

Deficiencias mnésicas, ejecutivas y atencionales como endofenotipos neurocognitivos en el trastorno bipolar: una revisión

Marisol Castañeda Franco,¹ Elsa Tirado Durán,¹

Actualización por temas

SUMMARY

Although many studies have demonstrated that bipolar disorder (BD) is heritable, the disorder's genetic basis remains elusive despite the substantial evidence. Hence, indicators of processes mediating between genotype and phenotype, known as endophenotypes, may be necessary to provide more information about this issue.

Given that endophenotypes could provide information for elucidating the genetic underpinnings of BD, many studies have focused on one class of endophenotypic marker, the neuropsychological measures. In order for a cognitive measure to be considered an endophenotype, it has to 1. be highly heritable, 2. be associated with the illness, 3. be independent of the clinical state and, 4. the impairment must co-segregate with the illness within a family, with non-affected family members showing impairment relative to general population.

In this sense, failures in attention, executive functions and verbal memory are the most consistently reported deficits with the characteristics for endophenotypes. With these factors in mind, the primary interest of this paper was to review the existing literature on neurocognitive functioning in BD as possible endophenotypes.

Studies were identified by searching the major databases (MEDLINE and PSYCINFO) from 1990 to 2007 with the following key words: endophenotype, neurocognitive assessment, bipolar disorder, attention, memory, executive functions, neuropsychological assessment and neuroimaging. The titles and abstracts of the articles identified were examined and those that appeared to fulfill our inclusion criteria were retrieved. Articles were included if they met the following criteria: 1. included adult patients (aged: 16-65), 2. included a psychiatric or normal comparison group, 3. used well-established diagnostic criteria to ascertain diagnosis (DSM, 3rd. and 4th. eds.), 4. provided information about the clinical status of the patients being assessed and 5. cognitive assessment was based on standardized or well established cognitive tasks.

Declarative memory has been studied in BD patients through tests that imply learning of words and stories to evaluate immediate memory, delayed recall and recognition, also considering the kind of strategies that the patients use to evoke verbal material.

It seems that BD patients in depressive phase present deficits in immediate memory and delayed recall, but recognition memory is preserved. This impairment is due to difficulties in the planning and evoking strategies used, associated to prefrontal dysfunction. In manic phase, the patients make a lot of irrelevant associations because the

failure in the system to control impulses. In the absence of the depressive and maniac symptoms, patients continue with anomalies in memory. Euthymic patient can use a similar semantic clustering strategy so that they can recall and recognize fewer words than controls, suggesting impaired encoding of verbal information and there is lack of rapid forgetting, which suggests a relative absence of a storage deficit. Results of studies in declarative memory impairment in BD suggests that the impairments are consistent with deficits in learning, but do not appear to be related to different organizational strategies during learning, and do not appear to be secondary to clinical state. Rather, they are associated with the underlying pathophysiology of the illness.

Regarding executive functions, patients with BD have deficiencies related to planning, organizational strategies, lack of control in the action, conceptual formation and cognitive flexibility. In depressive phase, patients have problems with concept formation, meanwhile the deficit in verbal fluency is due because they use phonemic rather than semantic clues.

In maniac episodes, the executive functions are altered, and it is observed that concept formation and attentional shift are deficient and more evident in patients with a history of psychosis. These deficits explain why maniac persons engage in more risk behaviors, specifically in the inhibiting impulses system. Also in the absence of symptoms, euthymic bipolar disorder patients show no significant differences with respect to controls on attentional set-shifting, problem solving or planning. However, they show qualitative differences involving slower functioning on measures of speed and slower to initiate a response, and present more errors across measures of verbal fluency.

With respect to attentional deficits in BD, several studies have pointed to deficits in sustained attention, also known as concentration, related to the capability to sustain the focus during a considerable amount of time. This attentional domain is deficient in manic patients because the lack of behavioral inhibition which is prevalent in this phase, the increased false responding (commission errors), perseveration and vigilance deficits. In contrast, when patients are depressive, they make more mistakes by omission of relevant stimuli. Also in euthymic patients, a deficit in the inattentive component of sustained attention is reported because of decreased target sensitivity (omission errors) and response time inconsistency.

