipsicóticos atípicos con mayor disfunción ejecutiva (24). Lo cual nos hace considerar el papel de los psicofármacos como una de las hipótesis fisiopatológicas en la relación entre el déficit cognitivo en el TB y el SM (26), asociación que amerita más investigación, ya que hallazgos de estudios en población eutímica, no han sido constantes, con evidencia tanto a favor como en contra respecto al papel neuroprotector del litio y del impacto adverso sobre la cognición de los diferentes antipsicóticos (9,11,26)

También encontramos una ligera mejoría en el desempeño en algunas pruebas de función ejecutiva en ambos grupos de participantes, hallazgo que puede explicarse por un posible efecto de práctica o aprendizaje, lo cual es esperado cuando las pruebas se realizan con intervalos de tiempo cercanos, similar a lo descrito por Szmulewicz y colaboradores con respecto al desempeño en memoria verbal (20).

Nuestros hallazgos están en consonancia con lo encontrado en los escasos estudios realizados a la fecha sobre el desempeño cognitivo longitudinal de pacientes con TB y SM, en los que, la evidencia esta a favor de una trayectoria estable a lo largo de la evolución de la enfermedad y en contra de un declive progresivo.

Fortalezas

Como fortalezas podemos resaltar: 1) Este estudio garantizó en ambas evaluaciones el estado de eutimia de todos los participantes, sin incluirse sujetos con síntomas leves o subclínicos, a diferencia de lo observado en otros estudios (14,16). 2) La distribución de los participantes en los grupos de cohorte se realizó con el uso de los criterios de la Definición Armonizada de Síndrome Metabólico la cual es la más estricta y vigente (31). 3) Se utilizó la misma batería de pruebas neuropsicológicas en las dos evaluaciones lo que facilitó la comparación de los resultados en el tiempo y su interpretación; y 4) se hizo control de sesgos de información y de confusión mejorando así la confiabilidad y validez.

Limitaciones

Los hallazgos del estudio se deben tomar con precaución pues el estudio contó con algunas limitaciones: 1) Al incluir sujetos que ya llevaban varios años con la enfermedad, no es posible saber si los cambios cognitivos encontrados ya estaban establecidos muchos años antes del inicio del estudio y si esto explica la razón para no observar progresión del deterioro en el tiempo de seguimiento. 2) Si bien el tamaño de la muestra fue similar o incluso mayor al observado en otros estudios (9,14,16), sigue siendo pequeño para poder obtener resultados más precisos, y permitir hacer análisis en función de los tratamientos recibidos. 3) El período de seguimiento de 18 meses, se considera corto para poder evaluar la evolución del déficit cognitivo en el largo plazo, ya que se requiere de alrededor de 10 años para que los cambios en el desempeño cognitivo progresen de subjetivos a objetivos, sean identificables y por ende medibles (56). 4) Hubo una pérdida en el seguimiento del 28%, lo que puede sesgar los hallazgos si esto se relaciona con el desempeño cognitivo. 5) No se hizo control con participantes sin TB, el cual hubiera permitido evaluar la magnitud del déficit asociado al SM en pacientes con TB y, 6) no se tuvo en cuenta que el SM puede variar en el tiempo dependiendo de su tratamiento con medicamentos y cambios en el estilo de vida.

Conclusión

Este estudio confirma la relación entre SM y un peor desempeño cognitivo en sujetos con TB-I de varios años de duración residentes en un país de bajos ingresos. Efecto negativo observado en múltiples dominios (atención, memoria verbal y visual, aprendizaje, habilidades visoconstruccionales y función ejecutiva) y detectado de manera persistente a lo largo de 18 meses, sin que exista progresión de los déficits a lo largo del curso de la enfermedad.

Futuros estudios deben considerar el desarrollo de investigaciones con muestras más grandes, períodos de seguimientos más largos, que inicien alrededor del primer episodio afectivo y grupos de control con sujetos sanos, en las que se evalúe tanto el papel de cada uno de los componentes del SM en el déficit cognitivo y el efecto del tratamiento psicofarmacológico en este desenlace, como el impacto de las intervenciones de tratamiento farmacológico y no farmacológico del SM. Esto con el fin de a futuro, realizar intervenciones que disminuyan la discapacidad funcional e impacten positivamente en la calidad de vida.

