

Disfunción cognitiva en el Trastorno Bipolar: mas allá del síntoma psiquiátrico

Pablo M. Bagnati

Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires

Resumen

Actualmente se afirma que al menos un subgrupo de pacientes con Trastorno Bipolar sufre un deterioro cognitivo persistente, que parece ser independiente de las fases activas de la enfermedad. En este artículo se pone énfasis en la importancia de detectar el status cognitivo del paciente bipolar y su seguimiento en la evolución a lo largo de la vida, atento a los reportes que valoran los cambios cognitivos conforme a la repercusión en el nivel funcional del paciente, otrora focalizados en los síntomas psiquiátricos casi en exclusividad. Se plantea un circuito neural complejo que involucra el lóbulo frontal, estructuras temporales y ganglios subcorticales, vinculado con el deterioro cognitivo. El hallazgo frecuente de hiperintensidades en RNM de estos pacientes se asocia como un mecanismo lesional posible subyacente.

Palabras clave: Trastorno bipolar, deterioro cognitivo, circuito neural, hiperintensidades RNM.

Abstract

There is growing evidence that at least a subgroup of patients with bipolar disorder suffer from a persistent cognitive impairment, which may be independent of the active phases of the illness. This article highlights on the importance of studying the cognitive status and its long-term follow-up, given the impact of cognition at the patient's functional level. A complex neural circuit, involving the frontal lobe, temporal structures and basal ganglia, associated to cognitive impairment is postulated. The frequent finding of MRI hyperintensities in this patients could be interpreted as an underlying lesional mechanism.

Key words: Bipolar disorder, cognitive impairment, neural circuit, MRI hyperintensities.

Correspondencia para el autor: bpablo@infovia.com.ar

1. Introducción

En los últimos años se ha suscitado un creciente interés por el *Trastorno Bipolar*. Esto ha resultado, en gran parte, por el conocimiento de que dicho trastorno es más frecuente de lo que se pensaba (mayor al 5% en la población general a lo largo de la vida) y a que los tratamientos clásicos (litio, carbamazepina) no han dado respuesta satisfactoria a un número considerable de pacientes. El usual inicio temprano de la enfermedad, las recurrencias que alteran el nivel funcional del individuo a través de su vida, la sombra del suicidio (15% de los pacientes) y las variadas formas clínicas de presentación, han contribuido a que, dentro de los Trastornos Afectivos, se vigoricen los esfuerzos clínicos y terapéuticos en los desórdenes bipolares, por años casi exclusivamente focalizados en la Depresión (Vieta, 2001).

Una de las más clásicas disquisiciones semiológicas dentro de las enfermedades psiquiátricas, que arrojara luz en el oscuro camino de la locura en el principio de siglo, fue enunciada por el brillante psiquiatra alemán Emil Kraepelin, cuando remarcó como principal diferencia entre la esquizofrenia y la enfermedad maniaco-depresiva, que la primera implicaba un deterioro cognitivo, que estaba ausente en esta última (Kraepelin, 1905, 1913). Durante años, esto sirvió como una de las distinciones más corrientes para considerar, una y otra vez, que un paciente bipolar tenía un pronóstico distinto a largo plazo, esto es, más favorable. Pero hoy, diferentes estudios han comprobado que *al menos un subgrupo de entre el 5% y el 35% de estos pacientes presenta alteraciones cognitivas, que pueden ser independientes de las fases sintomáticas* (Gitlin, Swenndensen, Heller, 1995; Van Gorp et al., 1998; Ferrier, Stanton, Kelly y Scott, 1999; Bearden, Hoffman y Cannon, 2001).

Los estudios sobre alteraciones cognitivas en pacientes bipolares son escasos aún, sobre todo si los comparamos con la robusta evidencia recogida a través de los últimos veinte años en la esquizofrenia. Estos estudios presentan, además, algunas limitaciones metodológicas (Cuadro 1), sin embargo, a la par de las evidencias demostradas en las neuroimágenes (estáticas y funcionales) y del creciente número de publicaciones contemplando los aspectos cognitivos de esta enfermedad, el diseño de los trabajos va ajustándose más a lo esperado.

