

# Neuroprogresión y cognición en los trastornos bipolares: una revisión sistemática del rendimiento cognitivo en pacientes eutímicos

**María Lolich**

*Licenciada en Psicología. Magíster en Psicología Cognitiva,  
Centro de Investigación en Neurociencias y Neuropsicología Clínica,  
Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Palermo, Buenos Aires, Argentina  
E-mail: mlolic@palermo.edu*

**Jessica N. Holtzman**

*Licenciada en Biología Humana  
Centro de Investigación en Neurociencias y Neuropsicología Clínica,  
Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Palermo, Buenos Aires, Argentina  
Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, EEUU*

**Carlo M. Rago**

*Licenciado en Psicología. Magíster en Neurociencias Cognitivas  
Centro de Investigación en Neurociencias y Neuropsicología Clínica,  
Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Palermo, Buenos Aires, Argentina  
Dipartimento di Psicologia Clinica, Università La Sapienza, Roma, Italia*

**Gustavo H. Vázquez**

*Médico Psiquiatra, Doctor en Medicina  
Centro de Investigación en Neurociencias y Neuropsicología Clínica,  
Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Palermo, Buenos Aires, Argentina*

## Introducción

Los trastornos bipolares (TBs) constituyen un conjunto severo de desórdenes afectivos. Se caracterizan por presentar serias dificultades en la regulación de los estados de ánimo y en la recuperación de la funcionalidad (41). Además, conllevan un alto impacto sobre la calidad de vida (10), coexisten con diferentes enfermedades (o comorbilidades) (17, 39, 51) y presentan un variado conjunto de síntomas cognitivos (42). Aún durante los periodos de eutimia, las alteraciones cognitivas pueden permanecer estables, afectando notoriamente la funcionalidad y la calidad de vida e incrementar potencialmente el riesgo de nuevas recaídas (22). En los últimos años se ha venido reportando sistemáticamente la presencia de alteraciones en la *performance* cognitiva de los pacientes con TB (32). En particular, se verían alteradas las funciones atencionales, las funciones ejecutivas, la memoria visual y verbal, y la velocidad de procesamiento (43). No obstante, aún existen resultados contradictorios en cuanto a si la presencia de dichas deficiencias prosiguen un curso degenerativo o bien, si dichos déficits se mantienen relativamente estables a lo largo del tiempo (29).

En medicina en general y en oncología en particular, así como también más recientemente en psiquiatría, los modelos que postulan etapas progresivas para entender las enfermedades son frecuentemente utilizados (50). Los mismos posibilitan delimitar el estadio clínico en el que se encuentra un paciente, detectar los primeros síntomas, prevenir futuras complicaciones, e idear inter-

venciones idóneas para cada etapa (21). Como tal, en los últimos años distintos autores han propuesto modelos que posibilitan aproximarse a trastornos tales como la esquizofrenia, la depresión, e inclusive los TBs a partir de una mirada progresiva (3). De todas maneras, estos modelos teóricos no son nuevos en nuestro campo de estudio particular. Emil Kraepelin describió una enfermedad con un curso progresivo sostenido, debilitante e incluso dementizante a la que hoy conocemos con el nombre de esquizofrenia (*dementia praecox*) (23). Por otro lado, este mismo autor entendía a los trastornos bipolares (o psicosis maníaco depresivas) como un grupo de enfermedades de tipo episódico o fásico, de aparición recurrente, pero con un curso general no deteriorante y con recuperación completa entre los episodios afectivos. Sin embargo, parecería que al menos en lo que respecta a la fenomenología clínica, la neurobiología, el desempeño funcional y la respuesta terapéutica, los trastornos bipolares también mostraban una progresión temporal.

De esta forma, considerando las características clínicas de los TBs, las dificultades usualmente implicadas en un diagnóstico temprano, y las complicaciones asociadas a las recidivas afectivas, contar con un modelo neuroprogresivo podría ser de gran utilidad (15). Hasta el momento, las propuestas que entienden los TBs como un grupo de enfermedades con un curso temporal progresivo provienen de distintos grupos de investigadores reconocidos a nivel mundial (4, 5, 7, 19, 38).

Se ha propuesto que la neuroprogresión se debería a una reorganización patológica del sistema nervioso cen-

## Resumen

En los últimos años, distintos investigadores comenzaron a considerar la posibilidad de explicar la fisiopatología del trastorno bipolar desde una perspectiva neuroprogresiva. Las evidencias que respaldan la factibilidad de dicho abordaje son variadas y provienen de estudios con neuroimágenes y baterías de evaluación neurocognitiva así como de la identificación de biomarcadores específicos del trastorno. El presente artículo buscó realizar una revisión de las investigaciones publicadas que evaluaron los déficits cognitivos en los trastornos bipolares. Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de artículos publicados desde 1990 a 2015. Se exploró el desempeño cognitivo en estudios tanto transversales como longitudinales. Todos los trabajos concuerdan en señalar la presencia de una afectación de las funciones cognitivas, aún durante los periodos de eutimia. No obstante, existen resultados contradictorios en cuanto a la existencia de un curso neurodegenerativo para dichas funciones. Nuevas líneas de investigación sugieren que sólo un porcentaje de los individuos con trastorno bipolar se verían afectados de un modo progresivo. Se considera necesario promover nuevos estudios longitudinales en poblaciones de alto riesgo, en pos de la validación o refutación de un modelo de neuroprogresión para el abordaje de los déficits cognitivos en los pacientes con trastornos bipolares.

**Palabras clave:** Cognición - Depresión - Eutimia - Manía - Neurodegeneración - Neuroprogresión - Trastorno Bipolar.

NEUROPROGRESSION AND COGNITION IN BIPOLAR DISORDERS: A SYSTEMATIC REVIEW OF COGNITIVE PERFORMANCE IN EUTHYMIC PATIENTS

## Abstract

In recent years, investigators have begun to consider the possibility of explaining the physiopathology of bipolar disorder from a neuroprogressive perspective. The evidence that supports the feasibility of such an approach is varied, and arises from neuroimaging studies, batteries of neurocognitive evaluations, and tests to identify the specific biomarkers of the disorder. The present article seeks to perform a review of the research that investigates the cognitive deficits in bipolar disorder. A bibliographic revision was performed of articles published between 1990 and 2015. Levels of cognitive performance were explored in both cross-sectional and longitudinal studies. The compiled studies signal the presence of altered cognitive function, even during periods of euthymia. However, there are contradictory results as to whether bipolar disorder presents a degenerative course. New lines of investigation suggest that only a percentage of individuals with bipolar disorder are affected in a progressive manner. It is of paramount importance to perform new longitudinal studies in high-risk populations, so as to validate or refute a neuroprogressive model of cognitive deficits in patients with bipolar disorder.

