



Artículo de revisión

Aspectos neuropsicológicos del trastorno afectivo bipolar

Stephen Baena-Oquendo^a, Jenny García Valencia^a, Cristian Vargas^{b,*}
y Carlos López-Jaramillo^b

^a Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^b Grupo de Investigación en Psiquiatría GIPSI, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de junio de 2020

Aceptado el 10 de agosto de 2020

On-line el 19 de enero de 2021

Palabras clave:

Trastorno afectivo bipolar

Manía

Depresión

Eutimia

Neuropsicología

Cognición

Funcionalidad

R E S U M E N

El trastorno afectivo bipolar (TAB) es una entidad crónica con graves efectos para la salud y la funcionalidad de los pacientes que la sufren, con una alta carga de heredabilidad y segregabilidad y una prevalencia que oscila entre el 1 y el 2%. Las alteraciones neuropsicológicas son características importantes relacionadas con su pronóstico, por lo cual se hizo una revisión narrativa sobre estas alteraciones, los factores asociados y sus consecuencias funcionales. Se ha determinado que la presencia de alteraciones neuropsicológicas puede variar en los pacientes con TAB según la fase anímica en que se encuentren, con una gran influencia de los síntomas depresivos en la variabilidad cognitiva de los pacientes respecto a la población general y diferencias respecto a los pacientes en fase maniaca. En pacientes eutímicos, los dominios cognitivos más afectados son los de memoria, atención y función ejecutiva, asociados con una enfermedad más grave, factores sociodemográficos de vulnerabilidad y sin interacción con el tiempo de evolución. Se ha encontrado una relación entre el mal rendimiento cognitivo, especialmente la disfunción ejecutiva y el déficit funcional objetivo; además, se han perfilado diferencias cognitivas entre el TAB y otras enfermedades mentales graves que se describen en la revisión.

© 2020 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Neuropsychological Aspects of Bipolar Disorder

A B S T R A C T

Bipolar disorder (BD) is a chronic condition with serious consequences on the health and functionality of patients who suffer from it, with a high heritability and segregation, and a prevalence of between 1% and 2%. Neuropsychological deficits have been implicated as a very important issue related to BD prognosis, so a review was conducted of these deficits, the related factors and their functional consequences. It has been determined that the presence

Keywords:

Bipolar disorder

Mania

Depression

Euthymic

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vargasupegui@gmail.com (C. Vargas).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2020.08.003>

0034-7450/© 2020 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Neuropsychological
Cognition
Functionality

of neuropsychological deficits can vary in patients with BD according to their mood state, with a great influence of depressive symptoms on the cognitive variability of patients with respect to the general population and differences with respect to patients in the manic phase. In euthymic patients, the most affected cognitive domains are those of memory, attention, and executive function, associated with a more severe disease, sociodemographic vulnerability factors, and stable over time. A relationship has been found between poor cognitive performance, especially executive dysfunction, and objective functional deficit. Furthermore, cognitive differences have been outlined between BD and other serious mental illnesses that are described in the review.

© 2020 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La prevalencia mundial del trastorno afectivo bipolar (TAB) se estima en un 1-2%, según la Encuesta Internacional de Salud Mental¹, aunque debe contarse con el subdiagnóstico, ya que se ha reportado que más de una tercera parte de los diagnósticos de trastornos depresivos corresponden a TAB². Existen diversos marcadores de carga de enfermedad, como la comorbilidad con consumo de sustancias (alrededor del 50%)³ y con otras entidades psiquiátricas (hasta el 75%), además de un aumento de la conducta suicida de hasta 25 veces, al comparar a los pacientes con TAB y la población general¹, y un aumento de la mortalidad por causas cardiovasculares a 2-3 veces la de población general. En Colombia la prevalencia de TAB I se estima en el 1,3% y la de TAB II, en el 0,2%, con una fuerte asociación con factores de adversidad psicosocial⁴.

La carga de enfermedad del TAB, cuantificada por años de vida saludables (AVISA) perdidos anualmente en el mundo, se ha estimado en unos 9,9 millones, con 1,5 millones de personas de 25-29 años, lo que supone enormes costos económicos para los Estados, en su mayoría indirectos⁵, sin que existan en Colombia proyecciones de los gastos asociados al TAB, más allá de estimaciones del tratamiento psicofarmacológico de pacientes ambulatorios⁶. La investigación en TAB ha buscado nuevas explicaciones y factores que contribuyan a la discapacidad y aumenten los costos y la carga de enfermedad del trastorno. En ese sentido, se considera que se trata de una condición con manifestaciones intercríticas que pueden ser crónicas; incluso, solo un tercio de los que salen de una crisis aguda recuperan toda su funcionalidad, y actualmente la investigación sobre neurocognición y sus alteraciones en el trastorno ha mostrado asociaciones con el funcionamiento de los pacientes⁷. Por lo anterior, se revisa la evidencia y se describen los hallazgos más relevantes sobre el rendimiento neuropsicológico de los pacientes con TAB, los factores asociados con este y sus consecuencias funcionales. Al final se presenta una síntesis de recomendaciones metodológicas de los grupos de expertos más reconocidos, para optimizar y llevar a cabo estudios empíricos en este campo.

Métodos

Se realizó una búsqueda de literatura en diciembre de 2019, sin restricción de tiempo, usando las siguientes bases de datos:

Scopus, APA Psyc Net, Access Medicine, Access Medicina, EMBASE, JAMA Network, Lilacs, Scielo, Ovid y PubMed. Se utilizaron los términos Mesh “Bipolar Disorder” y “Cognition”, con el conector booleano AND. Se revisaron los títulos y resúmenes de los artículos obtenidos y los elegibles pasaron a una lectura completa para definir la calidad y la pertinencia de la información reportada. Posteriormente, se hizo una revisión narrativa de la literatura.

