

S.Lera Miguel^{1,5*}, A.Raventós¹, S.Andrés Perpiñán^{1,3}, M.Fatjó Vilas^{2,3}, L.Fañanás^{2,3}, L. Lázaro^{1,3,4,5}.

¹Servei de Psiquiatria Infantil i Juvenil. Hospital Clínic de Barcelona.

²Departamento de Antropología. Facultad de Biología. Universitat de Barcelona.

³CIBERSAM. Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental.

⁴IDIBAPS. Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer.

⁵AGAUR. Grupo de Investigación Consolidado de la Agencia de Gestión de Ayudas Universitarias y de Investigación de la Generalitat (2009 GR 1119).

Correspondencia:

Hospital Clínic de Barcelona.
C/ Villarroel, 140. 08026 Barcelona.
E-mail:slera@clinic.ub.es.

Rendimiento neurocognitivo y funcionamiento de una cohorte de adolescentes con trastorno bipolar: dos años después del diagnóstico

Neurocognitive performance and functioning of an adolescent bipolar disorder cohort: outcome two years after diagnostic

RESUMEN

Durante las fases eufímicas de adultos, adolescentes y niños con trastorno bipolar (TB) persisten déficits en memoria verbal, atención y funciones ejecutivas. Datos de seguimiento de pacientes bipolares pediátricos medicados mostraron mejoría al comparar estados iniciales de inestabilidad con seguimientos de estabilidad clínica, pero los déficits se mantuvieron entre pacientes y controles sanos en estas funciones y tareas visoespaciales. El objetivo fue comparar 20 pacientes jóvenes con trastorno bipolar tipo I o II estabilizados, después de al menos dos años de tratamiento, y 20 controles sanos, apareados por edad y sexo. La evaluación incluyó evaluación clínica (YMRS, BDI, ADHD-RS), funcionamiento (nivel académico, situación laboral, consumo de tóxicos) y evaluación neuropsicológica (estimación intelectual, atención, memoria de trabajo, aprendizaje verbal, memoria visual, habilidad y velocidad visoespaciales, fluencia fonética, funciones ejecutivas). Se usó prueba chi-cuadrado para variables categóricas y t-test para las numéricas. No se

observaron diferencias significativas en nivel de estudios cursado, situación laboral, consumo de sustancias o sintomatología maníaca. Las diferencias aparecieron en sintomatología depresiva y de TDAH y algunas funciones neuropsicológicas (cociente intelectual y memoria visual), peores entre los pacientes con TB. Se dan tendencias no significativas hacia un peor rendimiento en habilidades visoespaciales, aprendizaje verbal, memoria de trabajo y flexibilidad. Son necesarios más estudios de seguimiento.

Palabras clave: Trastorno Bipolar de Inicio Temprano, Adolescencia, Neuropsicología, Seguimiento.

ABSTRACT

Deficits in verbal memory, attention and executive functions persist within euthymic phases in bipolar adults, adolescents, and children. Outcome data of medicated pediatric bipolar patients showed improvements comparing unstable baseline status with stabilized follow-up, but deficits remained between patients and

healthy controls in executive functions, verbal memory and visual-spatial tasks. The main aim of this study was to compare the performance of 20 young stabilized type I or II bipolar patients, diagnosed and medicated for at least two years, and 20 healthy controls matched in age and gender. Evaluation included clinical symptomatology (YMRS, BDI, ADHD-RS), functioning (studies level, labor situation, substance use) and neuropsychological battery (intellectual estimation, attention, working memory, verbal learning, visual memory, visual-spatial skills and speed, phonemic fluency and executive functioning). Chi-square test was used to compare categorical measures and t-test for numeric measures. No significant differences emerged in current level of studies, labor status, substance use nor manic symptoms. Significant differences appeared in depressive and ADHD symptoms and some neuropsychological functions, as intellectual quotient and visual memory, worse in EOBD than HC. Trends but not significant deficits were shown in visual-spatial skills, verbal learning, working memory and set-shifting. Longitudinal studies are needed.

Keywords: Early-Onset Bipolar Disorder, Adolescence, Neuropsychology, Follow-up.