**Key words:** Cognition - Depression - Euthymia - Mania - Neurodegeneration - Neuroprogression - Bipolar Disorder.

tral como resultado de una acumulación de los efectos de la inflamación sistémica y del estrés oxidativo (11). De esta manera, a mayor cantidad de episodios o a mayor duración de la enfermedad, los pacientes se volverían más vulnerables al estrés cotidiano y, como resultado, podrían recaer más fácilmente en nuevos episodios afectivos. Si bien han sido publicados trabajos que respaldan la existencia de marcadores biológicos (30, 31), las investigaciones que dan cuenta de evidencias en relación al funcionamiento cognitivo de sus pacientes resultan de particular interés para un amplio espectro de profesionales en el ámbito clínico. Contar con un panorama claro y ordenado respecto a los mecanismos biológicos y los indicadores cognitivos característicos de cada etapa posibilitaría realizar una detección rápida y potencialmente llegar a intervenir de forma más temprana.

El presente artículo tiene como finalidad hacer una revisión sistemática y una discusión crítica de aquellos estudios publicados cuyo objetivo fue evaluar el desempeño cognitivo de los pacientes con TB en el contexto de un modelo neuroprogresivo de la enfermedad.

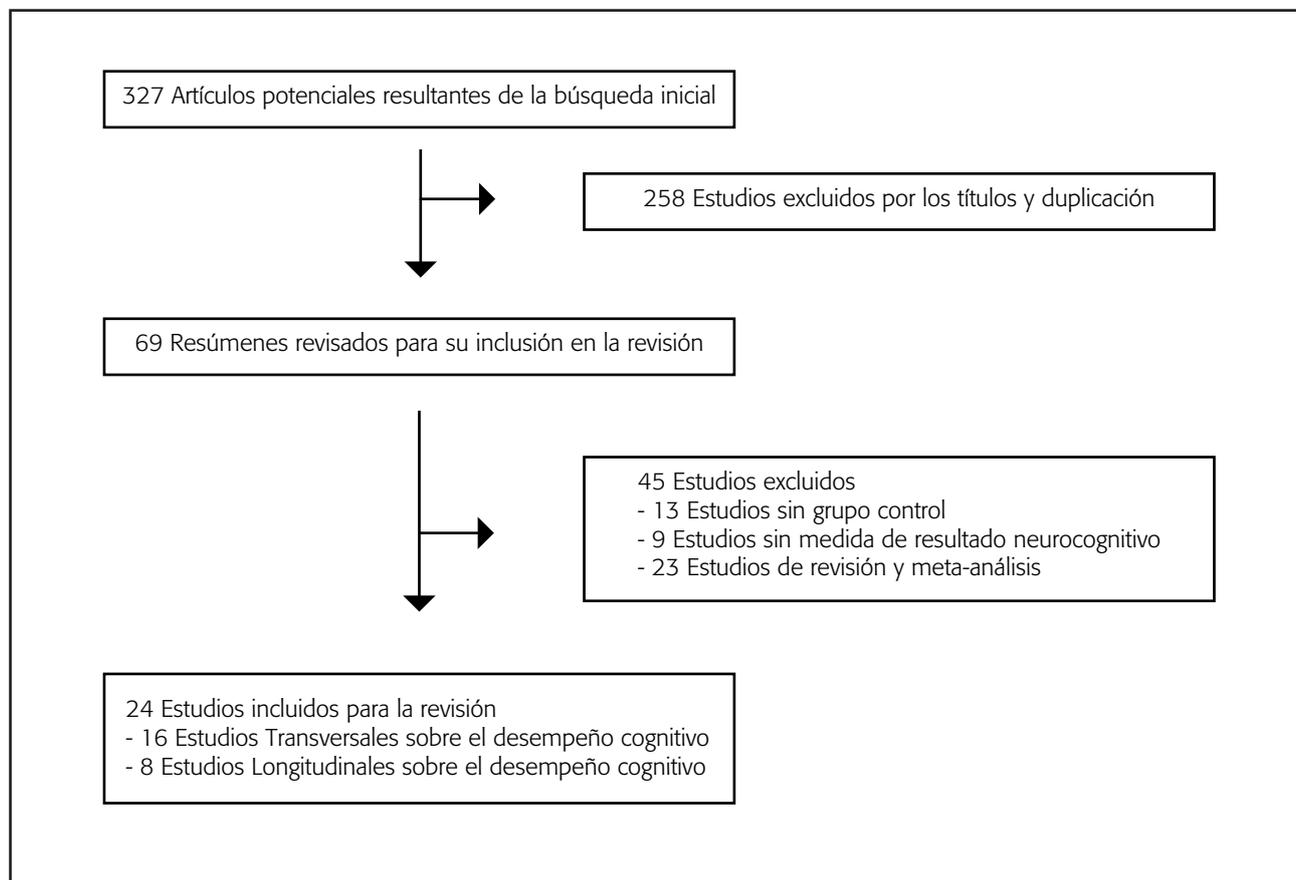
## Métodos

Se realizó una revisión sistemática computarizada en las bases de datos, PubMed, EBSCO, MedlinePlus, Cambridge Journals Online, Directory of Open Access Jour-

nals, PsycArticles, PsycInfo, Wiley Online Library, Scopus y Google Scholar. Se incluyeron todos los artículos publicados desde 1990 hasta febrero de 2015 en idioma inglés y que respondieran a las palabras claves *bipolar disorder* en combinación con los términos *neuroprogresión*, *neurodegeneration*, *staging model*, y con los términos *cognitiv\**, *neurocogni\**, y *neuropsych\**. Fueron incluidos aquellos artículos empíricos que hayan tenido como objetivo estudiar el rendimiento cognitivo mediante una batería validada y confiable de evaluación en muestras de pacientes eutímicos con TB y que tuvieran al menos un grupo control. Fueron excluidos aquellos artículos cuyos datos no fueran originales (por ejemplo, un meta-análisis de estudios previos) o que no evaluaran el nivel de rendimiento cognitivo de los pacientes.

Dicha estrategia computarizada de búsqueda fue además complementada por medio de una búsqueda manual a partir de las referencias presentes en los artículos científicos incluidos para la revisión. Los artículos fueron evaluados de modo independiente por 3 de los autores (ML, JH, y GV) en pos de su posible inclusión o exclusión en la revisión. Si un artículo era visto como potencialmente elegible basado en su título y resumen, la revisión del texto completa fue realizada. La decisión de revisar el texto completo fue tomada en forma conjunta. El diagrama de flujo del proceso de selección se muestra en la Figura 1.