Alteraciones cognitivas descritas en el TAB y sus fases (estudios transversales)

Manía

Se ha encontrado que los pacientes en su primer episodio maniaco tienen déficits de la función ejecutiva sin explorar otros dominios; durante la remisión posterior, se evidenció déficit en la memoria de trabajo⁸, y se ha visto que la interacción de este déficit con pobres mecanismos de regulación emocional se relaciona con manías más graves⁹. Un estudio exploró a los sujetos durante un episodio maniaco, y halló déficits cognitivos respecto a los controles sanos, especialmente en las áreas de memoria verbal y función ejecutiva, pero sorprendentemente no hubo una asociación de las manifestaciones psicóticas con un peor rendimiento neuropsicológico¹⁰. Por otro lado, al comparar a pacientes con polaridad predominantemente maniaca con aquellos que han tenido predominio depresivo y con controles sanos, se encontró un déficit en función ejecutiva, fluencia verbal y memoria a corto plazo en los primeros, sin influencia de factores como el número de crisis y la historia de psicosis¹¹.

Depresión

Los pacientes en episodio depresivo muestran un peor rendimiento cognitivo evaluado mediante el *Brief Assessment of Cognition in Affective Disorders* (BAC-A), y en el procesamiento afectivo ponderado también hay déficits por sesgo depresivo¹². Entre pacientes con episodio depresivo moderado a grave, aquellos con TAB I presentan mayor déficit en fluencia categórica y cociente intelectual (CI) general que aquellos con TAB II y los controles; además, en el TAB I hay mayor proporción de pacientes en rango de discapacidad cognitiva que en TAB II (el 68,4 frente al 37,5%), con afección predominante de la velocidad de procesamiento y el CI general y declinación del CI

respecto al premórbido calculado, con influencia de la edad¹³. Un estudio revisado propuso que la presencia de depresión leve a moderada se correlacionaría con un peor rendimiento en función ejecutiva, velocidad de procesamiento y atención, con una fuerza de asociación moderada, e incluso destaca que la presencia de síntomas depresivos explicaría hasta el 24% de la diferencia del rendimiento cognitivo entre los pacientes con TAB y los controles sanos¹⁴.

Eutimia

Los pacientes con TAB tienden, de forma sutil, a un peor rendimiento cognitivo que los controles sanos. Se ha reportado que hay subgrupos: uno con cognición intacta (43,5%), otro con deterioro selectivo principalmente de la memoria de trabajo, la función ejecutiva y la velocidad de procesamiento (33,3%) y finalmente otro con deterioro global (23,3%)¹⁵. El mayor deterioro suele darse en la función ejecutiva y la memoria de trabajo, asociado indirectamente con el antecedente de psicosis¹⁶. Dicha influencia del antecedente de psicosis se repite en el desempeño cognitivo general y el autor de un metanálisis reporta una proporción mucho mayor de pacientes con TAB y déficit cognitivo grave, en comparación con controles sanos, con una influencia moderada del antecedente de psicosis¹⁷. Llamativamente, en un estudio previo el mismo autor no encontró asociación entre antecedente de psicosis y déficit neuropsicológico¹⁸.

Hay controversia sobre la influencia de factores clínicos en el rendimiento cognitivo. Por ejemplo, el número de hospitalizaciones y episodios de manía/hipomanía se ha asociado con peor rendimiento de la memoria, la atención y la función ejecutiva^{19,20}. El Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI) de la Universidad de Antioquia reprodujo esos resultados en los dominios de atención y función ejecutiva, aunque no la influencia del antecedente de psicosis en el desempeño neurocognitivo²¹, que sí se ha reportado en otros estudios^{16,17,22,23}. También hay datos contradictorios sobre la asociación del estado cognitivo con la edad, y hay estudios que asocian el inicio temprano (antes de los 22 años) con un peor rendimiento²⁴, mientras que hay evidencia de que el inicio tardío (después de los 40 años) se asocia con mayores déficits²⁵. Previamente, el grupo de Martino²⁶ había reportado una asociación entre el TAB en pacientes mayores de 60 años y peores velocidad psicomotriz, memoria verbal y función ejecutiva y extrapiramidalismos, los 2 últimos relacionados con una pobre funcionalidad psicosocial, y otro grupo mostró datos similares sobre el rendimiento cognitivo de pacientes con TAB mayores de 60 años cuyo trastorno se había iniciado antes de los 50 años, que tenían déficits en los dominios de atención, memoria y fluencia verbales²⁷. El mismo equipo de estudio reportó la influencia del CI premórbido en el mal desempeño neurocognitivo general, además de la asociación de factores de riesgo vascular, propios de las edades avanzadas, con déficit de atención en pacientes afectados por TAB²⁸. El sueño se ha explorado en asociación con el déficit cognitivo de pacientes con TAB, incluso uno de los estudios más recientes indica que dicho factor sería determinante o potencialmente causal de los problemas cognitivos de los pacientes²⁹. La mayoría de los autores no reportan influencia del tratamiento en la

cognición, aunque hay reportes de asociación del tratamiento con antipsicóticos con peor rendimiento general^{18,30}, mientras que un estudio arrojó indicios de un posible efecto neuroprotector del tratamiento con lamotrigina, especialmente en los dominios de fluencia y memoria verbal, con un tamaño de efecto moderado³¹.

Entre los factores sociodemográficos asociados con el rendimiento cognitivo, el más reportado es la carga de años de formación con la cognición general^{24,32}, la función ejecutiva³³ y la memoria²⁰. El buen aprovechamiento del tiempo de ocio, la autonomía y el rendimiento laboral se han correlacionado con un buen rendimiento cognitivo³³. Otro factor explorado es el sexo biológico; los varones sanos tienen un mejor rendimiento en memoria visual y aprendizaje por apareamiento que las mujeres, pero cuando se hace esa comparación en pacientes con TAB, dicha diferencia desaparece y se igualan los desempeños por lo bajo³⁴. Por otro lado, se ha propuesto que un modelo que combina el sexo masculino con otras variables, como el bajo CI estimado, mala función ejecutiva y antecedentes familiares de trastornos del ánimo, puede explicar hasta un 27,6% de la variancia de los pacientes con TAB en cuanto a la inteligencia emocional³⁵.