INTRODUCCIÓN

Los términos Trastorno Bipolar de Inicio temprano (Early-onset bipolar disorder, EOBD) o Trastorno Bipolar Pediátrico (Pediatric bipolar disorder, PBD) se usan para definir los casos de trastorno bipolar de inicio en la infancia y adolescencia. Esta condición afecta al 0.6-2% de la población infanto-juvenil y al 2-8% de las poblaciones clínicas^{4,13}. En la mayoría de los casos, las funciones cognitivas resultan afectadas a lo largo de la vida del paciente, por lo que se cree que los déficits neuropsicológicos pudieran ser importantes marcadores de las raíces biológicas del trastorno. Déficits en memoria verbal, atención, procesos visoespaciales y funciones ejecutivas son frecuentemente descritos entre los adultos que sufren este trastorno^{5,9,11,12}. La persistencia del bajo rendimiento en estas tareas en pacientes adultos eutímicos y en sus familiares no afectados sugieren que estos déficits, en concreto las disfunciones ejecutiva y visoespacial, pudieran ser específicos y rasgos propios del endofenotipo del trastorno bipolar^{1,2,10}.

Hasta la actualidad y desde hace una década, pocos estudios han analizado en profundidad el funcionamiento neuropsicológico del EOBD o PBD, los cuales eviden-

cian una variedad de déficits cognitivos en atención, memoria verbal, fluencia fonética y funciones ejecutivas que no han resultado consistentes a lo largo de todos los estudios^{3,6}.

Los trabajos que estudian el efecto del tratamiento sobre las funciones neuropsicológicas de pacientes EOBD o PBD son escasos. El grupo más productivo es el de Pavuluri et al, que presenta el seguimiento de dos cohortes comparadas con muestras de población sana. La primera cohorte, de 26 niños PBD en tratamiento con litio o valproato y/o antipsicóticos atípicos, muestra a los 3 años una mejoría en todos los dominios; sin embargo, los PBD siguen mostrando resultados significativamente inferiores a los de 17 controles sanos (HC) seguidos durante el mismo tiempo⁸. Otro estudio siguió a una cohorte de 24 PBD comparados con 34 HC; los pacientes recibieron un tratamiento de 14 semanas con lamotrigina, en una primera fase combinado con antipsicóticos atípicos y en una segunda fase en monoterapia. Los resultados muestran una mejoría significativa en memoria de trabajo y memoria verbal hasta el punto de no diferenciarse significativamente del rendimiento de los controles en estos dominios; sin embargo, en funciones ejecutivas y atención, la ejecución de los PBD sigue siendo inferior⁷.

Nuestro objetivo con este estudio es evaluar el funcionamiento psicosocial, la presencia de síntomas clínicos y el rendimiento neuropsicológico de una muestra de adolescentes con trastorno bipolar en estado eutímico después de al menos dos años de tratamiento psiquiátrico y compararla con una muestra de adolescentes sanos de similar edad, coordenadas socioculturales y proporción de sexo.

MÉTODO

MUESTRA

Se evaluó el rendimiento neuropsicológico y estado clínico de 20 adolescentes con EOBD (18 tipo I y 2 tipo II), eutímicos, diagnosticados en el Hospital Clínic de Barcelona entre 2007 y 2008 y en tratamiento psiquiátrico durante al menos dos años. Once de los 20 habían estado ingresados en la planta de hospitalización. Se comparó con 20 sujetos sanos, similares en edad, sexo y entorno sociocultural. Todos los participantes y cuidadores firmaron el consentimiento informado para el estudio, el cual fue aprobado por los comités de ética y deontología del centro.

MEDIDAS

La batería neuropsicológica evaluó: capacidad cognitiva verbal y visoespacial (a partir de las subescalas de Vocabulario y Cubos de las escalas de inteligencia de Wechsler WISC-IV/WAIS-III en función de la edad de los participantes en el momento de la evaluación), atención y memoria de trabajo (con las subescalas de Dígitos y Letras y Números de las escalas de inteligencia de Wechsler), memoria y aprendizaje verbal (Test de Aprendizaje Verbal-España Complutense), memoria visual (Reproducción dibujos WMS-III, Recuerdo Inmediato Figura de Rey), velocidad de proceso (Stroop Palabras y Color), habilidad y velocidad visomotriz (Copia Figura de Rey, TMT-A), fluencia verbal fonética (FAS) y funciones ejecutivas (Stroop Interferencia, WCST, TMT-B). Las variables clínicas recogidas fueron: Cuestionario de Depresión de Beck (BDI), Escala de Manía de Young (YMRS), Escala de Síntomas de Déficit de Atención e Hiperactividad (ADHD-RS) y patrón de consumo de drogas. Se recogieron variables sociodemográficas como el nivel de estudios en curso y la situación laboral.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se han calculado tablas de contingencia y pruebas chi-cuadrado para las variables categóricas clínicas y