Agradecimientos.

Agradecemos al Hospital Universitario San Vicente Fundación de la Ciudad de Medellín, Colombia, por facilitarnos las áreas para la valoración de los participantes en las dos evaluaciones realizadas y para la toma de muestras de sangre obtenida en la evaluación inicial.

Conflicto de intereses

Ninguno por Declarar.

Financiación.

Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación, Colombia (código 111577757629. Contrato 781 de 2017).

Referencias

1. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV, et al. Bipolar disorders. *The Lancet* [Internet]. 2020 Dec;396(10265):1841–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620315440>
2. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4.
3. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh S V, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* [Internet]. 2018 Mar;20(2):97–170. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bdi.12609>
4. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2015;49(12):1087–206.
5. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *The Lancet* [Internet]. 2016 Apr;387(10027):1561–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361500241X>
6. Grover S, Mehra A, Chakravarty R, Jagota G, Sahoo S. Change in prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *Asian J Psychiatr* [Internet]. 2020 Jan;47:101876. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876201819307348>

7. Dalkner N, Bengesser SA, Birner A, Fellendorf FT, Fleischmann E, Großschädl K, et al. Metabolic Syndrome Impairs Executive Function in Bipolar Disorder. *Front Neurosci* [Internet]. 2021 Aug 11;15. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2021.717824/full>
8. Rubinsztein JS, Sahakian BJ, O'Brien JT. Understanding and managing cognitive impairment in bipolar disorder in older people. *BJPsych Adv*. 2019;25(3):150–6.
9. Hubenak J, Tuma I, Bazant J. Association of arterial hypertension and cognitive impairment in euthymic bipolar disorder. *Neuro Endocrinol Lett* [Internet]. 2015;36(3):294–300. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26313398>
10. Cigliobianco M, Paoli RA, Caletti E, Mansur R, Zugno E, Prunas C, et al. Possible association between social cognition and metabolic dysfunctions in Bipolar Disorder and Schizophrenia: Preliminary results. *J Affect Disord* [Internet]. 2019;246(November 2018):828–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.116>
11. Xu N, Huggon B, Saunders KEA. Cognitive Impairment in Patients with Bipolar Disorder: Impact of Pharmacological Treatment. *CNS Drugs* [Internet]. 2020 Jan 5;34(1):29–46. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40263-019-00688-2>
12. Bora E, McIntyre RS, Ozerdem A. Neurocognitive and neuroimaging correlates of obesity and components of metabolic syndrome in bipolar disorder: A systematic review. *Psychol Med*. 2019;49(5):738–49.
13. Solé B, Jiménez E, Torrent C, Reinares M, Del Mar Bonnin C, Torres I, et al. Cognitive impairment in bipolar disorder: Treatment and prevention strategies. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2017;20(8):670–80.

14. Liebing S, Dalkner N, Ischebeck A, Bengesser SA, Birner A, Fellendorf FT, et al. A one-year view on the association of metabolic syndrome and cognitive function in bipolar disorder – Preliminary data. *J Affect Disord* [Internet]. 2023 Feb 15;323:251–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016503272201326X>
15. Yim CY, Soczynska JK, Kennedy SH, Woldeyohannes HO, Brietzke E, McIntyre RS. The effect of overweight/obesity on cognitive function in euthymic individuals with bipolar disorder. *European Psychiatry* [Internet]. 2012 Apr 15;27(3):223–8. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0924933800257556/type/journal_article
16. Lackner N, Bengesser SA, Birner A, Painold A, Fellendorf FT, Platzer M, et al. Abdominal obesity is associated with impaired cognitive function in euthymic bipolar individuals. *The World Journal of Biological Psychiatry* [Internet]. 2016 Oct 2;17(7):535–46. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15622975.2015.1046917>
17. Demmo C, Lagerberg TV, Aminoff SR, Hellvin T, Kvitland LR, Simonsen C, et al. Course of neurocognitive function in first treatment bipolar I disorder: One-year follow-up study. *Psychiatry Res*. 2017 Mar 1;249:286–92.
18. de Almeida KM, Moreira CLRL, Lafer B. Metabolic Syndrome and Bipolar Disorder: What Should Psychiatrists Know? *CNS Neurosci Ther* [Internet]. 2012 Feb;18(2):160–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1755-5949.2011.00240.x>
19. Díaz-Zuluaga AM, Vargas C, Duica K, Richard S, Palacio JD, Agudelo Berruecos Y, et al. Efecto de una intervención multimodal en el perfil psicológico de pacientes con