La calidad de vida se exploró en un estudio mediante el instrumento SF-36, que la correlacionó con la reserva cognitiva (RC) y encontró que una gran RC se asocia con una buena calidad de vida en el dominio físico, mientras que la relación es inversa en el dominio mental³⁶. También se ha encontrado que los pacientes con un deterioro subjetivo de su capacidad cognitiva reportan una menor calidad de vida, de manera más significativa para los pacientes con una evolución crónica³⁷. En cuanto a la funcionalidad psicosocial, existe evidencia de su asociación con dominios cognitivos como la memoria verbal³⁸.

Dominios cognitivos específicos afectados en TAB

Los déficits más reportados en los estudios están en la función ejecutiva, la atención y la memoria^{18,38}. A continuación se presenta la evidencia sobre los déficits cognitivos específicos del TAB.

Inteligencia general

Los datos son contradictorios. Un estudio no encontró déficits significativos en inteligencia¹⁶, mientras que otro reporta una diferencia de CI ($97,33 \pm 7$ frente a $112,54 \pm 11,5$) entre pacientes con TAB y controles sanos²⁰. Un autor reporta que los síntomas negativos y la disfunción ejecutiva se asocian con un menor CI³⁹.

Función ejecutiva

La literatura internacional ha reportado ampliamente disfunción ejecutiva en los pacientes con TAB^{16,20,39,40}. Este hallazgo se ha reproducido en Colombia en las Universidades de Antioquia y San Buenaventura^{21,41}, y se ha encontrado que las disfunciones de memoria parecen ser epifenómenos de la disfunción ejecutiva⁴². En este sentido, al analizar

diferencialmente la función ejecutiva se ha reportado que los pacientes con TAB presentan un déficit focal de la función conocida como «dorsolateral», con disfunción en los subdominios de iniciación, atención mantenida, localización de la atención y planeación³⁹. Los reportes de disfunción ejecutiva en rango de discapacidad (corte en -1,64 desviaciones estándar) llegan hasta 1 de cada 3 pacientes eutímicos³³, con datos de que el inicio tardío del trastorno afecta negativamente a la función ejecutiva²⁵.

Memoria

Los pacientes con TAB muestran déficit en las pruebas de memoria respecto a la población general. Dicho déficit se correlaciona con una menor cantidad de años de formación y un mayor número de episodios maníacos/hipomaniacos y hospitalizaciones²⁰. También hay reportes de hallazgos discriminados en diferentes modalidades de memoria en TAB. Un estudio encontró deterioro de la memoria de trabajo y documentó que el antecedente de psicosis se correlacionaba con un peor rendimiento en dicho dominio, mientras que los otros dominios cognitivos no mostraban esa influencia¹⁶. Otro estudio mostró que los pacientes con TAB tienen déficits de memoria inmediata y mediata, e indica que el perfil neuropsicológico y la interacción entre memoria y función ejecutiva pueden ser un marcador fenotípico del TAB³⁹.

Atención

Comparados con la población general, se ha documentado por pruebas neuropsicológicas déficit de atención en pacientes con TAB. Dicho déficit se asocia con el número de episodios maníacos/hipomaniacos y hospitalizaciones²⁰. Al analizar el déficit de atención y su asociación con otras características clínicas, se ha encontrado que los pacientes con TAB de inicio tardío (en 1 estudio, definido como el que se inicia tras los 40 años de edad) presentan una mayor afección del dominio de la atención²⁵. El grupo de neuropsicología de la Universidad de Antioquia también halló déficit de atención, con un tamaño de efecto grande⁴¹, y el bajo rendimiento específicamente en la atención mantenida por pacientes con TAB se ha reportado en 1 estudio⁴³. De la evidencia revisada, se concluye que no existe una clara asociación entre el déficit de atención y la pobre funcionalidad de los pacientes eutímicos con TAB.

Otros dominios neuropsicológicos

Los estudios sobre velocidad de procesamiento muestran hallazgos contradictorios. Algunos no reportan déficits significativos¹⁶, mientras que hay evidencia de déficits moderados a graves³⁸. Se ha mostrado asociación del déficit en este dominio con la funcionalidad medida por instrumentos validados⁴⁴. Uno de los autores mencionados reporta que los pacientes con TAB de su estudio no mostraron déficits en el dominio de fluencia verbal¹⁶, mientras que otro autor sí lo reporta en un grupo de pacientes con TAB de inicio tardío, además de que estos pacientes, al estar más afectados, también mostraron un mal desempeño en las pruebas que evalúan nominación²⁵.

Estudios longitudinales sobre función cognitiva en TAB

Hasta ahora el objetivo primario de este tipo de estudios es describir la evolución en el tiempo del funcionamiento cognitivo, como en el estudio de Santos et al.⁴⁵ con 80 pacientes con TAB (pérdidas, el 22,5%) y 40 controles sanos, con un seguimiento clínico de 5 años y valoración neuropsicológica mediante la *MATRICES Consensus Cognitive Battery* (MCCB) y el *California Verbal Test Learning* (CVLT); en sus resultados describen déficits crónicos estables en memoria, aprendizaje verbal, velocidad de procesamiento y función ejecutiva, sin asociación con factores clínicos. Otro trabajo reportó hallazgos muy similares en datos de 76 pacientes con TAB I y 40 controles sanos, con un seguimiento clínico también de 5 años y evaluando el perfil neuropsicológico de los participantes también mediante la MCCB; los hallazgos mostraron un déficit importante en la neurocognición general, los dominios de memoria de trabajo, memoria visual, velocidad de procesamiento, atención y función ejecutiva de los pacientes con TAB, sin evidencia contundente de neuroprogresión, más allá de un deterioro no significativo, en los pacientes con mayor número de episodios maníacos/hipomaniacos en cognición general y memoria de trabajo y visual⁴⁶.

Otro estudio, que aplicó a 31 pacientes con TAB emparejados por sexo y edad con controles sanos la *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB) en 2 tiempos, con un seguimiento de 2 años, encontró déficits significativos en velocidad psicomotora y atención mantenida (función ejecutiva), sin cambios en el tiempo⁴⁷. Existe un estudio con resultados similares a los anteriores; incluyó a 61 pacientes (pérdidas, el 55,7%) de 15-25 años con un primer episodio de manía en remisión y diagnóstico de TAB, trastorno esquizoafectivo subtipo bipolar y manía secundaria a sustancias, además de 21 controles sanos (pérdidas, el 33,3%), con seguimiento de 1 año. El grupo con un primer episodio maniaco tuvo peor rendimiento cognitivo general, con mejora de la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento. Todos los demás déficits permanecieron estables, excepto por la prueba de detección, que empeoró, aunque no se observó asociación con variables clínicas. Además, hubo un efecto de aprendizaje y una mejora en la inhibición de la respuesta en los controles que no aparecieron en los pacientes con un primer episodio maniaco⁴⁸.