It is possible that the observed findings do not reflect dysfunction in one isolated brain area, rather a dysregulation of cortical modulation of subcortical networks is considered. In particular, a neuroanatomic model of mood regulation comprising the prefrontal

¹ Unidad de Neuropsicología. Dirección de Servicios Clínicos. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

Correspondencia: Psic. Marisol Castañeda Franco. Unidad de Neuropsicología. Dirección de Servicios Clínicos, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, 14370, México, D.F. Tel: 56-55-28-11 (ext.564). E-mail: castaneda@imp.edu.mx
Recibido primera versión: 20 de septiembre de 2006. Segunda versión: 15 de noviembre de 2007. Aceptado: 15 de enero de 2008.

cortex, amygdala-hippocampal complex, thalamus, basal ganglia, and their inter-connections has been proposed to be implicated in the pathophysiology of mood disorders.

Functional neuroimaging studies also support evidence of these neurocognitive anomalies through the application of neuropsychological paradigms, in which metabolic increments in ventral striate and diminished function in prefrontal cortex during executive assignments is common. During manic or hypomanic episodes, an increment of activity in the ventral prefrontal cortex of the right hemisphere was observed; meanwhile, in depressive phase the patients show an increase in the same sector but in the left hemisphere compared to euthymic patients. During the depressive episodes of the BD type II, it is observed a reduction of the dorsolateral and medial prefrontal cortex metabolism, and an increase in thalamus and amygdala while resolving cognitive activities. Finally, there is a reduction of metabolism in ventral caudal and prefrontal cortex and an increase in amygdala in patients without depressive or manic symptoms. This finding supports the hypothesis of permanent prefrontal dysfunction although the absence of clinical symptoms.

Finally, as Glahn et al. (2004) have suggested, neurocognitive markers may indicate the presence of quantifiable deviation on a genetically influenced dimension that underlies BD. Such endophenotypes would not identify illness genes per se; rather they would indicate a reliably characterized heritable behavioral phenomenon. Nevertheless, at present it is not known which of the many candidate genes for BD may be associated with neurocognitive endophenotypes for the disorder. Some studies have reported promising preliminary findings indicating a relationship between executive performance and a brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism. Given that this gene has been implicated in memory and learning as a function of its role in synaptic transmission, and other genetic association studies have linked this gene to risk for BD, allelic variation in this gene may be associated with cognitive dysfunction in BD.

Key words: Endophenotype, neurocognitive assessment, bipolar disorder, attention, memory, executive functions, neuropsychological assessment, neuroimaging.

RESUMEN

En los últimos años se ha planteado la necesidad de identificar los procesos que median entre el genotipo y el fenotipo del Trastorno Bipolar (TB), dando importancia al estudio de los endofenotipos.

Los endofenotipos tratan del fenotipo interno y que no se observa clínicamente, que se encuentra más cercano a la etiología biológica de la enfermedad que sus signos y síntomas, y que se encuentra influenciado por uno o más genes susceptibles al trastorno. Para que un marcador pueda ser considerado como endofenotipo debe cubrir las siguientes características: 1) ser heredable, 2) estar asociado con la enfermedad, 3) ser independiente del estado clínico y 4) mostrar co-segregación familiar. Dentro de los métodos disponibles para identificar a los endofenotipos se encuentran las mediciones neuropsicológicas y cognitivas entre otras.

Diversos autores han señalado la utilidad de identificar los endofenotipos neurocognitivos del TB para mejorar la capacidad de detección de los genes que predisponen a la aparición del trastorno y ayudar a una mejor definición de los criterios diagnósticos.

En este sentido, se han señalado a las alteraciones en los dominios de atención selectiva, memoria verbal y funciones ejecutivas,

como marcadores endofenotípicos más representativos del TB porque cumplen con los criterios antes mencionados.

