

ALTERACIONES DE LAS FUNCIONES COGNITIVAS EN PACIENTES CON
TRASTORNO BIPOLAR: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE EVIDENCIAS EN ESTUDIOS
TRANSVERSALES.

ESTER ROMERO.

Docente titular de Neuropsicología, Universidad de Palermo y Universidad del Salvador
Buenos Aires

Coordinadora del área de Evaluación Psicológica del Centro de Psiquiatría Biológica de Buenos
Aires.

Doctoranda UCES

email: esterromero@fibertel.com.ar

1. Introducción

Nuestro bagaje biológico implica una organización genética preprogramada que forma parte de nuestro equipo emocional, cognitivo y conductual. Es decir, es responsable del funcionamiento de nuestro lenguaje, de nuestra memoria y capacidad de aprender, de nuestros movimientos y pensamientos y de nuestros afectos.

Pero este programa biológico que nos prepara para hablar, para escuchar, para andar y para planificar, no es un factor unívoco ya que el desarrollo humano se da solamente dentro de un especial interjuego de feedback con el ambiente. Nuestra organización biológica preprogramada está correlacionada fuertemente con el ambiente en donde se crea un espacio de indistinción. Clásicamente y desde la neurología, se sabe que los hemisferios cerebrales están preparados para llevar a cabo procesamientos de la información de orden diferente. Se ha identificado al hemisferio derecho como el cerebro emocional, o sea, el sistema cerebral que se encarga de los afectos. Es por eso que los datos de la realidad muestran que las disfunciones advertidas en esta amplia

zona se correlacionan con trastornos del espectro afectivo. Incluso trabajos con neuroimágenes dan cuenta de una disminución de la activación en la parte posterior del hemisferio derecho en cuadros depresivos y un relativo incremento en la activación de la misma zona en condiciones de ansiedad (Keller, Nitschke, Bhargave, Deldin Gergen, Millar y Heller, 2000).

2. Trastornos del estado de ánimo

El nacimiento de la psiquiatría como rama de la medicina puede situarse en el siglo XIX. Por ella es descripta la melancolía como una forma patológica y grave de la tristeza como el sentimiento humano generador de sufrimiento intrasubjetivo (Stagnaro 2007). En la segunda mitad del siglo XIX en Alemania, Emil Kraepelin hace ingresar el término melancolía a la nosografía psiquiátrica, y en su últimos trabajos la utiliza para designar los períodos depresivos de de la patología maníaco depresiva. Es Eugene Bleuler, discípulo de Kraepelin, quien posteriormente acuña el término de “trastornos afectivos”, tal como lo usamos en la actualidad para describir una amplia variedad sintomática. A partir de esta perspectiva habría 2 tipos de trastornos afectivos: unipolares y bipolares, diferenciándose la depresión bipolar por fluctuaciones anímicas que parten de la eutimia (estado de ánimo normal o asintomático) hacia estados de euforia o exaltación conocidos como estados sintomáticos de hipomanía o de manía (Vázquez, 2007).

En la actualidad reconocidos estudios llevados a cabo por la OMS (Organización mundial de la Salud) consideran que la mayor causa de mortalidad prematura y capacidad vital de un individuo, está representada por las enfermedades cardíacas en primer lugar, a las que les siguen en orden de importancia los trastornos afectivos. Según las investigaciones de esta organización, la incapacidad generada por la

enfermedad depresiva es mayor que la que resulta de accidentes de tránsito, accidentes cerebro vasculares, enfermedades infecciosas y /o respiratorias. Dentro de las manifestaciones de la patología afectiva, la enfermedad bipolar es uno de los tópicos que suscitan mayor interés. Esto ocurre tanto en el ámbito clínico como en la investigación y en la especulación teórica (Hornstein 2005).

2.1. Clasificaciones y criterios diagnósticos actuales. La herramienta diagnóstica más utilizada a nivel mundial y transcultural es el Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales. Este manual fue actualizándose desde su primera versión en 1951, como DSM I, hasta llegar al texto revisado de la edición número cuatro utilizado en la actualidad (DSM-IV-TR).

En el nuevo manual DSM-IV-TR (America Psychiatric Association 2000) se presentan 4 tipos de trastorno bipolar: tipo I, tipo II, ciclotimia y trastorno bipolar no especificado. En los modernos desarrollos teóricos acerca del trastorno bipolar que han inspirado las aproximaciones más recientes al diagnóstico de bipolaridad se destacan los de Hagop Akiskal, quien extiende el concepto y la clasificación planteando un “espectro” de la enfermedad, el cual abarca una tipología ricamente diferenciada en su faz semiológica y evolutiva (Akiskal y Pinto 1999).