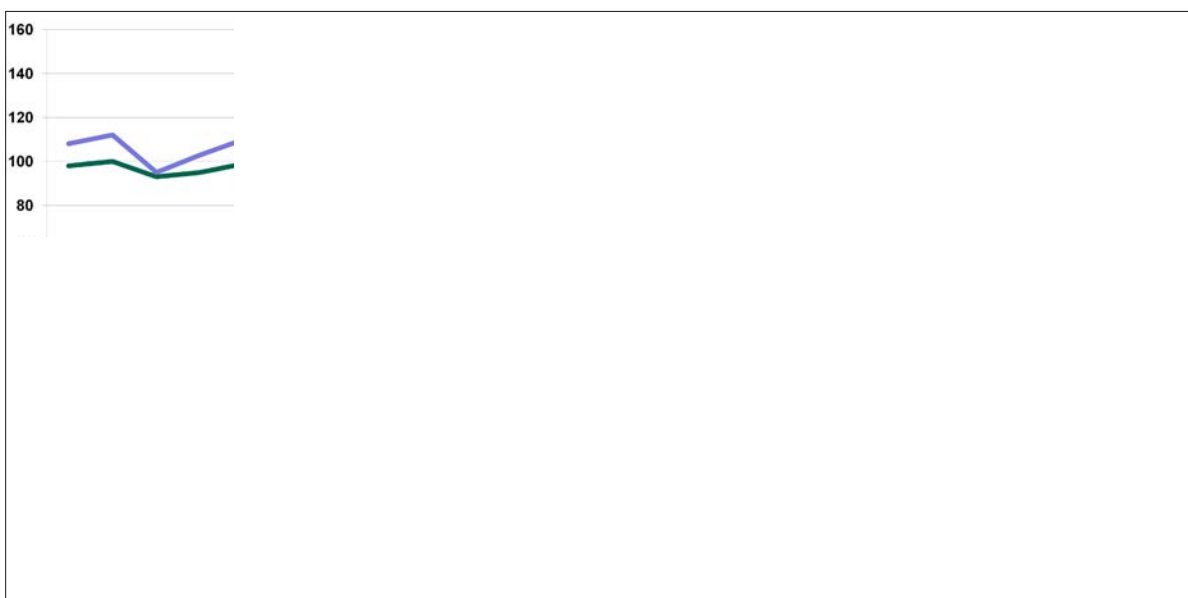
demográficas y pruebas T de Student de datos independientes para las variables numéricas clínicas y de rendimiento neuropsicológico (SPSS 15.0). Para las tablas de contingencia de las variables cualitativas y las diferencias de medias en las escalas clínicas, se estableció como significativo un error alfa del 0,05. Dada la elevada cantidad de medidas neuropsicológicas recogidas y su interdependencia, se estableció como significativo un error alfa inferior a 0,01.

RESULTADOS

En cuanto a las variables sociodemográficas, no hay diferencia entre los grupos en la edad ($18,6 \pm 1,5$ años EOBD, $19,2 \pm 2,1$ años HC) ni en la distribución por sexos (12 mujeres EOBD, 14 mujeres HC). No hay diferencias significativas en los porcentajes de cada grupo en el nivel académico cursado (9 EOBD cursaban estudios de bachillerato o superiores frente a 16 HC) como tampoco en el porcentaje de adolescentes que trabajaban (3 EOBD frente a 6 HC).

No aparecen diferencias significativas en cuanto a los patrones de consumo de sustancias tóxicas, reducidos casi exclusivamente al consumo de alcohol (31% EOBD; 41% HC).

En cuanto a los datos de evolución clínica, uno de



Gráfica 1. Medias en las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas del grupo de adolescentes con trastorno bipolar y el grupo de controles sanos. Las puntuaciones de Vocabulario, Cubos, Dígitos, Letras y Números y CI estimado aparecen en puntuaciones escalares (media 10, desviación típica 3); las puntuaciones del test de Stroop se presentan en puntuaciones típicas (media 50, desviación típica 10); el resto de las puntuaciones se presentan en puntuaciones directas.

los pacientes requirió de ingreso hospitalario durante el seguimiento. Cuatro habían recibido tratamiento anti-depresivo; cinco, tratamiento antipsicótico y 16 estaban todavía en tratamiento eutimizante con litio o valproato. Cuatro de ellos no recibía ya ningún tratamiento farmacológico.