**Figura 1.** Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios para la revisión.



## Resultados

Fueron incluidos un total de 24 estudios seleccionados en la revisión sistemática. En pos de una mayor claridad de exposición, los trabajos fueron clasificados en una de las siguientes categorías por el tipo de

diseño del estudio: a) desempeño cognitivo en estudios trasversales y b) desempeño cognitivo en estudios longitudinales. El resumen sobre la información relativa al tamaño muestral, los objetivos y resultados principales de los distintos estudios se presenta en las Tabla 1 y 2.

**Tabla 1.** Desempeño cognitivo en estudios trasversales.

Estudio	Objetivo primario	Participantes	Resultado principal
El Badri, Ashton & Moore, 2001	Evaluar el funcionamiento cerebral de individuos adultos jóvenes con TB en respuesta al tratamiento	29 individuos con TB con edad menor a 40 años 26 controles sanos	Pacientes con TB en eutimia mostraron alteraciones en actividad de EEG y déficits viso-espaciales significativos, no relacionados con la edad de inicio ni con la duración de la enfermedad, pero si con la cantidad de episodios previos
Gildengers et al., 2007	Evaluar la relación entre el funcionamiento cognitivo y las tareas instrumentales de la vida diaria en pacientes bipolares adultos mayores	20 pacientes mayores con TB 20 controles sanos emparejados por edad	Pacientes mayores con TB en eutimia presentaron un mayor declive en la velocidad de procesamiento y función ejecutiva, lo cual se encontró relacionado además con un peor rendimiento en las tareas instrumentales de la vida diaria
Gildengers et al., 2012	Evaluar similitudes y diferencias en el funcionamiento cognitivo de adultos mayores con TB y trastorno depresivo mayor	43 adultos mayores de 65 años con TB tardío 122 mayores de 65 años con trastorno depresivo mayor 92 controles sanos	A mayor edad, los pacientes con TB presentaron un peor rendimiento cognitivo en comparación a los individuos con trastorno depresivo mayor. Se respalda la hipótesis de que el TB está asociado con un declive cognitivo
Hill et al., 2009	Comparar la mejoría cognitiva después de seis semanas de tratamiento en pacientes con TB con psicosis, depresión psicótica, y esquizofrenia	22 individuos con TB con psicosis 21 individuos con depresión psicótica 30 individuos con esquizofrenia	Fueron observados perfiles similares de rendimiento cognitivo en los tres grupos, y ningún grupo mostró una mejoría cognitiva mayor a la anticipada como efecto de la práctica
López-Jaramillo et al., 2010	Evaluar el impacto de episodios maníacos recurrentes en el desempeño cognitivo de individuos con TB-I	24 individuos con TB-I que experimentaron un episodio maníaco 27 individuos con TB-I que experimentaron dos episodios maníacos 47 individuos con TB-I que experimentaron tres episodios maníacos 66 controles sanos	La cantidad de episodios maníacos previos predijo un peor rendimiento cognitivo, sugiriendo que la recurrencia de manía puede tener un efecto neuropsicológico duradero
Martínez-Arán et al., 2004	Evaluar el funcionamiento neuropsicológico en individuos con TB en diferentes estadios afectivos	30 individuos depresivos con TB 34 individuos hipo/maníacos con TB 44 individuos eutímicos con TB 30 controles sanos	Pacientes con TB en todos los estadios afectivos mostraron un peor rendimiento en la función ejecutiva y la memoria verbal en comparación con los controles sanos, lo cual puede ser relacionado con las dificultades en el funcionamiento diario
Martínez-Arán et al., 2007	Investigar factores neuropsicológicos y farmacológicos asociados con un resultado funcional	77 pacientes con TB en periodo de eutimia, dividido en dos grupos de alta y baja funcionalidad ocupacional 35 controles sanos	Pacientes con baja funcionalidad mostraron peor rendimiento cognitivo, incluyendo a la función ejecutiva y a la memoria verbal, en comparación a los pacientes con un mayor nivel de funcionalidad

Martino et al. 2013	Evaluar el riesgo de recurrencia en individuos con TB con y sin deterioro cognitivo significativo	49 individuos con TB con déficits cognitivos significativos 21 individuos con TB sin déficits cognitivos significativos	El déficit cognitivo puede ser, en parte, responsable de un peor curso clínico, pero los resultados siguen sin ser concluyentes
Olié et al., 2015	Comparar el perfil neuropsicológico de pacientes con o sin antecedentes de intento de suicidio, en pos de mejorar la identificación de pacientes con alto riesgo de intento de suicidio	214 pacientes con TB sin antecedentes de intento de suicidio 88 pacientes con TB con antecedentes leves de intento de suicidio 41 pacientes con TB con antecedentes graves de intento de suicidio	Las pruebas neuropsicológicas administradas a los pacientes con TB no encontraron diferencias significativas entre aquellos pacientes que habían intentado suicidarse de los que no presentaban dichos antecedentes
Pavuluri et al., 2006	Evaluar el rendimiento neurocognitivo en pacientes pediátricos con TB, agudos y eutímicos, e investigar posibles efectos de los tratamientos psicofarmacológicos en el declive cognitivo	28 pacientes pediátricos con TB sin tratamiento psicofarmacológico 28 pacientes pediátricos con TB con tratamiento psicofarmacológico 28 controles pediátricos sanos	No se encontraron diferencias significativas en el rendimiento neurocognitivo entre pacientes agudos sin tratamiento psicofarmacológico y pacientes eutímicos bajo tratamiento psicofarmacológico
Reinares et al., 2013	Identificar combinaciones de predictores que puedan ser utilizadas para especificar subtipos diagnósticos y etapa clínica	106 pacientes con TB, clasificados en dos grupos de resultados "satisfactorio" e "insatisfactorio"	La densidad de episodios, el nivel de síntomas depresivos residuales, la inteligencia verbal estimada, y el control inhibitorio fueron identificados como factores que pueden predecir un resultado funcional satisfactorio o insatisfactorio
Rosa et al., 2014	Investigar diferencias en el estatus funcional y rendimiento cognitivo en pacientes en diferentes etapas clínicas del TB	54 pacientes con TB, clasificados en 4 etapas clínicas 43 controles sanos	Los pacientes mostraron una mayor deficiencia cognitiva en las etapas clínicas más avanzadas del TB
Schouws et al., 2007	Evaluar el funcionamiento neuropsicológico en individuos con TB de inicio temprano	15 individuos adultos mayores con TB 15 controles sanos	Los pacientes adultos mayores con TB en periodo de eutimia presentaron impedimentos cognitivos similares al declive presentado en pacientes más jóvenes
Schouws et al., 2009	Comparar el rendimiento cognitivo entre pacientes con TB con un edad de inicio temprano o tardía en periodo de eutimia	59 pacientes mayores con TB con edad de inicio anterior a los 40 años 60 pacientes mayores con TB con edad de inicio posterior a los 40 años 78 controles sanos	Los pacientes mayores con TB presentaron déficits significativos en comparación con los controles sanos. Los pacientes con una edad de inicio tardía presentaron peor rendimiento cognitivo en comparación a los pacientes con edades de inicio temprana
Strejilevich & Martino, 2013	Comparar el desempeño cognitivo de individuos adultos mayores con TB, individuos control e individuos adultos con TB en pos de abordar el desempeño cognitivo en los TBs a lo largo del tiempo	24 individuos adultos mayores con TB 24 individuos adultos con TB 20 controles sanos	Aunque los pacientes adultos mayores con TB tuvieron una duración de la enfermedad cuatro veces más larga que los pacientes de menor edad, el rendimiento neurocognitivo no mostró diferencias significativas
Zubieta et al., 2001	Evaluar distintos dominios cognitivos en individuos con TB	15 individuos con TB I con antecedentes previos de psicosis durante un episodio maníaco 15 controles sanos	Pacientes eutímicos con TB presentaron declive en una variedad de funciones cognitivas en comparación con los controles sanos, lo cual puede ser asociado a un curso más grave del trastorno y a un peor resultado funcional