2.2. Epidemiología y prevalencia. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha declarado como epidemia a los trastornos afectivos, y la OMS pronostica que la depresión será la primera causa de discapacidad a nivel mundial hacia el año 2020. El riesgo para el trastorno depresivo mayor a lo largo de la vida en la población general es de entre el 10 al 25% para las mujeres y entre el 5 y el 12% para los hombres, y estas tasas no están relacionadas con factores culturales, económicos o raciales (Vázquez

2007). El trastorno bipolar se presenta en todas las culturas con una prevalencia entre 3.7 y 6.6%. Según algunas fuentes la razón varones/mujeres es de 1.3 a 2.1 respectivamente (Mena, Correa, Nader y Boehme, 2004).

Aunque pueden aparecer en cualquier momento de la vida de un individuo los trastornos bipolares, especialmente del tipo II suelen aparecer más tempranamente, antes de los 25 años, y en forma de cuadros depresivos que conducen a errores diagnósticos. En gran número de casos el diagnóstico se realiza tardíamente y la demora es calculada en alrededor de 9 años. Esto puede atribuirse las dificultades por parte del paciente y de su entorno, de advertir fases previas hipomaniacas. También el profesional consultado o la familia pueden desestimar estos estados hasta que son claramente verificables (Vazquez 2007).

3. Neuropsicología del trastorno bipolar

Las contribuciones de la neuropsicología a la comprensión del trastorno bipolar han estado orientadas a determinar no solo las áreas cognitivas comprometidas sino la persistencia de dicho compromiso en los distintos estadios de la enfermedad bipolar (Goodwin y Jamison, 2007). Estos autores señalan que en las escalas tradicionales de inteligencia como la WAIS, si bien el CI total se encuentra frecuentemente dentro de límites de rendimiento normal, el coeficiente de ejecución es comparativamente más bajo. Este resultado persiste aún en períodos de remisión de la enfermedad y cuando son evaluados con éste mismo instrumento individuos de población en riesgo que no padecen el trastorno (por ejemplo familiares en primer grado).

De la mayoría de los estudios consultados hasta ahora surge que los pacientes que sufren de trastorno bipolar presentan alteraciones de la atención, la memoria declarativa

y las funciones ejecutivas, aún en períodos de ausencia sintomatológica (Thompson, Gray, Huges, Watson, Young y Ferrier, 2007).

Una extensa revisión del tema realizado por Quraishi y Frangou (2002) señalan que si bien los pacientes pueden tener un funcionamiento intelectual general normal, la mayoría de ellos presentan alteraciones en la capacidad de administrar los recursos atencionales, en las funciones ejecutivas y en la memoria verbal, especialmente en los momentos agudos de la enfermedad. Varios investigadores coinciden en que estas alteraciones pueden persistir en períodos eutímicos, aunque en forma más atenuada (Quarishi y Frangou 2002; Robinson, Thompson, Gallagher, Goswani, Young Ferrier y Moore 2006; Martínez-Aran, Vieta, Colom, Torrent, Sánchez Moreno, Bernabarre, Goikolea, Comes, y Salamero 2004; Malhi, Ivanovski, Hadzi-Pavlovic, Mitchell, Vieta y Sachdev 2007).

3.1. Memoria y aprendizaje. Desde el punto de vista del funcionamiento en aprendizaje y memoria, la mayoría de los trabajos concluyen que no hay evidencia de déficits en memoria semántica y en aprendizaje procedimental, como así tampoco es probable que se observen déficits significativos de la evocación de los detalles en el recuerdo de los eventos pasados (Goodwin y Jamison, 2007). Parece haber mayor consenso en que la memoria de trabajo es afectada significativamente. En tests tradicionales se ha observado que los pacientes podían recordar menos dígitos que los controles cuando les era solicitada la repetición en forma inversa. No obstante, la repetición directa no presentó diferencias significativas con el desempeño normal (Thompson et al, 2007). Esta prueba también se encontró alterada no solo en pacientes bipolares diagnosticados y sintomáticos, sino en sujetos que son parientes de primer grado de estos mismos (Ferrier, Chowdhury, Thompson, Watson y Young, 2004).