Cuadro1. Problemas metodológicos de los estudios sobre alteraciones cognitivas en desórdenes bipolares

1. **Muestras pequeñas o heterogéneas.**
2. **No se especifica el estado clínico del paciente o los criterios de remisión establecidos.**
3. **Estudios transversales.**
4. **Heterogeneidad de diseños e instrumentos que dificulta la comparación de resultados entre estudios.**
5. **Resultados no significativos**

(Vieta E., 2001, modificado)

Es probable que entre la fascinación por la locura y la seducción por la genialidad, apareciendo estas por “espasmos” en el curso longitudinal de muchos de los afectados por esta enfermedad, no nos hayamos detenido lo suficiente en los aspectos cognitivos de la misma. Hoy, la asociación habitual “síntomas clínicos-rendimiento funcional” que guiara la evolución de los pacientes bipolares clásicamente, no parece tan consistente, y puede haber sido sobreestimada, a la vez que la presencia de déficits cognitivos puede estar más relacionada con el nivel funcional del sujeto. Es decir, quizá *las disfunciones cognitivas* se constituyan en el presente y en el futuro inmediato como *mejores predictores* del nivel de ajuste social, laboral y familiar, que la presencia de síntomas clínicos de cualquiera de las fases de la enfermedad (Jaeger y Berns, 1999). Esto es muy importante teniendo en cuenta que, por ejemplo, una mujer afectada por un trastorno bipolar a la edad de 25 años tiene una reducción en su expectativa de vida de 9 (nueve) años, pero se estima de 12 a 14 años de pérdida de vida profesional y familiar normal (Walden y Grunze, 2000).

2. Perfil de déficit ¿subcortical?

En las demencias, la descripción de un perfil de compromiso cortical versus subcortical ha contribuido claramente a diferenciar entre demencias como la Enfermedad de Alzheimer (patrón cortical) y patologías que involucran estructuras como los ganglios basales (por ejemplo, EPI, Huntington). Actualmente, más débiles las evidencias de disfunción del hemisferio cerebral derecho en los desórdenes bipolares (Kluger y Goldberg, 1990; Bilder, 2001), diversos estudios han involucrado a estructuras subcorticales como las principales responsables de las alteraciones cognitivas en el trastorno bipolar (Massman et al., 1992; Guze y Gitlin, 1994; Wolfe et al., 1987). En el estudio de Massman, cerca del 35% de los pacientes evidenciaron severo deterioro en el recuerdo espontáneo, pero menor déficit en el reconocimiento. En el trabajo de Wolfe, los pacientes bipolares mostraron un patrón subcortical de deterioro, similar a los pacientes con Enfermedad de Huntington, aunque más leve. Esto, sumado a los estudios de síndromes depresivos secundarios, así como a los hallazgos en estudios de neuroimágenes estructurales y funcionales (Soares y Mann, 1997), llevaron a pensar que, en forma semejante a la Enfermedad de Huntington, los ganglios basales podrían estar involucrados en el deterioro cognitivo hallado en los pacientes bipolares. Sin embargo, hay puntos controversiales y otros estudios, que hacen pensar que *el perfil neuropsicológico de los desórdenes bipolares no se limita a las estructuras basales*. Pacientes bipolares presentaron alteraciones en pruebas de memoria declarativa (CVLT) con normalidad en las tareas de memoria procedural (Van Gorp y cols., 1999).

Bilder (2001) remarca los siguientes hechos: a) menos de un 35% de los pacientes responden a ese perfil subcortical, b) los síntomas hallados son más leves que los de la Enfermedad de Huntington, c) no comparten, prácticamente, otros síntomas que están presentes en enfermedades de los ganglios basales y d) las mayores evidencias de que los ganglios basales están involucrados en los desórdenes bipolares provienen de estudios de imágenes funcionales donde los núcleos subcorticales se ven comprometidos *como parte de un complejo de redes neurales*.