**Tabla 2.** Desempeño cognitivo en estudios longitudinales.

Estudio	Objetivo Primario	Participantes	Resultado Principal
Balanza Martinez et al., 2005	Investigar de manera prospectiva durante tres años, la estabilidad y especificidad del rendimiento cognitivo de pacientes con TB en comparación con pacientes con esquizofrenia	15 individuos con TB I 15 individuos con esquizofrenia	El perfil del rendimiento cognitivo fue similar entre los pacientes con TB y esquizofrenia, el desempeño se mantuvo mayormente estable durante los tres años de seguimiento
Gildengers et al., 2013	Evaluar, durante el curso de dos años, el desempeño cognitivo y las tareas instrumentales de la vida diaria en individuos adultos mayores con TB	47 adultos mayores con TB 22 controles sanos	Los pacientes con TB presentaron un rendimiento cognitivo disminuido en comparación a los controles sanos, si bien el declive cognitivo no fue más pronunciado que el del grupo control
Mur et al., 2008	Evaluar, durante dos años de seguimiento, el desempeño cognitivo en relación a variables psicosociales y clínicas en individuos con TB	33 individuos con TB tratados con litio 33 controles sanos	Los pacientes con TB mostraron un rendimiento disminuido en las funciones ejecutivas, atencionales, y en la velocidad de procesamiento, pero el rendimiento cognitivo se mantuvo estable tras dos años de seguimiento
Pavuluri et al., 2009	Evaluar, durante tres años de seguimiento, el desempeño cognitivo en una población pediátrica para caracterizar la trayectoria evolutiva	26 individuos jóvenes con TB 17 controles sanos	Después de 3 años, los pacientes con TB presentaron mayor retraso neurocognitivo en las funciones ejecutivas y memoria verbal en comparación a los controles sanos
Rosa et al., 2012	Comparar, durante un año de seguimiento, el desempeño cognitivo de pacientes con TB que tuvieron uno o más episodios afectivos	60 pacientes con TB y al menos un episodio afectivo previo 59 pacientes con TB y más de un episodio afectivo previo	Aquellos pacientes con un solo episodio afectivo presentaron un mejor rendimiento cognitivo en comparación a aquellos pacientes con más de un episodio, respaldándose un modelo de evolución por etapas
Santos et al., 2014	Evaluar el curso longitudinal del desempeño cognitivo en pacientes eutímicos durante cinco años de seguimiento	80 pacientes con TB en un periodo de eutimia 40 controles sanos	El nivel de disfunción cognitiva en individuos con TB se mantuvo estable a lo largo del tiempo, observándose un curso progresivo en el desempeño de la memoria verbal
Torrent et al., 2012	Evaluar el curso longitudinal, el desempeño cognitivo y los correlatos clínicos de los TBs	53 individuos con TB-I 15 individuos con TB-II 45 controles sanos	El rendimiento cognitivo se mantuvo estable tras el periodo de seguimiento, a excepción de la función ejecutiva que mostró una disminución en su desempeño asociada además a la duración del trastorno y síntomas subdepresivos
Torres et al., 2014	Evaluar cambios cognitivos en una muestra de pacientes con TB luego del año posterior al episodio maniaco inicial	42 Pacientes con TB 23 controles sanos	Luego de un año de la resolución del primer episodio maniaco, los pacientes con TB mostraron una mejora en el rendimiento cognitivo, lo cual también se mostró asociado con la abstinencia de abuso de sustancias y con la discontinuación del tratamiento con antipsicóticos

*Desempeño cognitivo en estudios transversales*

Si bien diferentes investigadores han utilizado en sus estudios una variedad de diseños para investigar la validez de la aplicación del constructo de neuroprogresión en los TBs, hasta ahora, la gran mayoría de los trabajos publicados en este campo han sido transversales. Dentro de éste último tipo de estudios, distintos investigadores han comparado el rendimiento cognitivo entre grupos de pacientes de acuerdo a una serie de características incluyendo: grupos etarios, grados de deterioro cognitivo y funcional, cantidad de episodios, y duración de la enfermedad.

Algunos investigadores sugieren comparar distintos grupos etarios de individuos con TB en relación a su rendimiento cognitivo (52). Si los pacientes con TB cursan con un deterioro que se incrementa con el paso del tiempo, entonces los pacientes adultos mayores que presentan una duración de su enfermedad más prolongada deberían presentar mayores déficits cognitivos que sus congéneres sanos y que los individuos con TB más jóvenes (46).

En 2007, Gildengers y colaboradores compararon el desempeño cognitivo en pruebas neuropsicológicas y en tareas instrumentales de la vida diaria entre un grupo de individuos adultos mayores (61-86 años) con TB y un grupo control. El grupo clínico mostró un rendimiento significativamente menor en la velocidad de procesamiento y en las funciones ejecutivas en comparación con el grupo control (13). Posteriormente, en el 2012, Gildengers y su equipo compararon el rendimiento cognitivo y el desempeño en tareas instrumentales de la vida diaria entre un grupo de individuos adultos mayores ( $\geq 65$ ) con TB, un grupo de individuos adultos mayores con un trastorno depresivo mayor, y un grupo control. Nuevamente, los grupos clínicos mostraron un peor rendimiento en todos los dominios cognitivos evaluados, especialmente en las funciones ejecutivas y en la velocidad de procesamiento (12). Es así que, en los últimos años, los investigadores concluyen que los pacientes con TB presentan un desempeño cognitivo inferior a los individuos con depresión mayor y a los individuos control. No obstante, Hill y colaboradores no encontraron diferencias significativas en el rendimiento neurocognitivo entre grupos de pacientes con TB con psicosis, depresión psicótica, y esquizofrenia (16). Otro grupo de investigadores tampoco encontró perfiles neurocognitivos diferentes entre pacientes con historia de suicidio en comparación a pacientes sin estos antecedentes (35). Por su parte, Schouws y colaboradores evaluaron a un grupo de individuos adultos mayores ( $>60$ ), con un inicio del trastorno previo a los 50 años, y un grupo control mediante una batería neuropsicológica. El grupo con TB mostró un rendimiento disminuido en tareas de atención selectiva, memoria verbal, fluencia verbal y esfuerzo mental. Los autores concluyen que los déficits cognitivos representarían una característica clínica propia del TB (49).