Esquizofrenia y TAB tipo I: Estudio del Programa PRISMA. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2017;46(2):56–64.

20. Szmulewicz A, Valerio MP, Martino DJ. Longitudinal analysis of cognitive performances in recent-onset and late-life Bipolar Disorder: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord* [Internet]. 2020 Feb 2;22(1):28–37. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bdi.12841>
21. Kumar A, Narayanaswamy JC, Venkatasubramanian G, Raguram R, Grover S, Aswath M. Prevalence of metabolic syndrome and its clinical correlates among patients with bipolar disorder. *Asian J Psychiatr* [Internet]. 2017;26:109–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.020>
22. Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU, Mitchell AJ, De Herdt A, Sienaert P, et al. Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis of Prevalence Rates and Moderators. *American Journal of Psychiatry* [Internet]. 2013 Mar;170(3):265–74. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2012.12050620>
23. Giménez-Palomo A, Gomes-da-Costa S, Dodd S, Pachiarotti I, Verdolini N, Vieta E, et al. Does metabolic syndrome or its component factors alter the course of bipolar disorder? A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2022 Jan 1;132:142–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34800584>
24. Bai YM, Li CT, Tsai SJ, Tu PC, Chen MH, Su TP. Metabolic syndrome and adverse clinical outcomes in patients with bipolar disorder. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2016 Dec

15;16(1):448. Available from:

<http://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-016-1143-8>

25. Siervo M, Harrison SL, Jagger C, Robinson L, Stephan BCM. Metabolic syndrome and longitudinal changes in cognitive function: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2014;41(1):151–61.
26. Piedrahíta Palacio N, García Valencia J, Vargas Upegüi CD, López Jaramillo C. Relaciones Fisiopatológicas Entre el Déficit Cognitivo en el Trastorno Afectivo Bipolar y el Síndrome Metabólico. *Rev Colomb Psiquiatr [Internet]*. 2022 Nov; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0034745022000919>
27. Bora E, Özerdem A. Meta-Analysis of longitudinal studies of cognition in bipolar disorder: Comparison with healthy controls and schizophrenia. *Psychol Med*. 2017;47(16):2753–66.
28. Restrepo Moreno S, García Valencia J, Vargas C, López-Jaramillo C. Cognitive performance in patients with bipolar disorder and metabolic syndrome. *Revista Colombiana de Psiquiatría (English ed) [Internet]*. 2019;48(3):149–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rcpeng.2017.10.004>
29. Dalkner N, Bengesser S, Birner A, Rieger A, Seebauer J, Platzer M, et al. Body Mass Index Predicts Decline in Executive Function in Bipolar Disorder: Preliminary Data of a 12-Month Follow-up Study. *Neuropsychobiology [Internet]*. 2021;80(1):1–11. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/505784>
30. 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.

31. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* [Internet]. 2009 Oct 20;120(16):1640–5. Available from:
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
32. World Medical Association (AMM). World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA* [Internet]. 2013 Nov 27;310(20):2191. Available from:
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.281053>
33. Palacio CA, García J, Arbeláez MP, Sánchez R, Aguirre B, Garcés IC, et al. Validación de la entrevista diagnóstica para estudios genéticos (DIGS) en Colombia. *Biomédica* [Internet]. 2004 Mar 1;24(1):56. Available from:
<http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1249>
34. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A Rating Scale for Mania: Reliability, Validity and Sensitivity. *Br J Psychiatry* [Internet]. 1978 Nov 29;133(5):429–35. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/728692>
35. Hamilton M. A Rating Scale for Depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1960 Feb 1;23(1):56–62. Available from:
<https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp.23.1.56>