Por lo tanto, en el presente artículo se realizó una revisión de los estudios neuropsicológicos reportados en pacientes con TB en estos dominios cognitivos y la descripción de estas deficiencias, así como de los circuitos neuronales asociados con estas alteraciones. Se realizó una búsqueda de artículos en MEDLINE y psyclINFO desde 1990 a 2007 con las siguientes palabras clave: endofenotipo, evaluación neuropsicológica, trastorno bipolar, atención, memoria, funciones ejecutivas, neurocognición y neuroimagen. Los títulos y resúmenes de los artículos identificados fueron examinados y se conservaron aquellos que cubrían nuestros criterios de inclusión. Los artículos se tomaron en cuenta si cubrían los siguientes criterios: 1) incluían pacientes adultos (edad: 16-65), 2) incluían un grupo de comparación psiquiátrico o normal, 3) utilizaban criterios diagnósticos bien establecidos para el diagnóstico (DSM 3ª. y 4ª. eds.), 4) describían información sobre el estado clínico del paciente al momento de la evaluación y 5) utilizaban evaluaciones cognitivas con tareas estandarizadas y bien establecidas.

En relación a la memoria declarativa, los pacientes en un episodio depresivo muestran alteraciones en las pruebas de aprendizaje y de memoria de listas de palabras en las variables de recuerdo libre, tanto a corto como a largo plazo; estas subyacen a deficiencias en la planeación y en la memoria operativa o de trabajo, mismas que persisten después de la fase aguda de cualquier etapa de este padecimiento. Durante la manía se observa un pobre desempeño caracterizado por intrusiones y asociaciones verbales irrelevantes. Se ha señalado que durante la eutimia existen deficiencias asociadas con fallas en la codificación de la información y que no se deben al olvido o a deficiencias en su almacenamiento.

Las evaluaciones que se han realizado de las funciones ejecutivas, coinciden al señalar incapacidad para planear, organizar y controlar la conducta en las fases depresivas y de manía/hipomanía, mientras que en la eutimia los pacientes únicamente muestran diferencias cualitativas en comparación con los sujetos sanos, caracterizadas por fallas ante tareas de fluidez verbal semántica y entlentecimiento en la velocidad de procesamiento.

Con respecto a la atención selectiva, ha sido posible identificar que los pacientes con manía/hipomanía fallan porque presentan mayor cantidad de errores de comisión, asociado con impulsividad y deficiencias en la autorregulación; por otra parte, durante la fase depresiva se observa incapacidad para responder a estímulos importantes y mayor presencia de errores de omisión. Durante la eutimia, se encuentra alterado el componente de inatención debido a que obtienen menores puntajes en la detección del estímulo y requieren mayor tiempo de reacción.

Los hallazgos neuropsicológicos antes descritos parecen reflejar la disregulación en la modulación cortical de las redes subcorticales, particularmente en el circuito que implica a la corteza prefrontal, al complejo amígdala-hipocampal, el tálamo, los ganglios basales y sus interconexiones; circuito que ha sido propuesto como un modelo neuroanatómico de la regulación afectiva. Además de la disregulación en este circuito, parecen estar involucradas disfunciones en los sectores laterales del lóbulo temporal durante las fases de manía/hipomanía.

Palabras clave: Endofenotipo, evaluación neuropsicológica, trastorno bipolar, atención, memoria, funciones ejecutivas, neurocognición, neuroimagen.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se han realizado diversos estudios para identificar los *loci* genéticos del Trastorno Bipolar (TB) con pocos resultados hasta la fecha.¹ Es por ello que se plantea la necesidad de identificar los procesos que median entre el genotipo y el fenotipo dando importancia al estudio de los endofenotipos.