Un estudio reciente también comparó el rendimiento en una batería neuropsicológica, pero esta vez entre un

grupo de individuos adultos mayores ( $>60$ ) con TB, un grupo de individuos adultos jóvenes ( $<40$ ) con TB, y 2 grupos de individuos control emparejados por edad con los grupos clínicos. Si bien el grupo de individuos adultos mayores presentaba una duración del trastorno 4 veces más extensa que el grupo de individuos adultos jóvenes con TB, no se encontraron diferencias significativas en el rendimiento cognitivo entre estos grupos (52). Schouws y su equipo compararon el rendimiento de pacientes con una edad de inicio temprana, una edad de inicio tardía, y controles sanos (2009). Los resultados indicaron que los pacientes con una edad de inicio tardía presentaron un rendimiento neurocognitivo disminuido, es decir, lo contrario a lo anticipado en su hipótesis (48). Aunque el déficit cognitivo parece ser una característica clínica bien consistente en los estudios con pacientes con TB, estos resultados no respaldan la hipótesis de que la sintomatología cognitiva sigue un curso progresivo aplicable por igual a todos los individuos afectados.

Sin embargo, la duración total de la enfermedad y la cantidad de episodios hipo/maníacos, depresivos, o mixtos son consideradas variables clínicas de relevancia en relación al efecto que podrían generar a nivel neurobiológico. Martínez-Arán y colaboradores evaluaron la *performance* en tareas neuropsicológicas en un grupo de individuos eutímicos con TB, dos grupos de pacientes con TB agudo (hipo/maníaco o depresivo), y un grupo control sano (26). Todos los grupos clínicos mostraron un rendimiento disminuido en el desempeño de tareas ejecutivas y memoria verbal en comparación al grupo control, lo cual se mostró significativamente asociado con la mayor duración del TB así como con la cantidad total de episodios maníacos previos.

En un estudio en el que se comparó a un grupo de individuos adultos con TB con un grupo de individuos control también se encontró un rendimiento disminuido en el grupo clínico, particularmente en el dominio viso-espacial. Cuando estos resultados fueron ajustados por las distintas variables clínicas, los déficits cognitivos se encontraron fuertemente asociados a la cantidad de episodios afectivos previos (9). Otro estudio que buscó evaluar directamente el efecto de la cantidad de episodios afectivos de tipo maníacos específicamente en el desempeño cognitivo, dividió a los pacientes con TB en grupos que habían experimentado sólo un episodio maníaco, dos episodios maníacos, tres o más episodios maníacos, y un grupo de individuos control. Los autores encontraron que el número de episodios maníacos mostró una asociación positiva con un menor rendimiento cognitivo, particularmente con respecto a las funciones atencionales y ejecutivas, aún controlando por cantidad de episodios depresivos, cronicidad del trastorno, edad de inicio y tipo de tratamiento psicofarmacológico (24). Por tanto, se concluyó que, más allá de las otras variables clínicas, sería la recurrencia maníaca la que puede generar un efecto nocivo a largo plazo en el desempeño de tareas neurocognitivas.

Por otro lado, Zubieta y sus colaboradores encontraron que el desempeño de pacientes con TB en pruebas de funciones ejecutivas presentó asociaciones negati-

vas con la cantidad de episodios depresivos y episodios maníacos de los pacientes bipolares (55). De esta manera, si bien el grado de funcionamiento cognitivo y la duración de enfermedad y/o cantidad de episodios previos se encontraron relacionados, aún no se sabe con claridad si este vínculo es causal, la dirección de dicha relación o bien, si dicha asociación significativa se encuentra mediada través de otras variables confusoras.

Por otro lado, en los últimos años, algunos autores han comenzado a sostener la hipótesis de que no todos los pacientes con TB se verían afectados por un curso de deterioro progresivo (25, 29). En este sentido, se propone que existiría sólo un porcentaje de pacientes con TB que presentaría un desempeño cognitivo significativamente disminuido, y cuyo nivel de adaptación psicosocial se vería afectado (20, 42, 49).

Considerando lo anterior y teniendo en cuenta el grado de funcionalidad global y ocupacional, se llevó a cabo un estudio que buscó evaluar el desempeño en tareas neuropsicológicas y otras variables clínicas en un grupo de pacientes con TB con alto y bajo funcionamiento ocupacional y un grupo de controles sanos (27). Aunque los 2 grupos clínicos no presentaban diferencias entre sí, los pacientes con TB mostraron un rendimiento cognitivo disminuido en relación al grupo control. Particularmente, el grupo con TB con bajo grado de funcionalidad ocupacional mostró un menor desempeño en tareas de memoria verbal y funciones ejecutivas. Los autores concluyen que estas funciones cognitivas se encuentran particularmente afectadas en aquellos individuos con TB que presentan mayores dificultades de adaptación psicosocial.

En otro estudio llevado a cabo con un grupo de pacientes bipolares sin deterioro cognitivo y un grupo de pacientes con deterioro cognitivo significativo, encontraron que los individuos con TB con deterioro presentaban un mayor riesgo de presentar recurrencias afectivas en comparación al grupo sin deterioro (29). Esto se observó tanto para ambos tipos de recidivas, evaluadas de forma conjunta, como para los episodios hipo/maníacos y depresivos considerados de modo independiente. No obstante, y en oposición a los hallazgos presentados previamente, estos resultados se mantuvieron constantes aún cuando los análisis fueron controlados por la cantidad de episodios, tiempo desde la última recaída, tipo clínico de TB, síntomas subclínicos, y exposición a tratamiento con antipsicóticos (29).

#### *Estudios longitudinales sobre el desempeño cognitivo*

Son relativamente recientes, y aún escasos, los estudios de tipo longitudinal que han buscado evaluar el desempeño cognitivo a lo largo del tiempo en pacientes con TB. En este sentido, en un estudio a 2 años de seguimiento en pacientes bipolares bajo tratamiento con litio y un grupo control, fueron evaluados en 2 oportunidades el desempeño cognitivo en tareas de atención, velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas, y memoria verbal y visual (34). Los resultados indicaron diferencias entre los grupos para las funciones ejecutivas

y velocidad de procesamiento. Los autores concluyen que las respectivas funciones presentan alteraciones en el largo plazo en pacientes afectados con TB y que las mismas producen un impacto en el grado de ajuste y funcionalidad psicosocial.