Como el grupo de Daglas⁴⁸, otros autores han hallado mejora del rendimiento neurocognitivo como parte del curso normal del TAB en sus fases iniciales. Por ejemplo, Volkert et al.⁴⁹ evaluaron a 35 pacientes en episodio depresivo, 20 en manía/hipomanía y 55 controles sanos con un seguimiento de 3 meses. Los resultados mostraron afección cognitiva general durante la crisis aguda, con predominio en velocidad psicomotora en el episodio depresivo y la función ejecutiva en manía/hipomanía. Tras la remisión hubo mejoría de casi todos los dominios cognitivos, aunque la memoria verbal y de trabajo permanecieron marcadamente afectadas. Además, los síntomas depresivos subclínicos y las alteraciones del sueño se asociaron con deterioro de la velocidad psicomotora, la atención y la memoria verbal, mientras que la afección de la memoria de trabajo se asoció con el antecedente de síntomas

psicóticos crónicos. Otro trabajo obtuvo hallazgos similares en adolescentes de 12-17 años con TAB e inicio de seguimiento médico de 2 años (n=20), comparados con controles sanos (n=20), tras un seguimiento medio de 33 meses. Evidenciaron que los pacientes con TAB tuvieron un peor desempeño cognitivo general, pero con mejoría en razonamiento verbal y memoria de trabajo, e incluso normalizaron la velocidad de procesamiento y las habilidades visuomotoras; la toma de litio se asoció con un peor rendimiento cognitivo y se reprodujo la influencia del antecedente de psicosis⁵⁰. Por otra parte, un estudio enfocó la historia natural de la recuperación de un episodio anímico en pacientes con TAB desde otra perspectiva, tomando una muestra de 26 pacientes con TAB en su primera hospitalización y 20 controles sanos, sometidos a 2 evaluaciones neurocognitivas separadas 12 meses, acompañadas de un seguimiento clínico mensual; se encontró que a los pacientes con una mayor disfunción ejecutiva les llevaba más tiempo recuperarse del episodio agudo, a la vez que hubo un efecto similar del dominio de fluencia verbal, aunque mucho menor⁵¹.

Aunque hay alguna evidencia sobre la influencia del tratamiento psicofarmacológico en el rendimiento cognitivo, como lo reportado por Lera-Miguel et al.⁵⁰ sobre la asociación del litio con un peor rendimiento cognitivo, dicho hallazgo no es constante. Por ejemplo, Daglas et al.⁴⁸ evaluaron la quetiapina y el litio sin encontrar dicha asociación en pacientes también jóvenes. Sin embargo, tras 6 años de seguimiento, 1 estudio en una cohorte de 28 pacientes con TAB y 26 controles sanos encontró asociación del tratamiento con litio con un peor desempeño cognitivo en los dominios de inhibición de impulsos, velocidad de procesamiento y memoria verbal, estables en el tiempo y asociados con una peor funcionalidad psicosocial medida mediante el FAST⁵², de manera similar a lo reportado por el grupo de Gildengers en 2013⁴⁴.

Un trabajo exploró la cognición de 65 pacientes mayores de 60 años y 42 controles sanos, pero tuvo pérdidas en el seguimiento que posiblemente llevaran a sesgo, porque el CI promedio de la cohorte original fue menor que el de la utilizada (106,97 frente a 119,1). Los resultados mostraron nuevamente un peor desempeño cognitivo general de los pacientes con TAB, sin cambios significativos en el tiempo ni asociación con variables clínicas⁵³.

Ser ha intentado establecer la asociación entre factores clínicos del TAB y el desempeño cognitivo. Un estudio evaluó a 51 pacientes con TAB y 39 controles sanos, con un seguimiento clínico promedio de 73,21 meses y 2 momentos de evaluación neuropsicológica tomando en cuenta 3 variables de evolución clínica: número de crisis, tiempo que el paciente había pasado enfermo e inestabilidad emocional, además de un registro detallado del tratamiento. Los pacientes con TAB tuvieron déficit en atención, memoria verbal y función ejecutiva, sin empeoramiento en el tiempo y sin asociación con variables clínicas, excepto por una correlación estadísticamente poco significativa entre memoria verbal y número de episodios maníacos e hipomaniacos⁵⁴. Algo muy similar a lo encontrado en un trabajo que comparó a 50 pacientes en remisión con TAB, 50 con esquizofrenia y 51 controles sanos: deterioro predominante de la atención y la memoria de trabajo en los pacientes con esquizofrenia y TAB con antecedente de psicosis, sin cambios significativos en un

seguimiento de 5 años y sin asociación con la funcionalidad psicosocial⁵⁵.

Déficits cognitivos generales en el TAB, su asociación con la funcionalidad y comparación con otros trastornos

Algunos estudios en pacientes con TAB han evaluado la asociación de quejas cognitivas y su asociación con la funcionalidad, con hallazgos contradictorios. Un estudio describió una asociación significativa entre el déficit cognitivo percibido y la baja motivación para trabajar⁵⁶, mientras que otro reportó asociación entre las quejas cognitivas subjetivas medidas mediante el *Massachusetts General Hospital Cognitive and Physical Functioning Questionnaire* (CPFQ) y el déficit funcional medido con la *Work and Social Adjustment Scale* (WSAS), con una aparente mediación de los síntomas depresivos; no encontraron asociación del déficit funcional con el cognitivo documentado a través de pruebas neuropsicológicas⁵⁷. En otro trabajo se exploraron las quejas cognitivas subjetivas de pacientes con TAB, medidas mediante el cuestionario *Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment* (COBRA) y el déficit cognitivo cuantificado mediante el instrumento de criba cognitiva objetivo *Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry* (SCIP-D); al comparar con el déficit funcional medido mediante la *Performance-Based Assessment of Motor and Process Skills* (AMPS), hallaron una asociación débil pero constante entre el déficit en velocidad de procesamiento objetivo y la funcionalidad cotidiana, pero no hubo relación de dicha funcionalidad con las quejas cognitivas subjetivas⁵⁸. Ello respalda el concepto que menciona los problemas que tiene la valoración cognitiva mediante reporte subjetivo de los pacientes con TAB, ya que puede haber sobrestimación o subestimación de supuestos déficits con una mediación de los síntomas anímicos^{7,59}.