36. Startup M, Jackson MC, Bendix S. The concurrent validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). *British Journal of Clinical Psychology*. 2002;41(4):417–22.
37. Bowie CR, Harvey PD. Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat Protoc [Internet]*. 2006 Dec 21;1(5):2277–81. Available from:
<http://www.nature.com/articles/nprot.2006.390>
38. Greve KW. The WCST-64: A standardized short-form of the Wisconsin Card Sorting Test. Vol. 15, *Clinical Neuropsychologist*. 2001. p. 228–34.
39. Tulskey DS. A new look at the WMS-III: New research to guide clinical practice. Vol. 26, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2004. p. 453–8.
40. Elwood RW. The California Verbal Learning Test: Psychometric characteristics and clinical application. *Neuropsychol Rev [Internet]*. 1995 Sep;5(3):173–201. Available from:
<http://link.springer.com/10.1007/BF02214761>
41. Zhang X, Lv L, Min G, Wang Q, Zhao Y, Li Y. Overview of the Complex Figure Test and Its Clinical Application in Neuropsychiatric Disorders, Including Copying and Recall. *Front Neurol [Internet]*. 2021 Aug 31;12. Available from:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.680474/full>
42. Ryan JJ, Lopez SJ. Wechsler Adult Intelligence Scale-III. In: *Understanding Psychological Assessment*. Boston, MA: Springer US; 2001. p. 19–42.
43. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res*. 2011;46:399-424. [PMID: 21818162].

44. Package "WeightIt" Type Package Title Weighting for Covariate Balance in Observational Studies [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 21]. Available from:
<https://ngreifer.github.io/WeightIt/>,
45. Package "cobalt" Title Covariate Balance Tables and Plots [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 21]. Available from: <https://ngreifer.github.io/cobalt/>,
46. Diggle, Peter, Kung-Yee Liang, and Scott L. Zeger. "Longitudinal data analysis." New York: Oxford University Press 5 (1994): 13.
47. Li F, Zaslavsky AM, Landrum MB. Propensity score weighting with multilevel data. *Stat Med*. 2013 Aug 30;32(19):3373-87. doi: 10.1002/sim.5786. Epub 2013 Mar 24. PMID: 23526267; PMCID: PMC3710526.
48. R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
49. Studio Team (2020). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA URL <http://www.rstudio.com/>.
50. Douglas Bates, Martin Maechler, Ben Bolker, Steve Walker (2015). Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *Journal of Statistical Software*, 67(1), 1-48.
doi:10.18637/jss.v067.i01.
51. Bond DJ, Su W, Honer WG, Dhanoa T, Batres-y-Carr T, Lee SS, et al. Weight gain as a predictor of frontal and temporal lobe volume loss in bipolar disorder: A prospective MRI study. *Bipolar Disord* [Internet]. 2019 Feb;21(1):50–60. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bdi.12722>

52. Torres IJ, Qian H, Basivireddy J, Chakrabarty T, Wong H, Lam RW, et al. Three-year longitudinal cognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2020 Feb 31;141(2):98–109. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acps.13141>
53. Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: A meta-analytic study. *J Affect Disord* [Internet]. 2014 Aug;164:130–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032714002122>
54. Schouws SN, Comijs HC, Dols A, Beekman AT, Stek ML. Five-year follow-up of cognitive impairment in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2016 Mar;18(2):148–54.
55. Wu SE, Chen WL. Longitudinal trajectories of metabolic syndrome on different neurocognitive domains: a cohort study from the Taiwan biobank. *Aging* [Internet]. 2021 Jun 15 [cited 2023 Mar 11];13(11):15400–12. Available from: <https://www.aging-us.com/lookup/doi/10.18632/aging.203099>
56. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, van der Flier WM, Han Y, Molinuevo JL, et al. The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol* [Internet]. 2020 Mar;19(3):271–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442219303680>