De modo similar, otro estudio comparó, durante un año de seguimiento, el desempeño cognitivo de pacientes con TB con antecedentes de un sólo episodio afectivo con el de pacientes que presentaban más de un episodio afectivo previo. Los autores reportaron que los pacientes con sólo un episodio presentaron un mejor rendimiento cognitivo que los que habían presentado más de una recidiva. Por lo tanto, concluyeron que los resultados encontrados apoyan el modelo clínico evolutivo por etapas (estadificación o *staging*) para el TB, siendo las etapas más tempranas las menos severas (45).

Otro grupo de investigadores buscaron evaluar la trayectoria evolutiva del TB en una población pediátrica en pos de caracterizar los efectos que el trastorno puede generar en el desarrollo normal de niños y adolescentes. Para ello, durante 3 años, los investigadores evaluaron el desempeño cognitivo en un grupo de individuos jóvenes con TB y otro grupo de controles sanos con edades promedio similares. Después de 3 años, los pacientes con TB presentaron un retraso significativo en el desempeño neurocognitivo, particularmente en las funciones ejecutivas y en la memoria verbal, en comparación con los controles sanos. Aunque los autores encontraron una interrupción en el desarrollo evolutivo normal de los niños con TB, no es posible afirmar que el TB tiene un efecto directo en el funcionamiento del cerebro ya que los resultados podrían deberse a un efecto secundario de la psicopatología o del tratamiento psicofarmacológico (37).

Torres y su equipo llevaron a cabo un estudio longitudinal de 12 meses con individuos adultos jóvenes (edad media de 22.9 años), recientemente recuperados de su primer episodio maníaco, e individuos control de similares características. Todos los individuos fueron evaluados neuropsicológicamente en diferentes dominios cognitivos. Si bien el grupo clínico mostró un peor desempeño que el grupo de referencia, no obstante también se reportaron mejorías a lo largo del tiempo en las tareas de velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas. Se concluyó que, a pesar de que el curso temprano de los TB se encontró influenciado por diversas variables, como ser la presencia de un tratamiento antipsicótico o el abuso de sustancias, al cabo de un año y luego de la resolución del primer episodio afectivo los pacientes con TB mostraron mejorías significativas en el desempeño cognitivo (54).

Por otro lado, Torrent y colaboradores realizaron un estudio a 9 años con un grupo de pacientes bipolares y un grupo control. Los resultados de varias pruebas neuropsicológicas a lo largo del tiempo indicaron un leve incremento en el rendimiento de las tareas de atención en el grupo clínico. En cambio, el desempeño en tareas de funciones ejecutivas se vio disminuido con el paso del tiempo en el grupo de individuos con TB. Tanto la duración de la enfermedad como la presencia de sínto-

mas depresivos subsindrómicos, en el tiempo basal de evaluación, mostraron asociaciones significativas con una menor *performance* en las funciones ejecutivas. Finalizado el estudio, los síntomas depresivos a nivel subsindrómico también mostraron asociaciones significativas con un funcionamiento psicosocial disminuido. Los autores destacaron que la memoria verbal basal fue la variable que mejor predijo el funcionamiento disminuido. No obstante, las afectaciones cognitivas permanecieron estables a lo largo del tiempo, a excepción de una merma en las funciones ejecutivas. Por tanto, parecería que la evolución de las alteraciones cognitivas no se presenta en todas las funciones mentales por igual ni tampoco progresaría con la misma velocidad. (53)

De manera similar, Santos y colaboradores diseñaron un estudio para evaluar el curso longitudinal del desempeño cognitivo con un seguimiento a 5 años en un grupo de pacientes eutímicos con TB y un grupo de controles sanos. Los investigadores observaron que el nivel de disfunción cognitiva en el grupo de pacientes con TB se mantuvo estable, sin empeorar ni mejorar. Los pacientes con TB sólo presentaron declive cognitivo en las funciones relativas a la memoria verbal, una afectación cognitiva ya observada con anterioridad (47). Otro estudio comparó un grupo de pacientes con TB con un grupo de pacientes con esquizofrenia para investigar la estabilidad y especificidad del rendimiento cognitivo en el TB. Tras 3 años de seguimiento, los pacientes con TB mantuvieron un nivel de alteración cognitiva mayormente estable, sin indicios de un curso progresivo. Además, los investigadores no encontraron diferencias significativas entre el perfil cognitivo de los pacientes con TB y los pacientes con esquizofrenia (2).

En otro ensayo (esta vez longitudinal a 2 años con pacientes bipolares mayores a 50 años y un grupo control), Gildengers y colaboradores evaluaron en diferentes oportunidades el desempeño cognitivo y el desenvolvimiento en tareas instrumentales de la vida diaria. Una vez finalizado, no se encontró suficiente evidencia que permita suponer una aceleración en el deterioro cognitivo en el grupo clínico. No obstante, la cohorte con TB mostró un rendimiento disminuido, en comparación el control, al inicio del estudio, al año y a los dos años de la primera evaluación, tanto en el rendimiento cognitivo como en el desempeño de las actividades instrumentales (14).

La falta de consistencia entre los resultados observados en estos estudios pone de relieve la necesidad de llevar a cabo mayor cantidad de estudios de diseño longitudinal con la intención de clarificar el impacto del curso evolutivo del TB sobre el rendimiento neurocognitivo de los pacientes.

## Discusión

Los TBs cursan con diversos síntomas cognitivos que suelen permanecer a nivel subsindrómico durante los periodos de eutimia encontrándose además estrechamente relacionados con los niveles de funcionamiento psicosocial (44). No obstante, los déficits neurocogniti-

vos aún carecerían de la especificidad suficiente como para poder hacer una clasificación de los mismos en relación a las diferentes etapas neuroprogresivas de los TBs (31).

Si bien se cuenta con distintas fuentes de evidencia que sugieren que las funciones cognitivas se verían proporcionalmente afectadas en relación a la cantidad de episodios previos y al tiempo total de enfermedad, aún no se dispone de información suficiente que permita postular indicadores de funcionamiento asociados a determinados estadios neuroprogresivos de los TBs (25, 30).

No obstante, se considera interesante la propuesta sugerida por diversos autores respecto a un curso deteriorante a nivel cognitivo, para al menos un subgrupo de los individuos afectados por TB (18, 29). En este sentido, sería importante poder detectar cuales son los rasgos específicos de dicho subgrupo así como los factores que pudieran estar tornando resilientes a los restantes individuos con TB para no verse afectados por un curso neuroprogresivo.