Algunos trabajos que han explorado el déficit cognitivo medido mediante pruebas neuropsicológicas en TAB han reportado la asociación entre el déficit funcional y el rendimiento neuropsicológico disminuido en el área de memoria, especialmente la verbal, como uno que midió el desempeño funcional mediante la *Functioning Assessment Short Test* (FAST)⁶⁰ y otro que utilizó la *Multidimensional Scale of Independent Functioning* (MSIF)⁶¹. Un estudio que exploró la funcionalidad de manera diferenciada utilizando un instrumento que evalúa la funcionalidad global (escala de 8 puntos de Levenstein) y otro que evalúa el funcionamiento laboral y social (escalas de Strauss y Carpenter) encontraron que un rendimiento bajo en memoria se asocia con un peores desempeños funcionales general, social y laboral, con un predominio de la influencia de la memoria de trabajo en el funcionamiento social y de la memoria verbal en la funcionalidad laboral⁶².

La evidencia reportada confirma el papel central de la memoria como dominio cognitivo en cuanto a su influencia en la funcionalidad, aunque se han comunicado otros dominios cognitivos, como en un estudio de cohortes prospectivas de 2 años que comparó el rendimiento neuropsicológico entre pacientes mayores de 50 años con TAB (n=47) y controles sanos (n=22), y encontró en la cohorte de TAB un menor

rendimiento en la neurocognición global, los dominios de memoria, velocidad de procesamiento y función ejecutiva, sin evidencia de neuroprogresión, y una asociación entre la funcionalidad medida por la *Performance Assessment of Self-Care Skills* (PASS) y el rendimiento neurocognitivo global, pero de forma más marcada con los dominios de función ejecutiva y velocidad de procesamiento⁴⁴. Otro trabajo encontró asociación entre el TAB, el bajo CI, el déficit ejecutivo y de memoria y las carencias de teoría de la mente medida a través de la *Cambridge Mindreading Face-Voice-Battery* (CAM) para descodificación y dificultades para tareas de mayor validez ecológica en participantes menores a 45 años⁶³. Incluso se ha reportado relación de una escasa funcionalidad medida por la *Schedule for Assessment of Psychiatric Disability* (SAPD), con déficits de memoria verbal, función ejecutiva y signos neurológicos blandos de desinhibición frontal⁶⁴. También se ha explorado la asociación del rendimiento cognitivo, la introspección y la adherencia al tratamiento en pacientes con TAB, buscando otra posible explicación al mal pronóstico de las personas que sufren el trastorno, y hay evidencia de dicha asociación, especialmente entre la disfunción ejecutiva y la conciencia de enfermedad como componente del *insight*⁶⁵⁻⁶⁷.

No se debe ignorar que también existe evidencia contradictoria sobre la asociación entre el déficit cognitivo y la funcionalidad en pacientes con TAB. Por ejemplo, un estudio no encontró asociación entre el bajo rendimiento cognitivo y la funcionalidad cuantificada con la *World Health Organization Disability Assessment Schedule* (WHODAS 2.0) tras comparar a pacientes con TAB y controles sanos, a pesar de que sí halló un déficit significativo en cognición global, atención, memoria verbal y velocidad de procesamiento en los primeros. Sin embargo, en ese trabajo, los pacientes con déficit cognitivo social y pobre teoría de la mente, medidos con el *Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test* (MSCEIT) y el *Reading the Mind in the Eyes Test* (RMET), parecían compensar esos problemas mediante su reserva cognitiva global⁶⁸, lo cual se ha repetido en otro estudio similar⁶⁹. Asimismo se han reportado deficiencias en la cognición social de pacientes con TAB comparados con controles sanos mediante otros instrumentos, como la *miniPONS*, sin evidencia clara de repercusión funcional⁷⁰. Por otro lado, al contrario que lo publicado por Yen et al. en 2008, un estudio revisado no encontró dicha correlación al analizar el déficit neuropsicológico y la adherencia medida mediante el *Medication Adherence Rating Scale* (MARS)⁷¹. Además, parece ser que los déficits cognitivos no se asocian con malas estrategias de afrontamiento; un trabajo que lo evaluó a través de la *Utrechtse Coping Lijst* (UCL) no encontró asociación con las quejas cognitivas subjetivas y el déficit objetivo medido neuropsicológicamente⁷². Esta evidencia contradictoria habla de la amplia variabilidad fenotípica y fenoménica en este campo de investigación, además del concepto de heterogeneidad cognitiva, según el cual hasta el 40% de los pacientes con TAB tienen un rendimiento cognitivo normal, sin perder de vista que existen muchos criterios para calificar la discapacidad cognitiva correlacionada con la funcionalidad medida por instrumentos; en este sentido, un estudio reciente exploró las propiedades de diferentes criterios definitorios de discapacidad cognitiva y halló que los parámetros de la *Global Deficit Score* (GDS) tiene mejores cualidades psicométricas, incluidas concurrencia y convergencia³⁰.

Comparación de aspectos neuropsicológicos del TAB y otros trastornos

Se han explorado diferencias neuropsicológicas entre pacientes con TAB I y TAB II, y se ha encontrado un desempeño moderadamente menor en la neurocognición general y los dominios de memoria de trabajo, memoria verbal, atención mantenida y función ejecutiva en los pacientes con TAB I comparados con controles sanos, mientras que los pacientes con TAB II tuvieron un rendimiento intermedio entre los otros 2 grupos, con una función ejecutiva conservada respecto a los que tienen TAB I⁷³. Un metanálisis reportó un mejor desempeño en el área de memoria verbal en los pacientes con TAB II que en aquellos con TAB I, con un tamaño de efecto moderado, mientras que el efecto fue menor en los dominios de memoria visual y fluencia verbal⁷⁴, hallazgos muy similares a los de un trabajo de previo de corte transversal⁷⁵.