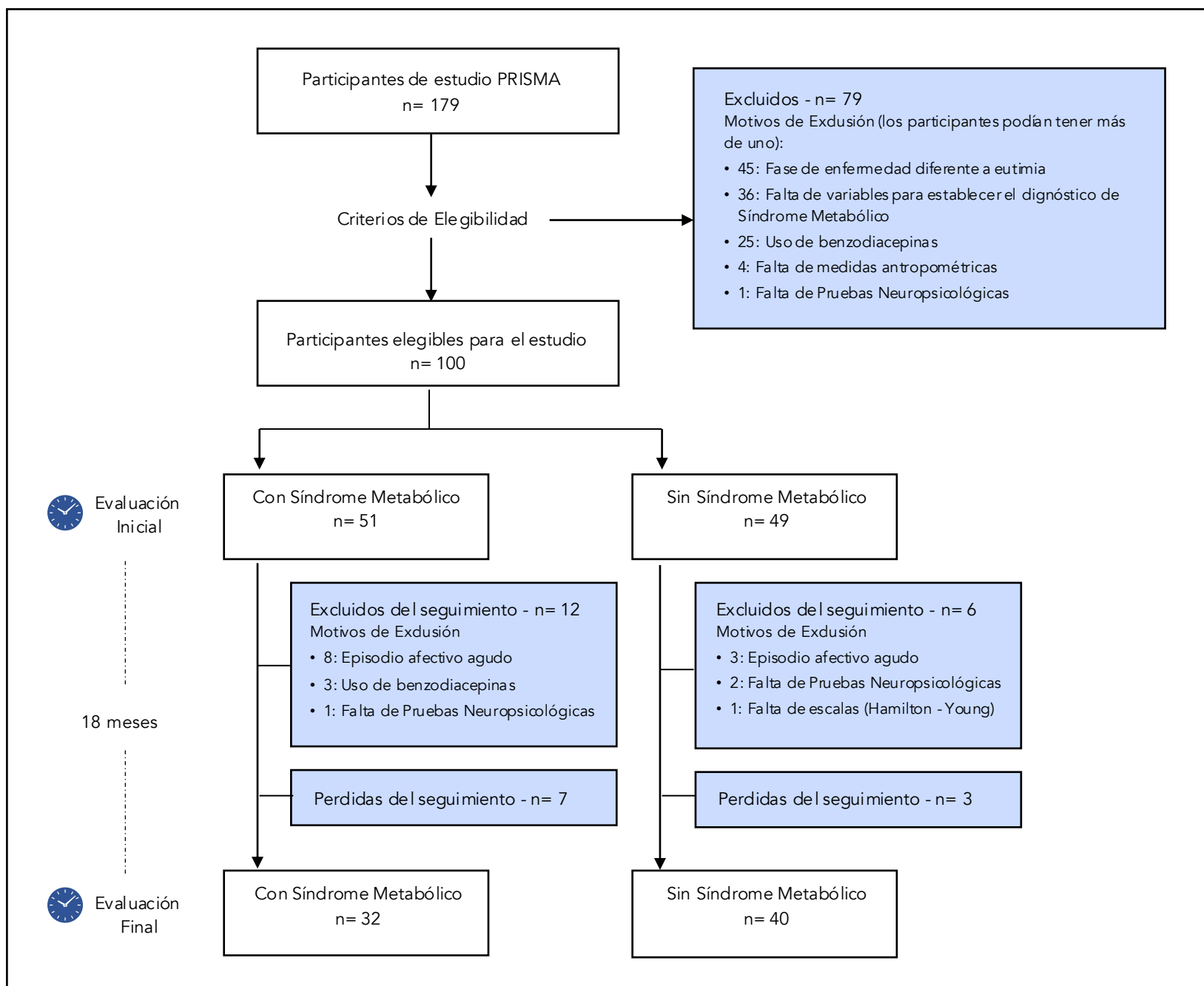


Figura 1. Flujograma de los participantes del estudio

TABLAS

Tabla 1. Características demográficas y clínicas iniciales de los participantes

Tabla 2. Parámetros antropométricos, pruebas de laboratorio y otras características clínicas de los participantes.