Las limitaciones de los estudios revisados residen principalmente en el hecho de que la mayoría de los mismos fueron investigaciones de tipo transversales, donde sólo es posible establecer la asociación entre variables o la ausencia de relación entre ellas, pero a partir de los cuales no es posible identificar vínculos de causalidad. Además, los estudios que se centran en poblaciones en riesgo de desarrollar un TB o bien en pacientes con pocos años de enfermedad, son escasos. A su vez, se considera relevante mencionar que la mayoría de los estudios incluyeron un número muestral limitado, lo que podría haber afectado la potencia para detectar diferencias estadísticas entre los grupos y por tanto haber incrementado los errores de tipo II.

Otro aspecto que todavía necesita de mayor investigación refiere al impacto que los tratamientos psicofarmacológicos producen sobre la *performance* cognitiva de los pacientes con TB. Hasta ahora, los medicamentos utilizados por los pacientes con TB permanecen como un factor confusor en los estudios que miden el rendimiento cognitivo. Por un lado, algunos autores sostienen que los fármacos disminuyen la *performance* cognitiva (6), mientras que otros argumentan que en realidad la mejoran o bien que, de existir un efecto, el mismo es despreciable (8). En este sentido, un estudio encontró que el litio causa un daño sutil pero claro sobre la velocidad psicomotriz y la memoria verbal, subrayando la importancia de llevar a cabo estudios que midan los efectos neurocognitivos de los diferentes medicamentos para evaluar mejor los efectos adversos en los pacientes (1, 8). En contraste, otro artículo evaluó el rendimiento neurocognitivo en 2 grupos de pacientes pediátricos con TB: un grupo de pacientes agudos bajo tratamiento psicofarmacológico y otro grupo de pacientes eutímicos sin tratamiento psicofarmacológico (36). En este caso, los autores no encontraron diferencias significativas en el rendimiento neurocognitivo entre los grupos. No obstante, la controversia del rol de los medicamentos en el rendimiento neurocognitivo de los pacientes con TB aún

debe ser resuelta, y para ello se necesitan nuevos estudios que aporten mayor información a este debate. De esta manera, resultaría necesario indagar en mayor profundidad las recientemente postuladas terapias de rehabilitación y remediación cognitiva que han demostrado resultados preliminares prometedores (53).

Por tanto, se considera imperioso contar con próximas investigaciones que puedan hacer un seguimiento del desempeño cognitivo en diferentes subgrupos de individuos con TB. Buscar implementar, en un futuro, estudios que complementariamente se centren en las etapas previas o inclusive en los primeros periodos de los TBs podría ser de gran utilidad (30). En este sentido, se ha reportado recientemente la existencia de alteraciones cognitivas premórbidas en estudios con conscriptos de las fuerzas armadas (28). Por otra parte, en individuos con alto riesgo de desarrollo del TB, se ha

reportado una disminución en la *performance* inicial de la atención, memoria verbal y de trabajo, así como en las funciones ejecutivas, y en el coeficiente intelectual basal (33, 40).

Sin lugar a dudas consideramos que los estudios longitudinales confieren la mayor relevancia posible para evaluar la hipótesis de un modelo neuroprogresivo a nivel cognitivo en los TBs. A la fecha existen sólo 8 ensayos longitudinales publicados, de los cuáles 4 sostienen que no existiría un deterioro cognitivo progresivo (2, 14, 34, 54), dos trabajos sostienen que sólo la memoria verbal (47) y las funciones ejecutivas (53) presentarían un deterioro progresivo en el marco de un rendimiento cognitivo global estable, y 2 investigaciones sostienen la hipótesis de la existencia de la neuroprogresión en la *performance* neuropsicológica de los pacientes con TB (37, 45) ■

## Referencias bibliográficas

- Balanzá-Martínez V, Selva G, Martínez-Arán A, Prickaerts J, Salazar J, González-Pinto A, et al. Neurocognition in bipolar disorders - A closer look at comorbidities and medications. *Eur J Pharmacol* 2010; 626 (1): 87-96.
- Balanzá-Martínez V, Tabarés-Seisdedos R, Selva-Vera G, Martínez-Arán A, Torrent C, Salazar-Fraile J, et al. Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: A 3-year follow-up study. *Psychother Psychosom* 2005; 74: 113-9.
- Berk M, Conus P, Kapczinski F, Andreazza AC, Yücel M, Wood SJ, et al. From neuroprogression to neuroprotection: implications for clinical care. *Med J Aust* 2010; 193 (4): 36-40.
- Berk M, Conus P, Lucas N, Hallam K, Malhi GS, Dodd S, et al. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bip Disord* 2007; 9 (7): 671-8.
- Berk M, Hallam KT, McGorry PD. The potential utility of a staging model as a course specifier: a bipolar disorder perspective. *J Affect Disord* 2007; 100 (1-3): 279-81.
- Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord* 2009; 113 (1-2): 1-20.
- Cosci F, Fava GA. Staging of mental disorders: systematic review. *Psychother Psychosom* 2013; 82 (1): 20-34.
- Dias VV, Balanzá-Martínez V, Soeiro-de-Souza MG, Moreno RA, Figueira ML, Machado-Vieira R, et al. Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: A critical overview. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 126: 315-31.
- El-Badri S, Ashton C, Moore P. Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bip Disord* 2001; 3 (2): 79-87.
- Fajutrao L, Locklear J, Prialux J, Heyes A. A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2009 Jan 23; 5: 3.
- Gama CS, Kunz M, Magalhães PVS, Kapczinski F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder: a systematic review of the literature. *Rev Bras Psiquiatr* 2013; 35 (1): 70-4.
- Gildengers AG, Butters MA, Chisholm D, Anderson SJ, Begley A, Holm M, et al. Cognition in older adults with bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bip Disord* 2012; 14 (2): 198-205.
- Gildengers AG, Butters MA, Chisholm D, Rogers JC, Holm MB, Bhalla RK, et al. Cognitive functioning and instrumental activities of daily living in late-life bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15 (2): 174-9.
- Gildengers AG, Chisholm D, Butters MA, 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 (4): 801-11.
- Grande I, Magalhães PV, Chendo I, Stertz L, Panizutti B, Colpo GD, et al. Staging bipolar disorder: clinical, biochemical, and functional correlates. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 129 (6): 437-44.
- Hill SK, Reilly JL, Harris MSH, Rosen C, Marvin RW, DeLeon O, et al. A comparison of neuropsychological dysfunction in first-episode psychosis patients with unipolar depression, bipolar disorder, and schizophrenia. *Schizophr Res* 2009; 113 (2-3): 167-75.
- Hirschfeld RMA, Vornik LA. Bipolar disorder-costs and