Los EOBD no difirieron de los HC en la YMRS pero sí en la presencia de síntomas depresivos, más importante entre los pacientes como era esperable ($8,45 \pm 7,6$ EOBD; $1,95 \pm 2,3$ HC; $p: 0,001$), y en la presencia de síntomas de déficit de atención e hiperactividad medidos con el ADHD-RS ($14,9 \pm 10,5$ EOBD; $7,42 \pm 4,4$; $p: 0,007$).

El rendimiento neuropsicológico de los EOBD comparado con los HC muestra diferencias significativas en las medidas de Vocabulario ($p: 0,005$), recuerdo inmediato de la Figura de Rey ($p: 0,004$) y recuerdos inmediato y demorado de la Reproducción de dibujos de la WMS-III ($p: 0,007$, $p: 0,01$). Casi alcanza la significación en Cubos o razonamiento visoespacial ($p: 0,016$). En la gráfica 1 puede observarse que a pesar de las pocas diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, los EOBD puntúan por debajo de los HC en casi todas las medidas.

CONCLUSIONES

Los adolescentes con EOBD eutímicos de nuestra muestra, diagnosticados y en tratamiento psiquiátrico durante más de dos años, muestran un rendimiento neuropsicológico y un funcionamiento general ligeramente inferior al de los controles sanos. La persistencia de los déficits se concentra en la competencia verbal y cognitiva general y en la memoria visual. En contra de lo observado en la literatura, no se hallan déficits permanentes en memoria y aprendizaje verbal, atención, memoria de trabajo ni en funciones ejecutivas. Tampoco se observan alteraciones en las habilidades visoespaciales ni en las funciones ejecutivas.

Son necesarios estudios longitudinales que realicen el seguimiento de los tratamientos a pacientes con trastorno bipolar de inicio precoz, que además puedan distinguir entre muestras de pacientes prepúberes y muestras de pacientes adolescentes.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha podido llevarse a cabo gracias a la financiación conseguida del CIBERSAM (Convocatoria Intramural P91E 2009).

BIBLIOGRAFÍA

1. Cahill CM, Green MJ, Jairam R, Malhi GS (2007) Do cognitive deficits in juvenile bipolar disorder persist into adulthood? *J Nerv Ment Dis* 195:891–896
2. Frantom LV, Allen DN, Cross CL (2008) Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 10:387–399
3. Joseph MF, Frazier TW, Youngstrom EA, Soares JC (2008) A quantitative and qualitative review of neurocognitive performance in pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18:595–605
4. Lazaro L, Castro-Fornieles J, de la Fuente JE, Baeza I, Morer A, Pamiás M (2007) Differences between prepubertal- versus adolescent-onset bipolar disorder in a Spanish clinical sample. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 16:510–516
5. Martínez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M (2004) Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 161:262–270
6. Nieto R, Castellanos FX (2011) A Meta-Analysis of Neuropsychological Functioning in Patients with Early Onset Schizophrenia and Pediatric Bipolar Disorder. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 40: 266–280
7. Pavuluri MN, Passarotti A, Mohammed T, Sweeney JA (2010) Enhanced working and verbal memory after lamotrigine treatment in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 12: 213–220
8. Pavuluri MN, West A, Hill K, Jindal K, Sweeney JA (2009) Neurocognitive Function in Pediatric Bipolar Disorder: 3-Year Follow-up Shows Cognitive Development Lagging Behind Healthy Youths. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, March ; 48: 299–307
9. Quraishi S, Frangou S (2002) Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 72:209–226
10. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, Moore PB (2006) A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 93:105–115

11. Seidman LJ, Kremen WS, Koren D, Faraone SV, Goldstein JM, Tsuang MT (2002) A comparative profile analysis of neuropsychological functioning in patients with schizophrenia and bipolar psychoses. *Schizophr Res* 53:31–44
12. Torrent C, Martinez-Aran A, Daban C, Sanchez-Moreno J, Comes M, Goikolea JM, Salamero M, Vieta E (2006) Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry* 189:254–259
13. Youngstrom EA, Findling RL, Youngstrom JK, Calabrese JR (2005) Toward an evidence-based assessment of pediatric bipolar disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol* 34:433–448