Tanto durante los episodios maníacos como los depresivos, la memoria verbal se presenta alterada. El grado de déficit parece depender de la presencia de síntomas psicóticos dentro de la evolución de la enfermedad (Quraishi y Frangou, 2002). El aprendizaje verbal está más alterado en pacientes que presentan menor perfusión en regiones frontal posterior y posterior del cíngulo (Bernabarré, Vieta, Martínez-Arán, García-García, Martín, Lomeña, Torrent, Sánchez Moreno, Colom, Reinares y Valdéz, 2003). Martínez Arán y colaboradores encontraron estos déficits en pacientes bipolares, tanto en estadios agudos como en remisión.

En otros estudios no parece ser la memoria la más afectada de las funciones. Robinson y colaboradores (Robinson et al, 2006) detallan que la atención, la velocidad psicomotora y la memoria inmediata se presentaron mucho menos alteradas en comparación con otros dominios, tales como algunos aspectos de las funciones ejecutivas.

La memoria de trabajo también ha sido objeto de investigación en pacientes eutímicos. El trabajo de Thompson y colaboradores comprobó un déficit específico en el componente ejecutivo de la memoria de trabajo. Martínez Arán y colaboradores presentaron resultados de su investigación que sugieren la alteración de algunos aspectos de la memoria relacionados con la codificación, la consolidación y evocación de la información. Los hallazgos apuntan a un compromiso de estructuras frontales y temporo hipocámpicas, lo cual sugiere que las funciones ejecutivas podrían intervenir en los déficits de memoria encontrados.

Robinson y colaboradores suponen una responsabilidad de los déficits en las funciones ejecutivas en cuanto al procesamiento ineficaz en la codificación y evocación de la información lo que induce al desempeño deficitario de la memoria (Robinson et al, 2006). En la mayoría de los trabajos se utilizaron diferentes versiones de tests de listas

de palabras para evaluar la memoria verbal, y algunas de estas pruebas suponen un fuerte compromiso de las funciones ejecutivas en la tarea de aprendizaje, almacenamiento y recuperación de la información, tal como se explicará más adelante.

3.2. Atención y funciones ejecutivas. La mayoría de los pacientes bipolares presentan alguna disfunción en tareas que implican atención selectiva como el conocido test de Stroop. Esta prueba, junto con otra tradicionalmente utilizada en la evaluación de la atención, el Trail Making Test, se muestran alteradas en estos pacientes durante períodos asintomáticos (Thompson et al, 2007).

La naturaleza de las pruebas es un factor importante a la hora de elegir los instrumentos a utilizar. Quraishi y Frangou (2002) recomiendan la utilización del TMT (Trail Making Test) debido a su mayor sensibilidad para detectar déficits de la atención.

La capacidad de administrar los recursos atencionales está vinculada con las funciones ejecutivas. En evaluaciones realizadas mediante instrumentos neuropsicológicos tradicionales para funciones frontales como lo es el test de selección de cartas de Wisconsin, se han observado déficits de formación conceptual y flexibilidad, en todas las fases del trastorno bipolar (Goodwin y Jamison, 2007).

No todos los aspectos de las funciones ejecutivas muestran el mismo nivel de alteración, siendo la fluidez categorial y la manipulación mental los dominios más afectados (Robinson et al, 2006; Martínez-Arán et al, 2004). La capacidad de conceptualización, la flexibilidad en el cambio de la preparación mental y la planificación se han visto más afectadas en pacientes evaluados durante períodos agudos de manía (Quraishi y Frangou, 2002).

Bernabarre, Vieta y colaboradores, señalan un patrón específico de perfusión en los pacientes con trastorno bipolar, caracterizado por la asimetría en irrigación cerebral de

la región del estriado. Esta anomalía parece explicar, según estos autores, tanto la sintomatología maníaca como el déficit observado en tareas de memoria, atención y ejecutivas (Bernabarre et al, 2003). El desempeño deficitario en el test de selección de cartas de Wisconsin se asocia a disfunciones del lóbulo frontal, específicamente prefrontal dorso lateral. En trabajos recientes se ha advertido que las anomalías pueden encontrarse también a nivel de la corteza prefrontal ventral, responsable de la capacidad inhibitoria de las respuestas. En esta línea de investigación se han utilizado técnicas de neuroimágenes y pruebas neuropsicológicas específicas como el test de Hayling de oraciones incompletas (Frangou, Haldane, Roddy y Kumasi, 2005; Frangou, Kingdon, Raymond y Shergill, 2007)