El complejo hipocampo-amigdalino, el córtex prefrontal, el tálamo mediodorsal, el pallidum ventral (paleostriatum) y el striatum (neostriatum) han sido descriptos como un circuito neuronal que juega un rol crucial en la regulación del afecto (Walden y Grunze, 2000). El complejo hipocampo-amigdalino modula la actividad del cortex prefrontal y de los núcleos subtalámicos, y a su vez recibe una vigorosa conexión - *feedback* - desde el córtex prefrontal. En estudios recientes se ha postulado la existencia de disfuncionalidad de las vías frontosubcorticales de los pacientes bipolares (Soares y Mann, 1997). El trabajo de Sax et al. (1998) que comparó pacientes bipolares en fase maníaca versus controles, con test de performance continua (TPC) correlacionando con Resonancia Nuclear Magnética (RNM), demostró alteraciones en los bipolares con respecto a los controles, con menor volumen cortical prefrontal en las RNM de los pacientes bipolares. Las puntuaciones en el test de performance continua correlacionaron sensiblemente con el volumen prefrontal y con el hipocampal. Estos hallazgos abonan la relación existente entre la disfunción de los circuitos fronto-subcorticales y las dificultades atencionales que presentan los pacientes maníacos.

A pesar de los problemas metodológicos mencionados más arriba, los estudios de memoria en pacientes bipolares han mostrado déficits principalmente en memoria episódica. Si bien el rendimiento mejora en actividades de reconocimiento, en los desórdenes bipolares - a diferencia de lo usual en depresiones unipolares - se ha observado también compromiso en la memoria de reconocimiento (Gourovitch et al., 1999). Los pacientes bipolares del estudio mencionado de Van Gorp y cols. aprendían y recordaban menos palabras que los controles. También se ha observado déficit en memoria visual (Ferrier et al., 1999). En los desórdenes bipolares se hallan, con frecuencia, problemas en la planificación y organización de estrategias adecuadas para recuperar la información, así como en el mantenimiento de las mismas, necesarias para el adecuado funcionamiento de la memoria episódica (Martínez Arán, Goodwin y Vieta, 2001). Los déficits ejecutivos se ponen de manifiesto en tests como el Wisconsin Card Sorting Test (WCST) en relación con el número de categorías completadas y los errores perseverativos. Respecto de lo mencionado, en cuanto a la importancia de los déficits cognitivos de los pacientes bipolares en su nivel funcional habitual, Martínez Arán et al. (2001) en un estudio reciente demostraron que más del 60% de los pacientes bipolares eutímicos que obtuvieron un mal rendimiento en el WCST (más de 24 errores perseverativos), también mostraban un ajuste laboral deficitario.

3. Neuroimágenes en pacientes bipolares: hiperintensidades en la sustancia blanca

La Resonancia Nuclear magnética permite detectar anomalías en el tejido cerebral, en forma de señales de mayor intensidad (*hiperintensidades*) (T2), que reflejan un cambio en el contenido acuoso del cerebro. Estas lesiones, a menudo denominadas *leukoaraiosis*, han sido vinculadas con factores de riesgo vascular (hipertensión arterial, dislipemias, edad, *depresión*) y pueden indicar un proceso isquémico subyacente. En los últimos años, numerosas investigaciones han hallado un aumento en la incidencia de las hiperintensidades subcorticales de la sustancia blanca en pacientes bipolares, comparados

con sujetos controles de la misma edad. Los lugares más comunes donde se han encontrado son la sustancia blanca periventricular y sustancia gris subcortical (Dupont et al., 1995; Figiel, Krishnan y Rao, 1991 y Swayze, Andreasen y Alliger, 1990). Las hiperintensidades aparecen con frecuencia en jóvenes afectados de desordenes bipolares, y en general no parece que se relacionen con factores de riesgo vascular. Tampoco se las ha vinculado como consecuentes a la exposición prolongada de fármacos (litio, neurolépticos) o electrochoque (TEC). Los estudios que han comparado la presencia de hiperintensidades en esquizofrenia y trastorno bipolar, han encontrado mayor presencia de las mismas en este último (Lewine et al., 1995).