El concepto de endofenotipo se refiere al fenotipo interno que no se advierte clínicamente, pero que puede observarse de manera indirecta a través de las deficiencias que surgen en la ejecución de las pruebas neuropsicológicas. De hecho, los endofenotipos se encuentran más cercanos a la etiología biológica de la enfermedad que sus signos y síntomas clínicos, y están influidos por uno o más genes susceptibles al trastorno. Además, se caracterizan por ser altamente heredables, se encuentran asociados con la enfermedad, son independientes del estado clínico y cosegregan dentro de la familia.²

Además de las pruebas neuropsicológicas, existen otros métodos disponibles para identificar endofenotipos que incluyen las mediciones cognitivas, neurofisiológicas, neuroanatómicas, imagenológicas y bioquímicas.²

Diversos autores señalan que los estudios genéticos moleculares sobre el TB se pueden beneficiar de la aplicación de determinadas mediciones neuropsicológicas porque al definir los marcadores endofenotípicos cognitivos mejoraría la capacidad para detectar los genes que predisponen a la aparición del trastorno, y ayudarían una mejor definición de los criterios diagnósticos.³

En este sentido, en el presente trabajo se realizó una revisión de los estudios neuropsicológicos que describen las características de las alteraciones en funciones ejecutivas, memoria declarativa y atención, ya que estos dominios cognitivos han sido señalados como candidatos fiables para ser endofenotipos neurocognitivos del TB; asimismo, se describen los circuitos neuronales implicados en estas deficiencias. Se realizó una búsqueda de artículos en MEDLINE y psycINFO desde 1990 a 2007 con las siguientes palabras clave: endofenotipo, evaluación neuropsicológica, trastorno bipolar, atención, memoria, funciones ejecutivas, neurocognición y neuroimagen. Los títulos y resúmenes de los artículos identificados fueron examinados y aquellos que cubrían nuestros criterios de inclusión se conservaron. Los artículos se tomaron en cuenta si cubrían los siguientes criterios: 1) pacientes adultos (edad: 16-65), 2) grupo de comparación psiquiátrico o normal, 3) criterios diagnósticos bien establecidos para el diagnóstico (DSM 3^a y 4^a ediciones), 4) información sobre el estado clínico del paciente al momento de la evaluación y 5) evaluaciones neuropsicológicas con instrumentos estandarizados y ampliamente conocidos dentro del ámbito neurocognitivo.

DEFICIENCIAS MNÉSICAS

Los estudios de los procesos mnésicos en el TB se han orientado hacia la memoria declarativa mediante instrumentos que implican el aprendizaje de listas de palabras o historias, que posteriormente son recordadas de manera libre o con claves semánticas y fonológicas, tanto a corto como a largo plazo. Las formas de evaluar estas pruebas distinguen entre las tareas de recuerdo libre y el reconocimiento de material, con la finalidad de analizar la cantidad de estímulos recuperados así como el tipo de estrategias que se utilizan para recuperar la información.⁴

Diversos estudios han documentado deficiencias en la memoria declarativa del TB mediante el *California Verbal Learning Test (CVLT)*;^{5,6,7,8,9,10,11,12} el *Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)*^{13,14,15} y el *Wechsler Paired Associate Learning*.¹⁶

Particularmente, con la utilización del CVLT ha sido posible documentar la naturaleza de las deficiencias mnésicas en el TB, al describir si las deficiencias se encuentran a nivel de la codificación, el almacenamiento o la recuperación de la información.

En este sentido, Bearden y su grupo¹⁷ señalan que los pacientes eutímicos tienen dificultades en el aprendizaje de palabras y recuperan pocos estímulos, tanto a corto como a largo plazo, pero no tienen dificultades para retener las palabras una vez aprendidas. Estas deficiencias se observan con mayor efecto en las tareas de recuerdo libre y reconocimiento, pero no se observan en aquellas donde se utilizan estrategias; es decir, los pacientes son capaces de realizar un procesamiento organizacional al utilizar estrategias semánticas para el aprendizaje y recuperación de la información. Otro dato interesante se refiere a la presencia de intrusiones durante la recuperación de la información, lo cual indica deficiencia en el monitoreo que depende del funcionamiento de la corteza prefrontal.^{18,19}

Lo anterior indica que las deficiencias mnésicas observadas en el TB se relacionan más con una pobre codificación que con un olvido rápido.^{17,20}

