

**UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS**



**Teoría de la mente y desarrollo de síntomas  
psicóticos en el trastorno bipolar**

**TESIS DOCTORAL**

GUILLERMO LAHERA FORTEZA  
ALCALÁ DE HENARES, MARZO 2007



# TEORÍA DE LA MENTE Y DESARROLLO DE SÍNTOMAS PSICÓTICOS EN EL TRASTORNO BIPOLAR

Memoria presentada por Guillermo Lahera Forteza para acceder al  
título de Doctor en Medicina

Directores: Prof. José Manuel Montes Rodríguez  
Prof. Jerónimo Sáiz Ruiz



Departamento de Especialidades Médicas.

Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá

Programa de Doctorado: Especialidades Médicas. Psiquiatría.

Curso 2006 – 2007

“Sin embargo, esto fue sólo una pincelada en el cuadro, ya que lo verdaderamente importante (...) fue la muda comunicación con Maggie. (...) El señor Verver vio de nuevo esa diferencia expresada en el rostro de Maggie. (...) No sólo vio lo que Maggie veía sino también lo que Maggie veía que él veía. Debemos añadir que esto hubiera sido su más intensa percepción, si al momento no se hubiera fijado en Fanny Assingham. El rostro de ésta no podía ocultarle lo que se albergaba en su mente. A su manera, Fanny Assingham había visto lo que los dos, Maggie y su padre, estaban viendo”.

Henry James, *La Copa Dorada* (1904)

“Yo sé que existo porque tú me imaginas”

Ángel González, *Áspero Mundo* (1956)

“Al hecho de pensar, al raciocinio, le opongo la plenitud, la encarnación, la sensación de ser”

J.M. Coetzee, *Elizabeth Costello* (2003)

## **AGRADECIMIENTOS:**

Algunas personas han sido decisivas para que este trabajo de investigación se haya llevado a cabo. En primer lugar debo agradecer al Prof. José Manuel Montes su dirección de tesis y su apoyo en todo momento. Si nos remontamos cuatro años atrás, es notable que escuchara las elucubraciones (mitad darwinistas, mitad delirantes) de un residente de segundo año que tenía muchas ganas de responderse preguntas, y más aún es que diera forma a todo ello y lo encuadrara en el método científico para su validación. Todo ello demuestra amplitud de miras, generosidad y capacidad científica. Trabajar con él codo con codo ha sido un verdadero privilegio. Además debo agradecer el apoyo del Prof. Jerónimo Sáiz, co-director de la tesis. De él aprendí un día que la faceta investigadora del psiquiatra constituye un deber ético, y creo decisiva su aportación a la evolución de nuestra especialidad en España.

En el trabajo de campo han participado mis compañeros de residencia Adolfo Benito, María Fer Valdivia, Elena Medina e Isabel Mirapeix, mostrando una estupenda capacidad de trabajo y motivación. Valoro aún más, sin embargo, su amistad. Varios psiquiatras del área 3 de Madrid me facilitaron el acceso a los pacientes: Natividad Vicente, Enrique Guerra, Helena Díaz y Eloy Martín. Mención especial merece Pedro Sopelana, que derivó más de un tercio de los pacientes y participó activamente en numerosas discusiones sobre el proyecto. Su experiencia clínica y conocimiento del trastorno bipolar son extraordinarios, siendo sus aportaciones de gran ayuda.

Agradezco también las facilidades y el apoyo prestados por los responsables de la Unidad de Litio del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, especialmente a los doctores Alberto Cebollada y Jesús Ramos, y al personal de Enfermería. El apartado de alteraciones de los potenciales evocados contó con la participación del Servicio de Neurofisiología del Hospital Ramón y Cajal, especialmente de Lidia Cabañes y Antonio Pedrera.

El análisis estadístico contó con la inestimable ayuda de Victor Abaira y Alfonso Muriel, del Servicio de Bioestadística del Hospital Ramón y Cajal, y de Guillermo Benito. En su día fue fundamental la aportación de Esther Pousa del instrumento de Teoría de la Mente traducido al castellano, así como la comunicación de sus investigaciones en este campo. En mi estancia en el New York State Psychiatric Institute recibí también valiosas sugerencias sobre el proyecto por parte de los doctores Roberto Gil, David Printz y Gerard Bruder. Una fuente inagotable de ideas y comentarios ha sido, como siempre, Alberto Fernández Liria, a quien le debo gran parte de mi concepción de la psiquiatría.

Agradezco la participación desinteresada de los 75 pacientes y 48 controles del estudio. Llevar a cabo tantas entrevistas retrospectivas sobre el trastorno bipolar ha constituido para mí un aprendizaje muy enriquecedor sobre la enfermedad, y en muchos casos me conmovió la sinceridad con la que los pacientes relataban su sufrimiento a un investigador desconocido. Todos los esfuerzos dirigidos a reducir el impacto negativo de esta enfermedad serán pocos.

Además, durante estos años –especialmente al final- mi conversación entre amigos dio pie a disertaciones sobre temas tan poco fascinantes como el uso de la *chi cuadrado* en variables cualitativas o las deficiencias de la escala de Hamilton. Es hora de agradecer a mis interlocutores su entereza y, sobre todo, que no hayan dado por zanjada su amistad. Entre ellos destaco a Alberto López de Guzmán, Carlos González e Israel Arroyo. Me temo que a mis queridos padres y hermanos les di también bastante la paliza.

Esta tesis está dedicada a mi mujer, Patricia Simal (“con amor y tesón”, como decía la película).