Cuando se hallan hiperintensidades en pacientes con depresión unipolar, es más común en pacientes añosos, en depresiones de comienzo tardío o asociadas a factores de riesgo vascular. Pero esto no es así para el trastorno bipolar, donde pueden hallarse en sujetos más jóvenes. Botteron et al. (1992) describieron la presencia de hiperintensidades en sustancia blanca en un primer episodio de un joven bipolar de sólo 16 años. Hasta aquí, si bien se requieren muchos más estudios que arrojen luz sobre estas lesiones y el significado de su elevado número en pacientes bipolares, las hiperintensidades en T2 de RNM se constituyen hoy en el más fuerte correlato neuropatológico del trastorno bipolar (Bilder, 2001).

¿Qué representan estas señales hiperintensas? ¿Son las causantes del deterioro cognitivo que se encuentra en algunos pacientes bipolares? Se ha relacionado a las hiperintensidades de la sustancia blanca con deterioro cognitivo, especialmente en funciones que requieren procesamiento complejo (Mangone et al., 1990; Junque, Pujol y Vendrell, 1990). Asimismo, se las ha asociado con enlentecimiento cognitivo, alteraciones conductuales y presencia de reflejos primitivos, remedando un síndrome frontal. Esto puede sugerir una suerte de “síndrome de desconexión”, por pérdida de conexiones subcortico-frontales. Se desconoce cuál es la etiología de estas lesiones en pacientes bipolares. Dada la evidencia del consistente hallazgo de estas lesiones en sustancia blanca en pacientes bipolares y el hecho de que las mismas se vinculan con deterioro cognitivo-conductual, se especula que dichas hiperintensidades puedan jugar algún rol en los cambios cognitivos que se encuentran en un subgrupo de pacientes bipolares. La relación entre edad, deterioro cognitivo, fases de la enfermedad, y presencia de las hiperintensidades, conjuntamente con el correlato de los estudios funcionales, será con seguridad lo que en el futuro mediano responda muchos de los interrogantes que hoy tenemos sobre los desórdenes bipolares y deterioro cognitivo.

Sabemos hoy que si bien el trastorno bipolar tiene un mejor pronóstico en cuanto a integridad cognitiva que la esquizofrenia, al menos un subgrupo de pacientes bipolares sufre disfunciones cognitivas que perjudican en forma relevante su nivel funcional. Es de buena práctica incluir una evaluación cognitiva precoz en el work up de un paciente con trastorno bipolar, usualmente estudiados sólo desde la esfera afectivo-conductual. La “oferta” de recursos posibles: neuroimágenes estáticas y funcionales, estudios mejor diseñados y longitudinales, sumados al interés por los aspectos cognitivos de estos pacientes, sin dudas redundarán en un nuevo cuerpo de conocimientos que mejorará nuestro acercamiento clínico y terapéutico hacia los pacientes bipolares.

Referencias bibliográficas

- Altshuler, L.L., Curran, J.G., Hauser, P., Mintz, J., Denicoff, K. y Post, R. (1995). T2 hyperintensities in bipolar disorder : magnetic resonance imaging comparison and literature meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 152 (8), 1139-1144.
- Bearden, C.E., Hoffman, K.M. y Cannon T.D. (2001) The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disorders*, 3, 106-150.
- Bilder, R. (2001). The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review by Bearden, Hoffman and Cannon: a commentary. *Bipolar Disorders*, 3, 151:153.
- Botteron, K.N., Figiel, G.S., Wetzel, M.W., Hudziak, J. y Van Eedewegh, M. (1992). MRI abnormalities in adolescent bipolar affective disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psych*, 31(2), 258-261.
- Dupont, R.M., Jernigan, T.L., Heindel, W., Butters, N., Shafer, K., Wilson, T., Hesselink, J. y Gillin, J.C. (1995). Magnetic Resonance imaging and mood disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 52(9), 747-755.
- Ferrier, I.N., Stanton, B.R., Kelly, T.P., Scott, J. (1999). Neuropsychological function in euthimic patients with bipolar disorders. *B J Psych*, 175, 246-251.
- Figiel, G.S., Krishnan, K.R., Rao, V.P. et al. (1991). Subcortical hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: a comparison of normal and bipolar subjects. *J Neuropsych Clin Neurosc*, 3(1), 18-22.
- Gitlin, M.J., Swendensen, J. y Heller, T.L. (1995). Relapse and impairment in BD. *A J Psych.*, 152, 1635-1640.
- Gourovitch, M.L., Fuller Torrey, E., Gold, J.M., Randolph, C., Weinberger, D.R. y Goldberg, T.E. Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Biolog Psych*, 45, 639:646.
- Guze, B.H. y Gitlin, M. (1994). The neuropathologic basis of major affective disorders: neuroanatomic insights. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 6(2), 114-121
- Jaeger, J. y Berns, S. (1999). Neuropsychological management, treatment and rehabilitation of psychiatric patients. En A. Caley (Ed.) *Assessment of neuropsychological functions in psychiatric disorders*. American Psychiatric Press.
- Junque, C., Pujol, J. y Vendrell, P (1990). Leuko araiosis on MRI and speed of mental processing. *Arch Neurol*, 47(2), 151-156
- Kluger, A. y Goldberg, E. (1990). IQ patterns in affective disorder, lateralized and diffuse brain damage. *J Clin Exp Neuropsychol*, 12 (2): 182-194.
- Kraepelin, E. (1913). *Manic depressive insanity and Paranoia*. Edinburgo: ES Livingstone.