Al comparar a pacientes con TAB y con esquizofrenia, se ha encontrado que los primeros presentan menos déficit cognitivo y funcional, con afección específica de la memoria, la función ejecutiva, la atención y la velocidad de procesamiento; es de resaltar que los pacientes con TAB y antecedente de psicosis presentan unos déficits cognitivos más graves, que se acercan un poco más al perfil neuropsicológico de los esquizofrénicos, aunque no parece que el deterioro progrese^{17,23}. De los anteriores estudios, uno encontró que ambos tipos de pacientes presentan déficits en funcionalidad medida mediante la *UCSD Performance-Based Skills Assessment-Brief Version* (UPSA-B), en el funcionamiento en el mundo real evaluado por la *Specific Level of Functioning Scale* (SLOF) y en competencias sociales examinadas con la *Social Skills Performance Assessment* (SSPA), con un peor desempeño de los pacientes esquizofrénicos, pero con el antecedente de psicosis asociado también con un peor rendimiento de los pacientes con TAB. Lamentablemente no se analizó la correlación con el rendimiento cognitivo en este estudio²³. Otro estudio buscó marcadores cognitivos que diferencien el TAB de los trastornos psicóticos tomados como un espectro, y encontró diferencias en la velocidad psicomotriz, la cual estaría más afectada en los pacientes con esquizofrenia, seguida por los afectados por TEA y finalmente por los pacientes con TAB, al tiempo que los últimos presentan un mejor desempeño en los dominios de atención, función ejecutiva y velocidad de procesamiento⁷⁶. Otros estudios han tenido los mismos hallazgos en los dominios de velocidad de procesamiento y función ejecutiva^{77,78}, además de que reportan un mayor deterioro de la memoria verbal de los pacientes con esquizofrenia y TEA subtipo depresivo al compararlos con sujetos con TAB, mientras que estos últimos tenían una cognición social muy superior a la de los participantes aquejados por trastornos psicóticos⁷⁷. De manera más descriptiva, un estudio quiso profundizar entre los aspectos de la función ejecutiva que podrían diferenciar a los pacientes con trastornos psicóticos primarios y el TAB con/sin antecedente de psicosis; hallaron que, además de estar más afectados en dicha área cognitiva, los pacientes con esquizofrenia y TEA tuvieron una tasa mucho mayor de errores perseverativos en el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST); también reportaron que los pacientes podían agruparse según su perfil de rendimiento en el *Trail Making Test* (TMT), quedando

de un lado los pacientes con trastornos psicóticos y de otro aquellos con TAB⁷⁹; aquí es importante mencionar que estudios previos ya habían mostrado la relación entre errores perseverativos en el WCST y escasa funcionalidad psicosocial en pacientes con enfermedad mental grave⁸⁰.

Comparado con la depresión, el TAB presenta mayor deterioro cognitivo en las áreas de memoria tardía, función ejecutiva, lenguaje y habilidades visuomotoras, con un peor rendimiento laboral evidenciado por reportes que marcan que los pacientes con TAB incumplen sus funciones laborales hasta el 30% del tiempo, comparado con el 21% de los pacientes con trastorno depresivo unipolar⁷. Un estudio examinó los perfiles neuropsicológicos de pacientes con TAB II y depresión unipolar, ambos en fase depresiva, y los pacientes con trastorno depresivo unipolar presentaban rigidez cognitiva y velocidad de procesamiento afectada, mientras que los pacientes con TAB II tenían un perfil cognitivo relativamente intacto, excepto aquellos con evolución crónica, que tenían la memoria verbal afectada⁸¹. Contrastando con lo anterior, un estudio chino reportó déficit leve a moderado en diversos dominios cognitivos en pacientes con TAB II y trastorno depresivo en episodio depresivo, sin que hubiera diferencias significativas entre ambos grupos⁸². También se ha visto que el TAB y el trastorno límite de personalidad comparten déficits ejecutivos, pero más marcados en el primero⁸³; aunque dicho déficit ejecutivo es menos grave en pacientes con TAB que en otros con condiciones como demencia frontotemporal, con la cual se ha comparado nosológicamente⁸⁴.