Tabla 3. Comparación de las pruebas neuropsicológicas de atención y función ejecutiva a través del tiempo de seguimiento.

Tabla 4. Comparación de las pruebas neuropsicológicas de Memoria y Aprendizaje a través del tiempo de seguimiento.

Tabla 5. Comparación de las pruebas neuropsicológicas de habilidades visoconstruccionales a través del tiempo de seguimiento.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas iniciales de los participantes.

Características	Evaluación inicial	
	Sin SM (n=49)	Con SM (n=51)
Edad en años , Media (DE)	35.0 (10.5)	46.2 (10.5)
Sexo femenino , N.º (%)	31.0 (63.3)	33.0 (64.7)
Nivel socioeconómico , N.º (%)		
Bajo	23.0 (46.9)	21.0 (41.2)
Medio	23.0 (46.9)	27.0 (52.9)
Alto	3.0 (6.1)	1.0 (2.0)
Escolaridad \geq 12 años , N.º (%)	41.0 (83.7)	34.0 (66.7)
Solteros , N.º (%)	37.0 (75.5)	34.0 (66.6)
HDRS , Mediana (MIN; MAX)	0.0 (0.0; 6.0)	1.0 (0.0; 7.0)
YMRS , Mediana (MIN; MAX)	0.0 (0.0; 6.0)	0.0 (0.0; 6.0)
GAF , Mediana (Q1; Q3)	81.0 (80.0; 90.0)	81.0 (71.0; 90.0)
Edad de inicio del TB , Mediana (Q1; Q3)	19.0 (17.0; 23.0)	22.0 (16.5; 30.5)
Duración , Mediana (Q1; Q3)	14.0 (7.0; 22.0)	22.0 (14.0; 31.5)
Episodios de manía , Mediana (MIN; MAX)	3.0 (0.0; 24.0)	3.0 (1.0; 32.0)
Episodios de depresión , Mediana (MIN; MAX)	1.0 (0.0; 6.0)	1.0 (0.0; 30.0)
Polaridad maníaca , N.º (%)	30.0 (61.2)	37.0 (72.5)
Episodios de psicosis , N.º (%)	24.0 (49.0)	23.0 (45.1)
Intentos de suicidio N.º (%)	10.0 (20.4)	16.0 (31.4)
Coficiente intelectual , Mediana (Q1; Q3)	81.0 (72.0; 92.0)	78.0 (71.5; 89.0)
Litio , N.º (%)	26.0 (53.1)	20.0 (39.2)
Anticonvulsivantes , N.º (%)	27.0 (55.1)	34.0 (66.7)
Antipsicóticos , N.º (%)	22.0 (44.9)	33.0 (64.7)
Antidepresivos , N.º (%)	3.0 (6.1)	5.0 (9.8)

Abreviaturas: Sin SM: Grupo de pacientes sin Síndrome Metabólico; Con SM: Grupo de pacientes con síndrome Metabólico; DE: Desviación estándar; HDRS: Puntuación obtenida en la escala de depresión de Hamilton; YMRS: Puntuación obtenida en la escala de manía de Young; GAF: Puntuación obtenida en la escala de Evaluación de funcionamiento global

Tabla 2. Parámetros antropométricos, pruebas de laboratorio y otras características clínicas de los participantes.