Kraepelin, E. (1905). *Introducción a la Clínica Psiquiátrica: Treinta y dos lecciones (II,III y VIII)*. Madrid: Calleja Fernandez.

Lewine, R.R., Hudgins, P., Brown, F., Caudle, J. y Risch, S.C. (1995) Differences in qualitative brain morphology findings in schizophrenia, major depression, bipolar disorders and normal volunteers. *Schizophr Res*, 15(3), 253-259.

Mangone, C.A., Gorelick, P.B., Hier, D.B. y Ganellen R.J. (1990). MRI in the elderly. *Neurology*, 40 (6), 1011-1012.

Martínez Arán, A., Goodwin, G.M. y Vieta, E. (2001). El mito de la ausencia de disfunciones cognitivas en el TB. En E. Vieta, *Trastornos Bipolares: Avances clínicos y terapéuticos* (pp 51-77). Buenos Aires: Panamericana.

Massman, P.J., Delis, D.C., Butters, N., Dupont, R.M. y Gillin, J.C. (1992) The subcortical disfunction hypothesis of memory deficits in depression: neuropsychological validation in a subgroup of patients. *J Clin Exp Neuropsychol*, 14(5), 687-706.

Sax, K.W., Strakowsky, S.M., Zimmerman, M.E., DelBello, M.P., Keck, P.E. y Hawkins, J.M. (1999). Fronto-subcortical neuroanatomy and the Continuous Performance test in manía. *Am J Psych*, 156, 139-141.

Soares, J.C. y Mann, J.J. (1997). The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatr Rev*, 31(4), 393-432.

Swayze, V.W., Andreasen, N.C. y Alliger, R.J. (1990). Structural brain abnormalities in bipolar affective disorder. Ventricular enlargement and focal signal hyperintensities. *Arch Gen Psychiatry*, 47, 1054-1059.

Van Gorp, W.G., Altshuler, L. et al. (1998). Cognitive impairment in euthymic Bipolar patients with and without prior alcohol dependence: a preliminar study. *Arch Gen Psy*, 55(1), 41-46.

Van Gorp, W.G., Altshuler, L., Theberge, D.C. y Mintz, J. (1999). Declarative and procedural memory in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 46(4), 525-531.

Vieta, E. (2001). *Trastornos Bipolares: Avances Clínicos y terapéuticos*. Buenos Aires: Panamericana.

Walden, J. y Grunze, H. (2000). *Bipolar Affective Disorder: Etiology and treatment*. Alemania: Thieme.

Walden, J. y Grunze, H. (2000). Biological Findings in Bipolar Affective Disorder. En J. Walden y H. Grunze (Eds.), *Bipolar Affective Disorder* (pp. 23-24). Alemania: Thieme.

Wolfe, J., Granholm, E., Butters, N., Saunders, E. y Janowsky, D. (1987). Verbal memory deficits associated with major affective disorders: a comparison of unipolar and bipolar patients. *J Affect Dis*, 13(1), 83-92.