Recomendación al lector

Para terminar, se recomienda al lector interesado en profundizar en el estudio de la neurocognición de los pacientes con TAB remitirse a Burdick et al.⁸⁵ y Miskowiak et al.⁸⁶ para conocer sobre aspectos metodológicos de investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Merikangas KR, Jin R, He J, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the World Mental Health Survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;68:241-51.
- 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;148:161-9.
- Merikangas KR, Rihmer Z. *Mood Disorders?: Epidemiology En: Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 10.a ed. 2013:1614-9.
- Encuesta Nacional de Salud Mental. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. 2015. Tomo I. 384 p.
- 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;18:440-50.
- Monsalve M, Hincapie-García J, Salazar-Ospina A, Amariles P. Identification and characterization of the cost related to the patient care with bipolar I disorder receiving pharmaceutical care. *Vitae*. 2015:22.
- Yildiz A, Ruiz P, Nemeroff P. *The bipolar book*. New York: Oxford University Press; 2015.
- Daglas R, Yücel M, Cotton S, Allott K, Hetrick S, Berk M. Cognitive impairment in first-episode mania: a systematic review of the evidence in the acute and remission phases of the illness. *Int J Bipolar Disord*. 2015;3:9.
- Peckham AD, Johnson SL, Swerdlow BA. Working memory interacts with emotion regulation to predict symptoms of mania. *Psychiatry Res*. 2019;281:112551.
- Basso MR, Lowery N, Ghormley C, Ward T, Purdie R, Neel J, et al. Neuropsychological impairment and psychosis in mania. *J Clin Exper Neuropsychol*. 2009;31:523-32.
- Okawa G, Duarte G, Castanho C, Lafer B. Cognitive impairments and predominant polarity in bipolar disorder: a cross-sectional study. *Int J Bipolar Disord*. 2017;5:15.
- Keefe RSE, Fox KH, Davis VG, Kennel C, Walker TM, Burdick KE, et al. The Brief Assessment of Cognition in Affective Disorders (BAC-A): Performance of patients with bipolar depression and healthy controls. *J Affect Disord*. 2014;166:86-92.
- Kessler U, Schoeyen HK, Andreassen OA, Eide GE, Hammar Å, Malt UF, et al. Neurocognitive profiles in treatment-resistant bipolar I and bipolar II disorder depression. *BMC Psychiatry*. 2013:13.
- Van der Werf-Elderling MJ, Burger H, Holthausen EAE, Aleman A, Nolen WA. Cognitive functioning in patients with bipolar disorder: association with depressive symptoms and alcohol use. *PLoS ONE*. 2010;5:e13032.
- Lima F, Rabelo-da-ponte FD, Bücken J, Czepielewska L, Hasse-Sousa M, Telesca R, et al. Identifying cognitive subgroups in bipolar disorder?: A cluster analysis. *J Affect Disord*. 2019;246:252-61.
- 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*. 2015;230:65-9.
- Bora E. Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2018;229:125-34.
- Bora E, Hidiroğlu C, Özerdem A, Kaçard ÖF, Sarısoyd G, Arslan FC, et al. Executive dysfunction and cognitive subgroups in a large sample of euthymic patients with bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26:1338-47.
- 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*. 2011;130:180-91.
- Okasha TA, El Sheikh MM, El Missiry AA, El Missiry MA, El Serafi D, El Kholy 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.
- 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;12:557-67.
- Molina M, Palacio JD, Vargas C, Díaz-Zuluaga AM, Agudelo 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;45:230-7.
- 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.
24. 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;47:1-7.
 25. 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;28:142-8.
 26. 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;105:291-5.
 27. 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.
 28. Schouws S, Stek M, Comijs H, Dols A, Beekman A. Cognitive decline in elderly bipolar disorder patients?: a follow-up study. *Bipolar Disord.* 2012;14:1-7.
 29. Bradley AJ, Anderson KN, Gallagher P. The association between sleep and cognitive abnormalities in bipolar disorder. *Psychol Med.* 2019;1-8.
 30. Roux P, Etain B, Cannavo AS, Aubin V, Aouizerate B, Azorin JM, et al. Prevalence and determinants of cognitive impairment in the euthymic phase of bipolar disorders: results from the FACE-BD cohort. *Psychol Med.* 2018;1-9.
 31. Daban C, Martínez-Arán A, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, Benabarre A, et al. Cognitive functioning in bipolar patients receiving lamotrigine: Preliminary results. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26:178-81.
 32. Guimarães I, Almeida R, Pessoa N, Carvalho G, Chiaccjo FM, Bauer IE, et al. Predictors of cognitive performance in bipolar disorder?: The role of educational degree and inflammatory markers. *J Psychiatr Res.* 2018;106:31-7.
 33. Iviigüélez-pan M, Pousa E, Cobo J, Duño R. Cognitive executive performance influences functional outcome in euthymic type I bipolar disorder outpatients. *Psicothema.* 2014;26:166-73.
 34. Tournikioti K, Ferentinos P, Michopoulos I, Dikeos D, Soldatos CR, Douzenis A. Sex-related variation of neurocognitive functioning in bipolar disorder: Focus on visual memory and associative learning. *Psychiatry Res.* 2018;267:499-505.
 35. Varo C, Jiménez E, Solé B, Bonnín CM, Torrent C, Lahera G, et al. Social cognition in bipolar disorder: The role of sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables in emotional intelligence. *Acta Psychiatr Scand.* 2019;139:369-80.
 36. Anaya C, Torrent C, Caballero FF, Vieta E, Bonnín CM, Ayuso-Mateos JL, et al. Cognitive reserve in bipolar disorder: Relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2016;133:386-98.
 37. Tatay-Manteiga A, Cauli O, Tabarés-Seisdedos R, Michalak EE, Kapczinski F, Balanzá-Martinez V. Subjective neurocognition and quality of life in patients with bipolar disorder and siblings. *J Affect Disord.* 2019;245:283-8.
 38. Szmulewicz AG, Valerio MP, Lomastro J, Smithe JM, Chiapped V, Martino DJ, et al. Neurocognitive functioning in first-episode Bipolar Disorder: Relationship with functional status. *J Affect Disord.* 2018;228:97-100.
 39. 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.* 2016;238:129-36.
 40. Trivedi JK, Dhyani M, Sharma S, Sinha PK. Cognitive functions in euthymic state of bipolar disorder?: An Indian study. *Cogn Neuropsychiatry.* 2008;13:135-47.
 41. 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.* 2011. Disponible en: <http://www.acnweb.org/acta/acta-2011.27.84-96.pdf>.
 42. 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 Suppl I:98.
 43. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2002;180.
 44. Gildengers A, Chisholm D, Butters M, Anderson SJ, 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;43:801-11.
 45. 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;16:722-31.
 46. Sánchez-Morla EM, López-Villarreal A, Jiménez-López E, Aparicio AI, Martínez-Vizcaíno V, Rodríguez-Jimenez R, et al. Impact of number of episodes on neurocognitive trajectory in bipolar disorder patients: a 5-year follow-up study. *Psychol Med.* 2018;1-9.
 47. 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.* 2011;210:842-9.
 48. Daglas R, Allott K, Yücel M. The trajectory of cognitive functioning following first episode mania: A 12-month follow-up study. *Aus N Z J Psychiatry.* 2016;50:1186-97.
 49. 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.
 50. 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.
 51. Gruber S, Rosso I, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological Performance Predicts Clinical Recovery in Bipolar Patients. *J Affect Disord.* 2008;105:253-60.
 52. 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;43:1187-96.
 53. Schouws SNTM, Stek ML, Comijs HC, Beekman ATF. Risk factors for cognitive impairment in elderly bipolar patients. *J Affect Disord.* 2010;125:330-5.
 54. Martino DJ, Igoa A, Marengo E, Scápola M, Strejilevich SA. Longitudinal relationship between clinical course and neurocognitive impairments in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2018;225:250-5.
 55. Jiménez-López E, Sánchez-Morla EM, López-Villarreal A, Rodríguez-Jimenez R, Luis J. Neurocognition and functional outcome in patients with psychotic, non-psychotic bipolar I disorder, and schizophrenia. A five-year. *Eur Psychiatry.* 2019;56:60-8.
 56. 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.
 57. Demant KM, Vinberg M, Kessing LV, Miskowiak KW. Assessment of subjective and objective cognitive function in bipolar disorder: Correlations, predictors and the relation to psychosocial function. *Psychiatry Res.* 2015;229:565-71.
 58. 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.* 2017;249:268-74.