3.3. Efectos del tratamiento farmacológico en la cognición. Dado que la mayoría de los pacientes bipolares, aun en estado de remisión, se encuentran bajo tratamiento farmacológico, no es posible todavía determinar con certeza cuánto del déficit cognitivo desplegado en las evaluaciones se debe a este factor. Según las investigaciones, los estabilizadores del ánimo, que son los fármacos más comúnmente utilizados en estos casos, no parecen tener toda la responsabilidad de los déficits cognitivos. Tampoco ha sido ponderado aún el efecto de las benzodiazepinas y los antipsicóticos en el rendimiento en los tests (Robinson et al, 2006).

Existen hipótesis acerca de los efectos neurotóxicos de la hipercortisolemia generada en las fases agudas de la enfermedad, particularmente en la manía, y que pueden contribuir o empeorar algún daño previo del tejido neural. Cada episodio sucesivo agravaría esta condición y resultaría finalmente en el deterioro del funcionamiento cognitivo (Robinson y Ferrier, 2006). La información suministrada por otros autores, indica que los tratamientos con litio pueden contribuir al déficit de la

memoria y de la velocidad psicomotora. Mientras tanto los antiepilépticos modernos usados habitualmente en el tratamiento del trastorno bipolar (Oxcarbacepina, carbamazepina, topiramato, lamotrigina y el valproato de sodio) causan poco o ningún trastornos cognitivo (Suárez, 2007; Thompson et al, 2007). La mayoría de los estudios que surgen de la revisión de Thompson de 1991 (citado en Thompson et al, 2007) señalan que los tratamientos antidepresivos modernos no producen efectos deletéreos en la cognición, como así tampoco se han informado alteraciones del status neurocognitivos en pacientes medicados con neurolépticos (King, 1990, citado por Thompson et al, 2007). Sin embargo, se han encontrado alteraciones de las funciones ejecutivas en pacientes bipolares que han estado más de 6 meses libres de toda medicación

3.4. Problemas metodológicos y limitaciones frecuentes en las investigaciones sobre trastornos bipolares.

La mayoría de los trabajos implican evaluaciones bastante exhaustivas del funcionamiento cognitivo. No obstante en éstos se señalan algunas limitaciones importantes. En primer lugar el tamaño de las muestras es en general pequeño y no permite un análisis estadístico más sofisticado y clarificador de las diferencias entre grupos (Martínez-Arán, Vieta, Colom, Torrent, Sánchez - Moreno, Reinares, Bernabarre, Goikolea, Brugué, Daban y Salamero, 2004; Ferrier et al, 2004; Malhi et al, 2007).

Dos temas relevantes en el estudio de estos pacientes deberían ser tenidos en cuenta. En primer lugar, tanto en el estudio de Robinson y colaboradores (Robinson et al, 2006) como en el de Martínez-Arán y otros (Martínez-Arán, Vieta, Reinares, Colom, Torrent, Sánchez -Moreno, Bernabarre, Goikolea, Comes y Salamero, 2004), y aún como en el más reciente y exhaustivo de Malhi y colaboradores (Malhi et al, 2007) no

se incluyen estudios prospectivos que aporten datos de los mismos sujetos en distintos períodos de su trastorno. Esto mismo se sugiere como ideal para poder medir y controlar síntomas residuales en los períodos eutímicos (Robinson et al, 2006).

Por otro lado la selección de los instrumentos de evaluación neuropsicológica es de suma importancia. Es reconocido el problema de la superposición de funciones en un mismo test enturbiando esto los resultados de desempeños en la atención, la memoria y las funciones ejecutivas. Existe una relación entre éstas últimas y la memoria verbal que no siempre es reconocida. Una falla en la capacidad de generar estrategias para la codificación y la recuperación de la información, lo cual está relacionado con el funcionamiento ejecutivo, puede resultar en un déficit de memoria (Robinson et al, 2006; Martínez-Arán, Vieta, Reinares, Colom, Torrent, Sánchez -Moreno, Bernabarré, Goikolea, Comes y Salamero, 2004).

Por otra parte, algunos tests son más adecuados que otros debido a su mayor sensibilidad, ya que los resultados pueden ser diferentes dependiendo de los instrumentos que se han usado. Existen tests como el test de trazos (Trail Making Test) mencionado más arriba, que se recomiendan como los más apropiados para evaluar atención en trastorno bipolar, dado que posee un extenso componente de este dominio a pesar de ser tradicionalmente considerado como test de habilidades ejecutivas (Quraishi y Frangou, 2002).