Por otra parte, el perfil de ejecución de pacientes en fase depresiva se caracteriza por un pobre desempeño en el recuerdo libre inmediato y en la memoria operativa o de trabajo, mientras que conservan la memoria de reconocimiento. Las deficiencias en el recuerdo libre de palabras se deben a la dificultad para planear, así como para implementar estrategias eficientes de recuperación que dependen de la integridad de funciones ejecutivas controladas por estructuras frontales.^{21,22}

La ejecución mnésica durante las fases de manía/hipomanía se caracteriza por presentar fallas tanto en la adquisición como en la retención de información,^{23,24} al tiempo que los pacientes expresan asociaciones verbales irrelevantes.²⁵

LAS DEFICIENCIAS EN LAS FUNCIONES EJECUTIVAS

Las funciones ejecutivas son actividades mentales complejas necesarias para planificar, organizar, guiar, revisar, regularizar y evaluar el comportamiento. Dentro de ellas se encuentra la memoria operativa o de trabajo, la planeación, el automonitoreo, la autorregulación y la flexibilidad cognoscitiva.⁴

Se han empleado diversas pruebas para el estudio de las funciones ejecutivas en el TB y se han documentado deficiencias al emplear el *Tower of London Test (TL)*,^{14,26,27} el *Trial Making Test part B (TMT)*,²⁷⁻²⁹ el *Brown-Petersen Paradigm*,³⁰ el *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)*,^{16,28,31} el *Stroop Color-word Interference Test*^{16,28,31} y el *Controlled Oral Word Association test (FAS)*.^{6,14,28}

En términos generales, los pacientes con TB presentan deficiencias en las funciones ejecutivas porque tienen problemas relacionados con la planificación, la organización y el control de la acción, la formación de conceptos y la flexibilidad cognitiva. Por lo general, fracasan en tareas que carecen de estructura o claves y perseveran al repetir sus errores, también utilizan estrategias inadecuadas para corregirlos.²⁵

El perfil de ejecución durante la fase depresiva se caracteriza por un pobre desempeño en tareas de toma de decisiones y formación de conceptos como la que se requiere en el WCST;^{24,32} en tanto que, ante tareas de fluidez verbal, muestran deficiencias selectivas porque solamente se afectan las categorías semánticas y se mantienen las fonémicas.³³

Durante la fase de manía/hipomanía se presentan alteraciones en tareas de formación de conceptos, en el cambio del set atencional y, de manera particular, se observan deficiencias en el sistema de control de impulsos conocido como autorregulación.^{32,34,35}

Los pacientes en fase de eutimia no exhiben grandes diferencias en comparación con los controles sanos; sin embargo, cualitativamente se observa una leve tendencia para resolver pobremente tareas de fluidez verbal semántica y enlentecimiento en la velocidad de procesamiento. Lo anterior señala que a pesar de que los pacientes eutímicos pueden lograr un nivel de ejecución similar al de las personas sanas en tareas de resolución de problemas complejos, planeación, cambio del set atencional, automonitoreo y fluidez verbal, la calidad de su ejecución podría verse afectada debido a que cometen mayor cantidad de errores en la fluidez verbal y porque requieren más tiempo del estandarizado para completar las tareas.^{20,36,37}

DEFICIENCIAS ATENCIONALES

Los estudios neuropsicológicos de los procesos atencionales en el TB se han orientado hacia la atención sostenida, la

cual se refiere a la capacidad para mantener una actividad atencional por un período de tiempo y comprende complejas interacciones de funciones por medio de las cuales el foco atencional es mantenido con esfuerzo, resistiendo el incremento de la fatiga y las condiciones de distractibilidad⁴

Las mediciones neuropsicológicas que se han utilizado para medir la atención sostenida en el TB incluyen el *Continuous Performance Test (CPT)*³⁸⁻⁴⁰ y el *Mackworth Clock Task*.⁴¹

Al describir la naturaleza de las deficiencias atencionales en los pacientes bipolares, se observa que durante la fase depresiva existe menor sensibilidad para detectar el estímulo y por ende mayor porcentaje en errores por omisión.⁴²⁻⁴⁵

En tanto que durante la fase de manía/hipomanía se presentan errores de comisión o falsas respuestas, perseveraciones, y menor detección del estímulo; además se encuentran afectados los tres componentes de la atención sostenida que incluyen la inatención, la impulsividad y la vigilancia.⁴³⁻⁴⁶