- comorbidity. *Am J Manag Care* 2005; 11 (3): 85-90.
18. Iverson GL, Brooks BL, Langenecker SA, Young AH. Identifying a cognitive impairment subgroup in adults with mood disorders. *J Affect Disord* 2011; 132 (3): 360-7.
  19. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grasi-Oliveira R, Colom F, et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother* 2009; 9 (7): 957-66
  20. Kapczinski F, Magalhães PVS, Balanzá-Martinez V, Dias VV, Frangou S, Gama CS, et al. Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 130 (5): 354-63.
  21. Kapczinski F, Streb LG. Neuroprogression and staging in psychiatry: historical considerations. *Rev Bras Psiquiatr* 2014; 36 (3): 187-8.
  22. Kauer-Sant'Anna M, Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Functional outcomes in first-episode patients with bipolar disorder: a prospective study from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania project. *Compr Psychiatry* 2009; 50 (1): 1-8.
  23. Kraepelin E. La locura maniaco-depresiva, La catatonia, La hebefrenia. Buenos Aires, Argentina: Polemos; 1996.
  24. López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Gallo A, Ospina-Duque J, Bell V, Torrent C, et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bip Disord* 2010; 12 (5): 557-67.
  25. Malhi GS, Rosenberg DR, Gershon S. Staging a protest! *Bip Disord* 2014; 16 (7): 776-9
  26. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (2): 262-70.
  27. Martínez-Arán A, Vieta E, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bip Disord* 2007; 9 (1-2): 103-13.
  28. Martino DJ, Samamé C, Ibañez A, Strejilevich SA. Neurocognitive functioning in the premorbid stage and in the first episode of bipolar disorder: a systematic review. *Psychiatry Res* 2015; 226 (1): 23-30.
  29. Martino DJ, Strejilevich SA, Marengo E, Igoa A, Fassi G, Teitelbaum J, et al. Relationship between neurocognitive functioning and episode recurrences in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2013; 147 (1-3): 345-51.
  30. McGorry P, Keshavan M. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry* 2014; 13 (3): 211-23.
  31. McIntyre RS, Cha DS, Jerrell JM, Swardfager W, Kim RD, Costa LG, et al. Advancing biomarker research: utilizing "Big Data" approaches for the characterization and prevention of bipolar disorder. *Bip Disord* 2014; 16 (5): 531-47.
  32. McIntyre RS, Correll C. Predicting and preventing bipolar disorder: the need to fundamentally advance the strategic approach. *Bip Disord* 2014; 16 (5): 451-4.
  33. Meyer SE, Carlson GA, Wiggs EA, Martinez PE, Ronsaville DS, Klimes-Dougan B, et al. A prospective study of the association among impaired executive functioning, childhood attentional problems, and the development of bipolar disorder. *Dev Psychopathol* 2004; 16 (2): 461-76.
  34. Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarré J, Vieta E. Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: a 2-year follow-up study of lithium treated euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (5): 712-9.
  35. Olié E, Seyller M, Beziat S, Loftus J, Bellivier F, Bougerol T, et al. Clinical and neuropsychological characteristics of euthymic bipolar patients having a history of severe suicide attempt. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 131 (2): 129-38.
  36. Pavuluri MN, Schenkel LS, Aryal S, Harral EM, Hill SK, Herbener ES, et al. Neurocognitive function in unmedicated manic and medicated euthymic pediatric bipolar patients. *Am J Psychiatry* 2006; 163 (2): 286-93.
  37. Pavuluri MN, West A, Hill SK, Jindal K, Sweeney JA. Neurocognitive function in pediatric bipolar disorder: 3-year follow-up shows cognitive development lagging behind healthy youths. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48 (3): 299-307.
  38. Post RM. Mechanisms of illness progression in the recurrent affective disorders. *Neurotox Res* 2010; 18 (3-4): 256-71.
  39. Post RM, Kalivas P. Bipolar disorder and substance misuse: Pathological and therapeutic implications of their comorbidity and cross-sensitisation. *Br J Psychiatry* 2013; 202 (3): 172-6.
  40. Ratheesh A, Lin A, Nelson B, Wood SJ, Brewer W, Betts J, et al. Neurocognitive functioning in the prodrome of mania - an exploratory study. *J Affect Disord* 2013; 147 (1-3): 441-5.
  41. Reinares M, Colom F, Rosa AR, Bonnín CM, Franco C, Solé B, et al. The impact of staging bipolar disorder on treatment outcome of family psychoeducation. *J Affect Disord* 2010; 123 (1-3): 81-6.
  42. Reinares M, Papachristou E, Harvey P, Mar Bonnín C, Sánchez-Moreno J, Torrent C, et al. Towards a clinical staging for bipolar disorder: defining patient subtypes based on functional outcome. *J Affect Disord* 2013; 144 (1-2): 65-71.
  43. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bip Disord* 2006; 8 (2) :103-16.
  44. Robinson L, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006; 93 (1-3): 105-15.
  45. Rosa AR, González-Ortega I, González-Pinto A, Echeburúa E, Comes M, Martínez-Arán A, et al. One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125 (4): 335-41.
  46. Rosa AR, Magalhães PV, Czepielewski L, Sulzbach MV, Goi PD, Vieta E, et al. Clinical staging in bipolar disorder: focus on cognition and functioning. *J Clin Psychiatry* 2014; 75 (5): 450-6.
  47. 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. *Bip Disord* 2014; 16 (7): 722-31.
  48. Schouws SN, Comijs HC, Stek ML, Dekker J, Oostervink F, Naarding P, et al. Cognitive impairment in early and late bipolar disorder. *Am J Ger Psychiatry* 2009; 17 (6): 508-15.
  49. Schouws SN, Zoeteman JB, Comijs HC, Stek ML, Beekman AT. Cognitive functioning in elderly patients with early onset bipolar disorder. *Int J Ger Psychiatry* 2007; 22 (9): 856-61.
  50. Scott J, Leboyer M, Hickie I, Berk M, Kapczinski F, Frank E, et al. Clinical staging in psychiatry: A cross-cutting model of diagnosis with heuristic and practical value. *Br J Psychiatry* 2013; 202 (4): 243-5.
  51. Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, Fossey M, Sagduyu K, Frank E, et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: Data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2004; 161 (12): 2222-9.
  52. Strejilevich SA, Martino DJ. Cognitive function in adulthood and elderly euthymic bipolar patients: a comparison to test models of cognitive evolution. *J Affect Disord* 2013; 150 (3): 1188-91.
  53. Torrent C, Martínez-Arán A, Del Mar Bonín M, Reinares M, Daban C, Solé B, et al. Long-term outcome of cognitive impairments in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2012; 73 (7): 899-905.
  54. Torres IJ, Kozicky J, Popuri S, Bond DJ, Honer WG, Lam RW, et al. 12-Month Longitudinal Cognitive Functioning in Patients Recently Diagnosed With Bipolar Disorder. *Bip Disord* 2014; 16 (2): 159-71.
  55. Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2001; 102 (1): 9-20.