El otro punto a tener en cuenta se refiere a la naturaleza estructural de las pruebas utilizadas corrientemente en neuropsicología y por las cuales es posible que se superpongan aspectos de diferentes funciones cognitivas en una sola prueba. Es el caso de los tests de memoria verbal. En ellas debe tenerse en cuenta que las que tienen el diseño del California Verbal test como el TAVEC (Test de Aprendizaje Verbal España - Complutense), por ejemplo, tienen mayor peso de función ejecutiva ya que incita a

generar estrategias semánticas de codificación (Robinson y Ferrier, 2006). En ese sentido la prueba de aprendizaje verbal de Rey, al no presentar propuestas categoriales se presenta más libre y pura en términos de la evaluación de la capacidad de aprender una lista de palabras y por lo tanto sería una prueba reelección para evaluar la memoria episódica verbal más precisamente.

Otra de las limitaciones observadas se refiere a que en la mayoría de los estudios se han agrupado a pacientes con grados diversos de patología. Hay pocos estudios que hagan diferencia entre pacientes diagnosticados con trastorno bipolar tipo I y trastornos bipolar tipo II. Esto cobra importancia desde el momento en que en la constelación sintomática de la bipolaridad podemos encontrar episodios de psicosis o abuso de sustancias que tienen también su impacto en las funciones ejecutivas y en la memoria verbal (Quraishi y Frangou, 2002).

Así mismo, la mayoría de los estudios realizados en pacientes bipolares son transversales. Los mismos comparan el rendimiento de pacientes bipolares con controles sanos y muchos de ellos proporcionan información acerca de las alteraciones cognitivas encontradas en los diferentes estadios de la enfermedad. No obstante para algunos autores éstos solo constituyen indicadores aproximados. Muchos investigadores señalan este hecho como una importante limitación y sugieren que el testeo sucesivo con las mismas técnicas y sobre los mismos sujetos permite determinar más correctamente la cualidad progresiva de los cambios cognitivos (Goodwin y Jamison 2007; Martínez-Arán, Vieta, Reinares, Colom, Torrent, Sánchez -Moreno, Bernabarré, Goikolea, Comes y Salamero, 2004; Malhi et al, 2007; Robinson y Ferrier, 2006).

4. Déficit cognitivo en trastorno bipolar: rasgo de estado o endofenotipo? Una de las cuestiones que ha suscitado mayor interés científico últimamente ha sido el tema de los

déficits neuropsicológicos como rasgo marcador de estado o inherente a la enfermedad bipolar misma. Numerosas investigaciones dan cuenta de alteraciones significativas en el funcionamiento cognitivo de pacientes en períodos en los que estos están libres de síntomas.

Lucy Robinson y colaboradores (Robinson et al, 2006) realizaron un meta análisis de los trabajos en los que fueron hallados déficits cognitivos en pacientes bipolares eutímicos. Estos autores encontraron evidencia de alteración significativa de la fluencia categorial y manipulación mental, ambos aspectos de la función ejecutiva.

Según estos mismos autores el déficit se observa menos marcado en otras medidas ejecutivas como la fluencia fonológica, la memoria inmediata y la atención sostenida. Señalan también que esto es independiente de otras variables como el coeficiente intelectual premorbid o la cantidad de años de educación formal de los sujetos evaluados. Es de destacar que este trabajo también es consistente desde el punto de vista transcultural, ya que incluye estudios generados por diversos centros en todo el mundo.

No obstante, las alteraciones cognitivas reportadas en períodos asintomáticos no constituyen en sí mismas evidencia suficiente como rasgos marcadores de la enfermedad. Otros factores tales como síntomas residuales, medicación, criterios para definir la eutimia, variables del curso y duración de la enfermedad, pueden contribuir a un desempeño cognitivo deficitario.