Por su parte, los pacientes en fase de eutimia también presentan alteraciones por fallas en el componente de inatención debido a que obtienen menores puntajes en la detección del estímulo y requieren mayor tiempo de reacción.⁴⁶

CIRCUITOS NEURONALES IMPLICADOS EN LAS ALTERACIONES COGNITIVAS DEL TB

Los hallazgos neuropsicológicos antes descritos parecen reflejar la disregulación en la modulación cortical de las redes subcorticales, particularmente en el circuito que implica a la corteza prefrontal, al complejo amigdalino-hipocámpal, el tálamo, los ganglios basales y sus interconexiones; mismo que ha sido propuesto como un modelo neuroanatómico de la regulación afectiva.^{17,47} Además de la disregulación en este circuito, parecen estar involucradas disfunciones en los sectores laterales, que afectan especialmente al lóbulo temporal durante las fases de manía/hipomanía.¹⁷

Diversos estudios de neuroimagen funcional, en los cuales se mide la actividad metabólica cerebral durante la resolución de paradigmas cognitivos, confirman lo anteriormente mencionado. En estudios con la Tomografía por Emisión de Fotón Único (SPECT) ha sido posible determinar que durante la fase de manía existen cambios en el cíngulo anterior y en la vía órbita-frontal izquierda, lo que es compatible con los modelos de procesamiento de información emocional.⁴⁸ Con la Resonancia Magnética Funcional (RMf), los pacientes en fase depresiva exhiben reducción en el metabolismo prefrontal y en el de la corteza paralímbica anterior, así como incremento en el metabolismo del estriado ventral, el tálamo y la amígdala derecha.⁴⁹ En tanto que los pacientes en fase de eutimia presen-

tan incremento de metabolismo en el cerebelo, el giro lingular y la cuneia; por lo que Ketter⁴⁹ propone un "síndrome afectivo-cognitivo-cerebelar", en el que existe una alteración en la regulación del afecto entre el cerebelo y los circuitos ténporo-límbicos.

Otros estudios han involucrado el funcionamiento de la corteza prefrontal ventral derecha en pacientes eutímicos durante la resolución de paradigmas de funcionamiento ejecutivo con RMf; en tanto que los pacientes en fase depresiva presentan incremento del metabolismo del córtex prefrontal ventral (CPFV) del hemisferio izquierdo, observándose un patrón similar en el hemisferio derecho en pacientes con manía. Con esto se concluye que las regiones anterior y dorsal del CPFV se asocian con características de rasgo porque se interconectan con estructuras corticales como la corteza prefrontal dorsolateral y el córtex ténporoparietal. En cambio, las alteraciones de estado se vinculan a una disfunción ventral que se encuentra relacionada con estructuras límbicas.⁵⁰

CONCLUSIONES

De acuerdo con Glahn y sus colaboradores,³ los marcadores neurocognitivos se están postulando como índices cuantificables del TB. Estos endofenotipos no pueden identificar los genes de la enfermedad *per se*; no obstante, pueden señalar un fenómeno conductual heredable y altamente confiable.

En el presente trabajo se presentó una revisión de los estudios neuropsicológicos que reportan alteraciones en los dominios de atención, memoria y funciones ejecutivas, ya que cada uno de ellos cumple con los criterios establecidos para ser endofenotipos del TB. En este sentido, las deficiencias atencionales se caracterizan por fallas en la detección del estímulo, errores de comisión y perseveraciones, siendo estas alteraciones más graves durante las fases de manía y depresión. Con respecto a las deficiencias mnésicas, el perfil de funcionamiento se caracteriza por fallas en la codificación de la información y por tanto no involucra su olvido. Por su parte, las deficiencias ejecutivas son más amplias y complejas porque los pacientes en fases de manía o de depresión tienen alteraciones relacionadas con la planificación, la organización, la autorregulación, la formación de conceptos y la flexibilidad cognoscitiva. Estas deficiencias parecen reflejar la ineficiencia de la corteza prefrontal para regular la actividad de estructuras subcorticales como el complejo amigdalino-hipocampal, el tálamo, los ganglios basales y sus interconexiones, dando como resultado la disfunción del circuito que regula el afecto.