Características	Evaluación inicial	
	Sin SM (n=49)	Con SM (n=51)
Peso , Media (DE)	68.8 (13.4)	77.8 (17.0)
Talla , Media (DE)	164.0 (8.9)	162.0 (8.3)
Perímetro abdominal , Media (DE)	86.6 (11.6)	98.7 (10.8)
Índice de masa corporal , Media (DE)	25.5 (4.4)	29.7 (5.7)
Normal (18.5-24.9), N.º (%)	27.0 (55.1)	10.0 (19.6)
Sobrepeso (25-29.9), N.º (%)	14.0 (28.6)	20.0 (39.2)
Obesidad grado I (30-34.9), N.º (%)	5.0 (10.2)	10.0 (19.6)
Obesidad grado II (35-39.9), N.º (%)	3.0 (6.1)	9.0 (17.6)
Obesidad grado III (≥ 40), N.º (%)	0.0 (0.0)	2.0 (3.9)
Hipertensión arterial , N.º (%)	0.0 (0.0)	13.0 (25.5)
Diabetes Mellitus , N.º (%)	0.0 (0.0)	9.0 (17.6)
Dislipidemia , N.º (%)	2.0 (4.1)	24.0 (47.1)
Antihipertensivos , N.º (%)	0.0 (0.0)	9.0 (17.6)
Hipoglucemiantes e Insulina , N.º (%)	0.0 (0.0)	8.0 (15.7)
Hipolipemiantes , N.º (%)	0.0 (0.0)	13.0 (25.5)
Glicemia en ayunas , Media (DE)	85.0 (6.8)	97.2 (27.9)
Colesterol total , Media (DE)	201.0 (67.6)	210.0 (36.4)
Lipoproteínas de alta densidad , Media (DE)	44.8 (12.6)	37.2 (7.9)
Lipoproteínas de baja densidad , Media (DE)	128.0 (60.2)	131.0 (36.0)
Triglicéridos , Media (DE)	130.0 (73.1)	197.0 (62.8)
Hormona estimulante de la tiroides , Media (DE)	3.9 (5.3)	3.3 (2.9)

Abreviaturas: Sin SM: Grupo de pacientes sin Síndrome Metabólico; Con SM: Grupo de pacientes con síndrome Metabólico; DE: Desviación estándar.

Tabla 3. Comparación de las pruebas neuropsicológicas de atención y función ejecutiva a través del tiempo de seguimiento.

Pruebas Neuropsicológicas	Evaluación inicial		Evaluación Final		Efecto presencia SM			Efecto del tiempo			Interacción SM x Tiempo		
	Media	DE	Media	DE	β	IC95%	Valor p	β	IC95%	Valor p	β	IC95%	Valor p
TMT A - segundos													
Con SM	90.1	41.6	83.6	36.2	18.87	4.67 a 33.07	0.010	-5.42	-10.93 a 0.10	0.054	6.01	-5.09 a 17.12	0.286
Sin SM	69.4	31.5	62.4	35.4									
TMT B - segundos													
Con SM	171	80.0	167	69.5	30.13	-1.08 a 61.35	0.058	-16.21	-28.60 a -3.82	0.011	6.37	-18.64 a 31.38	0.615
Sin SM	145	70.8	119	72.6									
WMS III Inverso- Cubos Corsi													
Con SM	4.84	1.79	5.44	1.81	-0.38	-1.14 a 0.38	0.328	0.56	0.20 a 0.92	0.002	-0.02	-0.73 a 0.69	0.949
Sin SM	5.31	1.72	6.08	2.06									
Wisconsin Errores													
Con SM	42.2	20.8	44.7	25.2	3.86	-4.71 a 12.43	0.375	-2.27	-6.54 a 1.99	0.294	4.17	-4.17 a 12.51	0.325
Sin SM	36.4	20.2	35.5	17.7									
Wisconsin perseveraciones - %													
Con SM	18.7	12.3	14.2	11.3	2.10	-2.65 a 6.85	0.384	-3.37	-5.50 a -1.24	0.002	0.70	-3.49 a 4.90	0.741
Sin SM	16.0	11.8	11.9	9.06									

Abreviaturas: SM: Síndrome Metabólico; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de Confianza; Sin SM: Grupo de pacientes sin Síndrome Metabólico. Con SM: Grupo de pacientes Con síndrome Metabólico; TMT A: Trail making test parte A; TMT B: Trail making test parte B; WMS-III: Wechsler Memory Scale tercera edición; Wisconsin: Test de Clasificación de tarjetas de Wisconsin, versión de 64 elementos.

Tabla 4. Comparación de las pruebas neuropsicológicas de memoria y aprendizaje a través del tiempo de seguimiento.