59. Lin X, Lu D, Huang Z, Chen W, Luo X, Zhu Y. The associations between subjective and objective cognitive functioning across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in Chinese bipolar patients. *J Affect Disord.* 2019;249:73–81.
60. 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;211:381–7.
61. 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;41:971–82.
62. 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;122:499–506.
63. Feyerabend J, Lüttke S, Grosse-Wentrup F, Wolter S, Hautzinger M, Wolkenstein L. Theory of mind in remitted bipolar disorder: Younger patients struggle in tasks of higher ecological validity. *J Affect Disord.* 2018;231:32–40.
64. Goswami U, Sharma A, Khastagir 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.
65. Yen CF, Cheng CP, Ko CH, Yen JY, Huang CF, Chen CS. Relationship between insight and neurocognition in patients with bipolar I disorder in remission. *Comprehensive Psychiatry.* 2008;49:335–9.
66. Dias VV, Brissos S, Carita AI. Clinical and neurocognitive correlates of insight in patients with bipolar I disorder in remission. *Acta Psychiatr Scand.* 2008;117:28–34.
67. Camelo E, Mograbi DC, de Assis R, Santana CMT, Ferreira RL, Cardoso de Oliveira A, et al. Clinical cognitive correlates of insight in bipolar disorder. *Psychiatr Q.* 2019;90:385–94.
68. Ospina LH, Nitzburg GC, Shanahan M, Perez-Rodriguez MM, Larsen, Latifoglu A, et al. Social cognition moderates the relationship between neurocognition and community functioning in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2018;235:7–14.
69. Szmulewicz AG, Martino DJ, Lomastro MJ, Valerio MP, Igoa A. Social cognition in first episode bipolar disorder patients. *Psychiatry Res.* 2019;272:551–4.
70. Espinós U, Fernández-Abascal EG, Ovejero M. Theory of mind in remitted bipolar disorder: Interpersonal accuracy in recognition of dynamic nonverbal signals. *PLoS ONE.* 2019;14:1–15.
71. Corréard N, Consoloni J-L, Raust A, Etain B, Guillot R, Job S, et al. Neuropsychological functioning, age, and medication adherence in bipolar disorder. *PLoS ONE.* 2017;12.
72. Paans NPG, Dols A, Comijs HC, Stek ML, Schouws SNTM. Associations between cognitive functioning, mood symptoms and coping styles in older age bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2018;235:357–61.
73. Okasha T, Elmissiry M, Sabry W, Elghamry R, Elmissiry A, Ghazi K, et al. Are there differences in pattern and magnitude of cognitive deficits between euthymic patients with bipolar I and bipolar II disorder? *Mid East Curr Psychiatry.* 2016;23:10–9.
74. Bora E, Yücel M, Pantelis C, Berk M. Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2011;123:165–74.
75. Dittmann S, Hennig-Fast K, Gerber S, Seemüller F, Riedel M, Severus WE, et al. Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients. *Bipolar Disord.* 2008;10:877–87.
76. Chen CK, Lee CY, Lee Y, Chi-Fac H, Yu-Chic H, Sheng-Yu L, et al. Could schizoaffective disorder, schizophrenia and bipolar I disorder be distinguishable using cognitive profiles? *Psychiatry Res.* 2018;266:79–84.
77. Lynham AJ, Hubbard L, Tansey KE, Hamshere ML, Legge SE, Owen MJ, et al. Examining cognition across the bipolar/schizophrenia diagnostic spectrum. *J Psychiatr Neurosci.* 2018;43:245–53.
78. Menkes MW, Armstrong K, Urbano J, Heckers S, Woodward ND. Neuropsychological functioning in early and chronic stages of schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *Schizophr Res.* 2019;206:413–9.
79. Szoke A, Meary A, Trandafir A, Bellivier F, Roy I, Schurhoff F, et al. Executive deficits in psychotic and bipolar disorders - Implications for our understanding of schizoaffective disorder. *Eur Psychiatry.* 2008;23:20–5.
80. Martínez-Arán A, Penadés R, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, et al. Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychother Psychosom.* 2002;71:39–46.
81. Mak ADP, Lau DTY, Chan AKW, So SHW, Leung O, Wong SLY, et al. Cognitive impairment in treatment-naïve bipolar II and unipolar depression. *Scient Rep.* 2018;8:1–8.
82. Liu T, Zhong S, Wang B, Liao X, Lai S, Jia Y. Similar profiles of cognitive domain deficits between medication-naïve patients with bipolar II depression and those with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2019;243:55–61.
83. Gvirts HZ, Braw Y, Harari H, Lozin M, Bloch Y, Fefer K, et al. Executive dysfunction in bipolar disorder and borderline personality disorder. *Eur Psychiatry.* 2015;30:959–64.
84. Cruz-Sanabria F, Pardo-Turriago R, Matallana-Eslava D. Deterioro cognoscitivo en trastorno afectivo bipolar de larga evolución y demencia frontotemporal variante conductual. *Acta Neurol Colomb.* 2017;33:242–50.
85. Burdick KE, Ketter TA, Goldberg JF, Calabrese JR. Assessing cognitive function in bipolar disorder: challenges and recommendations for clinical trial design. *J Clin Psychiatry.* 2015;76.
86. Miskowiak KW, Burdick KE, Martínez-Arán A, Bonnin CM, Bowie CR, Carvalho AF, et al. Methodological recommendations for cognition trials in bipolar disorder by the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force. *Bipolar Disord.* 2017;19:614–26.