Dado que uno de los criterios para considerar un marcador como endofenotipo válido es que éste se encuentre presente cuando los pacientes están en remisión de las fases

agudas de la enfermedad, concluimos que las alteraciones cognitivas que se presentan en el estado de eutimia son las más representativas; es decir, las deficiencias en la codificación de información ante tareas de memoria verbal, las alteraciones en la detección de estímulos al utilizar paradigmas de atención sostenida, así como la lentitud en la fluidez verbal y un mayor tiempo del estandarizado para realizar tareas que evalúan funciones ejecutivas, podrían considerarse marcadores endofenotípicos confiables del TB.

Para finalizar, es pertinente resaltar que todavía no se conocen cuáles de los muchos genes candidatos para el TB podrían estar asociados con los endofenotipos cognitivos del trastorno,³ sin embargo, algunos estudios han reportado hallazgos prometedores y preliminares que relacionan las alteraciones ejecutivas y mnésicas con un gen de factor neurotrófico,^{51,52} iniciándose así el camino para la búsqueda de la asociación entre los endofenotipos cognoscitivos y los genes del TB.

REFERENCIAS

1. Almazy L, Blangero J. Endophenotypes as quantitative risk factors for psychiatric disease: rationale and study design. *Am J Med Genet* 2001;105:42-44.
2. Gottesman I, Gould T. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003;160:636-645.
3. Glahn D, Bearden C, Niendam T et al. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2004;6:171-182.
4. Lezak M. *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press; 2004.
5. Delis D, Kramer J, Kaplan E et al. *The California Verbal Learning Test*. New York: Psychological Corporation; 1987.
6. Atre-Vaidya N, Taylor M, Seidenberg M et al. Cognitive deficits, psychopathology and psychosocial functioning in bipolar mood disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychol Behav Neurol* 1998;11:120-126.
7. Van Gorp W, Altshuler L, Theberge D et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:41-46.
8. Van Gorp W, Altshuler L, Theberge D. Declarative and procedural memory in bipolar disorder. *Boil Psychiatry* 1999;46:525-531.
9. Cavanagh J, Van Bechk M, Muir W et al. Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry* 2002;180:320-326.
10. Fleck D, Shear P, Zimmerman M. Verbal memory in mania: effects of clinical state and task requirements. *Bipolar Dis* 2003;5:375-380.
11. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:262-270.
12. Clark L, Iversen S, Goodwin G. A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania. *Am J Psychiatry* 2001;158:1605-1611.
13. Rey A. *L'Examen Clinique en Psychologie*. Paris: Press Universitaire de France; 1964.
14. Ferrier I, Stanton B, Kelly T et al. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 1999;175:246-251.
15. Krabbendam L, Honing A, Weisman J et al. Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:274-280.
16. Zubieta J, Huguelet P, O'Neil R. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2001;102:9-20.