Pruebas Neuropsicológicas	Evaluación inicial		Evaluación Final		Efecto presencia SM			Efecto del tiempo			Interacción SM x Tiempo		
	Media	DE	Media	DE	β	IC95%	Valor p	β	IC95%	Valor p	β	IC95%	Valor p
TAVEC quinto ensayo – Lista A													
Con SM	11.3	3.02	11.5	2.48	-1.30	-2.46 a -0.15	0.026	-0.12	-0.54 a 0.29	0.557	0.40	-0.43 a 1.23	0.347
Sin SM	12.5	2.78	12.7	2.90									
TAVEC Recuerdo inmediato ensayos totales													
Con SM	46.5	12.9	47.6	10.0	-4.61	-9.67 a 0.46	0.074	-0.82	-2.32 a 0.68	0.281	0.64	-2.37 a 3.65	0.675
Sin SM	50.8	13.7	50.7	13.1									
TAVEC Recuerdo libre a corto plazo													
Con SM	8.92	3.50	9.50	2.75	-1.96	-3.29 a -0.63	0.004	0.33	-0.20 a 0.86	0.224	0.34	-0.71 a 1.40	0.519
Sin SM	10.7	3.13	11.1	3.58									
TAVEC Recuerdo libre a largo plazo													
Con SM	9.78	3.61	10.4	3.23	-2.09	-3.45 a -0.74	0.003	0.18	-0.30 a 0.66	0.456	0.34	-0.62 a 1.30	0.487
Sin SM	11.7	3.33	12.1	3.45									
TAVEC Recuerdo con claves a corto plazo													
Con SM	10.3	3.42	11.1	2.79	-1.79	-3.11 a -0.46	0.008	-0.11	-0.58 a 0.36	0.650	0.66	-0.28 a 1.60	0.169
Sin SM	12.0	3.11	12.0	3.45									
TAVEC Recuerdo con claves a largo plazo													
Con SM	10.5	3.71	11.2	2.93	-2.08	-3.44 a -0.71	0.003	-0.31	-0.81 a 0.19	0.217	0.66	-0.41 a 1.73	0.226
Sin SM	12.4	3.08	12.3	3.60									
TAVEC Reconocimiento													
Con SM	14.3	1.89	14.8	1.16	-0.67	-1.29 a -0.06	0.031	0.11	-0.16 a 0.38	0.410	0.09	-0.44 a 0.63	0.730
Sin SM	15.0	1.25	15.0	1.80									
Figura compleja de Rey Evocación													
Con SM	14.1	7.11	14.2	5.78	-3.63	-6.58 a -0.68	0.016	0.59	-0.67 a 1.86	0.358	-0.44	-2.94 a 2.06	0.729
Sin SM	17.7	6.73	18.4	8.00									

Abreviaturas: SM: Síndrome Metabólico; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de Confianza; Sin SM: Grupo de pacientes sin Síndrome Metabólico; Con SM: Grupo de pacientes Con síndrome Metabólico; TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal de California.

Tabla 5. Comparación de las pruebas neuropsicológicas de habilidades visoconstruccionales a través del tiempo de seguimiento.

Pruebas Neuropsicológicas	Evaluación inicial		Evaluación Final		Efecto presencia SM			Efecto del tiempo			Interacción SM x Tiempo		
	Media	DE	Media	DE	β	IC95%	Valor p	β	IC95%	Valor p	β	IC95%	Valor p
Figura compleja de Rey Copia													
Con SM	30.1	4.84	31.1	4.07	-1.86	-3.63 a -0.09	0.040	-0.18	-0.96 a 0.56	0.646	0.88	-0.65 a 2.41	0.259
Sin SM	31.9	3.60	31.7	5.27									
Figura compleja de Rey tiempo copia - segundos													
Con SM	235	71.8	218	94.3	55.79	26.36 a 85.22	<0.001	-8.94	-23.33 a 5.44	0.221	-16.58	-44.88 a 11.73	0.249
Sin SM	187	68.6	171	71.7									

Abreviaturas: SM: Síndrome Metabólico; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de Confianza; Sin SM: Grupo de pacientes sin Síndrome Metabólico. Con SM: Grupo de pacientes Con síndrome Metabólico