Robinson y Ferrier, y Martínez-Arán y colaboradores (Martínez-Arán,Vieta, Reinares, Colom, Torrent, Sánchez -Moreno, Bernabarre, Goikolea, Comes y Salamero, 2004; Robinson y Ferrier, 2006) han investigado el funcionamiento neuropsicológico de pacientes bipolares en período eutímico, concluyendo que es posible evidenciar en éstos un rendimiento significativamente inferior al de los controles. Las diferencias se han evidenciado en algunos aspectos de las funciones ejecutivas tales como flexibilidad y

manipulación mental, y en la codificación o consolidación de información verbal junto con la recuperación de la misma. Estas observaciones, como ya se ha mencionado, se han hecho en base a los resultados de la evaluación realizada mediante un test de memoria verbal tradicional; el test de aprendizaje verbal de California. Para estos autores, en concordancia con el meta-análisis de Lucy Robinson y colaboradores (Robinson et al, 2006), el mayor deterioro se presenta a nivel de ciertas mediciones de la función ejecutiva y del aprendizaje verbal, en tanto que la atención, la velocidad psicomotora y la memoria inmediata muestran menor grado de alteración si bien también se ven afectadas.

Se han mencionado ya los trabajos realizados sobre familiares en primer grado de pacientes bipolares, cuyo rendimiento cognitivo fue comparado con controles sanos.

Bibliografía

Akiskal, H. S., Akiskal, K.K., (2005). TEMPS: Temperament evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego. *Journal of Affective Disorders*, 85, 1-242

Akiskal, H., Pinto, O. (1999). The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatric clinical of North America*. 22, 517-534.

American Psychiatric Association (1994). *DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders* . 4 ed. Washington, Mason SA.

American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental Disorders: DSM-IV-TR*. Washington, D.C. (USA). Editorial Masson S.A.

- Bernabarre A., Vieta E, Martinez Aran A., García-García M., Martín F., Lomeña F.,
Torrent C., Sánchez Moreno J., Colom F., Reinares M., Valdéz M. (2003). Alteraciones en las funciones neuropsicológicas y en el flujo sanguíneo cerebral en el trastorno bipolar. *Revista de Psiquiatría Facultad de Medicina de Barcelona*, 30, 64-74
- Ferrier N., Chowdhury R., Thompson J., Watson S. y Young A., (2004) Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar disorders*, 6, 319-322.
- Frangou S., Haldane M., Roddy D.y Kumari V. (2005). Evidence for deficit in tasks of ventral, but not dorsal, prefrontal executive function as an endophenotypic marker of bipolar disorder. *Biologicalpsychiatry*, 58, 838-839
- Goodwin F., Jamison K. (2007). *Manic-depressive illness. Bipolar disorders and recurrent depression*, 2a. Edición. Oxford University Press.
- Hornstein L. (2005) Trastornos Bipolares: una asignatura pendiente. www.sps.org.ar
- Keller, J., Nitschke, J.B., Bhargave, T., Deldin, P.J., Gergen, J.A., Miller, G.A. y Heller, W. (2000). Neuropsychological differentiation of depression and anxiety. *Journal of AbnormalPsychology*, 109 (1), 3-10.

Malhi G., Ivanovski B., Hadzi-Pavlovic D., Mitchell P., Vieta E., Sachdev P. (2007).
Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and
 euthymia. *Bipolar Disorders*, 9, 114-125.

Martinez -Arán A, Vieta E., Reinares M. Colom F.,Torrent, C., Sánchez -Moreno, J., Benabarre A.,
 Goikolea J.M.,Comes M.y Salamero, M. (2004b). Cognitive function across manic or
 hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*.
 161, 262-270.

Mena I., Correa R., Nader A.y Boehme V. (2004). Trastorno afectivo bipolar: evaluación de cambios
 funcionales cerebrales a partir de la técnica de Neuro-spect Tc99m-HMPAO. *Alasbimn Journal*,
 6,(23). Artículo N° AJ23-1.

Quaraishi S., Frangou S. (2002) Neuropsychology of bipolar disorder: a review.
 Journal of Affective Disorders, 72, 209 - 226.

Robinson L., Thompson J. M., Gallagher P., Goswami U., Young A., Ferrier N. I., Moore B. (2006).
 A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of
 Affective Disorders*, 93, 105-115.

Stagnaro J.C. (2007). Prólogo. En Conti, N.A. *Historia de la depresión: la melancolía desde la
 antigüedad hasta el siglo XIX*. Buenos Aires. Polemos

Thompson, J., Gray, J., Hughes, J., Watson, S., Young, A.y Ferrier, N. 2007. Impaired working memory monitoring in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disorders*. 9, 478-489.

Vázquez, G.H. (2007): *Trastornos del estado de ánimo*, Buenos Aires: Polemos.