17. Bearden C, Glahn D, Monkul S et al. Sources of declarative memory impairment in bipolar disorder: mnemonic processes and clinical features. *J Psychiatric Res* 2006;40:47-58.
18. Bräebion G, Gorman J, Amador X et al. Source monitoring impairments in schizophrenia: characterization and associations with positive and negative symptomatology. *Psychiatry Res* 2002;112 (1):27-39.
19. Schacter D, Norman K, Koutstaal W. The cognitive neuroscience of constructive memory. *Ann Rev Psychology* 1998;49.
20. Rubinsztein J, Michael A, Paykel E et al. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol Med* 2000;30:1025-1036.
21. Fossati P, Deweer B, Raoux N et al. Les troubles de la récupération mnésique; un argument en faveur d'un dysfonctionnement des structures sous-cortico-frontales dans la dépression. *Encéphale* 1995;21:295-305.
22. Isley J, Mofoot A, O'Carroll R. An analysis of memory dysfunction in major depression. *J Affect Disord* 1995;35:1-9.
23. Dhingra U, Rabins P. Mania in the elderly: a 5-7 year follow-up. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:581-583.
24. Sweeney J, Kmiec J, Kupfer D. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol Psychiatry* 2000;48:674-685.
25. Martínez-Arán A: Deterioro cognitivo y trastorno bipolar. I Congreso virtual de Psiquiatría 1 de febrero - 15 de marzo 2000 (citado 11/02/06); conferencia 31-CI-A: (24 pantallas). http://www.psiquiatria.com/congreso/mesas/mesa31/conferencias/31_ci_a.htm
26. Iacono W. Identifying genetic risk for psychopathology. The science of clinical psychology: accomplishments and future directions: Washington: American Psychological Association; 1998.p.3-22.
27. El-Badri S, Ashton C, Moore P. Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2001;3:79-87.
28. Zalla T, Joyce C, Szoke A. Executive dysfunctions as potential markers of familiar vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004;121:207-217.
29. Hawkins K, Hoffman R, Quinlan D et al. Cognition, negative symptoms, and diagnosis: a comparison of schizophrenic, bipolar, and control samples. *J Neuropsych Clin Neurosci* 1997;9:81-89.
30. Gourovitch M, Torrey E, Gold J. Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999;45:639-646.
31. McGrath J, Scheldt S, Welham J. Performance on pruebas sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. *Schizophr Res* 1997;26:127-137.
32. Murphy F, Sahakian J. Neuropsychology of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2001; 178:s120-s127.
33. Porter R, Gallagher P, Thompson J et al. Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2003;182:214-220.
34. Albus M, Hubmann W, Wahlheim C et al. Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:87-93.
35. Goodwin F, Jamison K. Manic-depressive Illness. New York: Oxford University Press; 1990.
36. Olley A, Malhi G, Bachelor J et al. Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. *Bipolar Dis* 2005;7:43-52.
37. Rossi A, Arduini L, Daneluzzo E et al. Cognitive function in euthymic bipolar patients, stabilized schizophrenic patients, and healthy controls. *J Psychiatr Res* 2000;34:333-339.
38. Rosvold H, Mirsky A, Sarason I et al. A continuous performance test of brain damage. *J Consult Psychol* 1956;20:343-350.
39. Clark L, Iversen S, Goodwin G. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2002;180:313-9.
40. Wilder-Willis K, Sax K, Rosenberg H. Persistent attentional dysfunction in remitted bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001;3:58-62.
41. Harmer C, Clark L, Grayson L. Sustained attention deficit in bipolar disorder is not a working memory impairment in disguise. *Neuropsychologia* 2002;40:1586-1590.
42. Bora E, Vahips, Gonula et al. Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:110-116.
43. Clark L, Goodwin G. State and trait related deficits in sustained attention in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004;254:61-68.
44. Liu S, Chiu Ch, Chang C et al. Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state dependent markers. *Am J Psychiatry* 2002;159:975-982.
45. Swann A, Pazzaglia P, Nicholls A et al. Impulsivity and phase of illness in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2003;73:105-111.
46. Bora E, Vahip S, Akdeniz F: Sustained attention deficits in manic and euthymic patients with bipolar disorder. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1097-1102.
47. Soares J, Mann J. The anatomy of mood disorders- review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry* 1997;41:86-106.
48. Goodwin G, Cavanagh J, Glabus M et al. Uptake of 99 mTc-exametazime shown by single photon emission computed tomography before and after lithium withdrawal in bipolar patients: associations with mania. *Br J Psychiatry* 1997;170:426-430.
49. Ketter T, Kimbrell T, George M et al. Effects of mood and subtype on cerebral glucose metabolism in treatment-resistant bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2001;49:97-109.
50. Blumberg H, Leung H, Skudlarski P et al. A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state - and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60: 601-609.
51. Rybakowskia J, Borkowskab A, Czerkic P. Polymorphism of the brain-derive neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients. *Bipolar Disord* 2003;5:468-472
52. Egan M, Kojima M, Callicott J. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003;112:257-269.