# Índice

## Índice

|                      |           |
|----------------------|-----------|
| <b>Abstract.....</b> | <b>13</b> |
|----------------------|-----------|

|                              |           |
|------------------------------|-----------|
| <b>A. Marco teórico.....</b> | <b>21</b> |
|------------------------------|-----------|

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Capítulo 1. Síntomas psicóticos en el trastorno bipolar.....</b> | <b>23</b> |
|---|-----------|

|  |    |
|--|----|
| 1.1 Epidemiología de los síntomas psicóticos en la manía.....                            | 23 |
| 1.2. Manía psicótica y trastorno esquizoafectivo.....                                    | 27 |
| 1.3 Congruencia / incongruencia de los síntomas psicóticos con el estado de ánimo.....   | 31 |
| 1.4 Factores asociados al desarrollo de síntomas psicóticos en el trastorno bipolar..... | 33 |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Capítulo 2. Teoría de la mente (ToM) y psicosis.....</b> | <b>44</b> |
|---|-----------|

|   |    |
|---|----|
| 2.1 Concepto de ToM.....                      | 44 |
| 2.2 Evaluación de la ToM.....                 | 50 |
| 2.2.1. Tareas clásicas.....                   | 51 |
| 2.2.2. Tareas de ToM avanzada.....            | 57 |
| 2.2.3. Funciones relacionadas con la ToM..... | 59 |
| 2.3. ToM y psicosis .....                     | 61 |
| 2.3.1 ToM y autismo.....                      | 61 |
| 2.3.2 ToM y esquizofrenia.....                | 64 |



**Capítulo 3. Déficit de ToM y otras alteraciones cognitivas en el trastorno bipolar ..... 76**

3.1. ToM y trastorno bipolar ..... 76

3.2 Déficit cognitivo general en el trastorno bipolar..... 79

3.3 Alteraciones neurofisiológicas en el trastorno bipolar..... 99

**B. Justificación del estudio ..... 104**

**C. Hipótesis y objetivos..... 107**

**1. Hipótesis..... 108**

**2. Objetivos..... 109**

2.1. Objetivo principal..... 109

2.2. Objetivos secundarios..... 109

**D. Metodología..... 110**

**1. Diseño del estudio..... 111**

**2. Criterios de selección de la muestra..... 111**

2.1. Cohorte de pacientes ..... 111

2.2. Cohorte de sujetos controles ..... 113

2.3. Tamaño muestral ..... 114

**3. Consideraciones éticas..... 114**

|   |            |
|---|------------|
| 3.1. Comité Ético de Investigación Clínica.....                             | 114        |
| 3.2. Solicitud del consentimiento informado por parte del<br>paciente ..... | 115        |
| 3.3. Confidencialidad.....  | 115        |
| <br><b>4. Variables del estudio .....</b>                                   | <b>116</b> |
| <br><b>5. Instrumentos .....</b>  | <b>117</b> |
| 5.1. SADS.....  | 117        |
| 5.2. Escala de la depresión de Hamilton .....                               | 118        |
| 5.3. Escala de la manía de Young.....                                       | 119        |
| 5.4. MINI.....  | 119        |
| 5.5. Viñetas de Happé de ToM.....   | 120        |
| 5.6. Test de funciones ejecutivas de Wisconsin.....                         | 121        |
| 5.7. Test de atención sostenida de Asarnov.....                             | 121        |
| 5.8. Onda P300.....   | 122        |
| <br><b>6. Recogida y análisis de datos .....</b>                            | <b>124</b> |
| 6.1. Recogida de datos.....   | 124        |
| 6.2. Análisis de datos.....   | 127        |
| <br><b>7. Etapas de desarrollo.....</b>                                     | <b>128</b> |

**E.**

**Resultados.....132**

|   |     |
|---|-----|
| 1. Características sociodemográficas.....                         | 135 |
| 2. Características clínicas.....                                  | 142 |
| 3. Funciones cognitivas: ToM.....                                 | 162 |
| 4. Funciones cognitivas: atención sostenida y función ejecutiva.. | 169 |
| 5. Respuesta de potenciales evocados P300.....                    | 176 |

**F. Discusión..... 194**

|   |     |
|---|-----|
| 1. Características sociodemográficas.....   | 197 |
| 2. Características clínicas.....  | 199 |
| 3. Funciones cognitivas: ToM.....   | 202 |
| 3.1. Déficit de ToM: ¿marcador de rasgo o estado?.....                                      | 202 |
| 3.2. Déficit de ToM en trastorno bipolar.....   | 203 |
| 4. Funciones cognitivas: atención sostenida y función ejecutiva..                           | 208 |
| 4.1. ¿existe un subgrupo psicométrico de trastorno bipolar con<br>síntomas psicóticos?..... | 208 |
| 5. Respuesta de potenciales evocados P300.....  | 211 |
| 5.1. la onda P300 como endofenotipo del trastorno bipolar....                               | 211 |
| 6. Limitaciones del estudio.....  | 214 |
| 7. Implicaciones conceptuales .....   | 217 |

|   |            |
|---|------------|
| <b>8. Futuras direcciones de investigación.....</b> | <b>221</b> |
| <b>I. Conclusiones. ....</b>                        | <b>224</b> |
| <b>J. Bibliografía.....</b>                         | <b>226</b> |
| <b>K. Anexos.....</b>                               | <b>249</b> |

## **Abstract**

## Abstract:

**BACKGROUND:** Development of psychotic symptoms in bipolar disorder is frequent, particularly in the manic phases, when they are present in more than half cases. Delusions (paranoid, megalomaniac, ruin, hypochondriacal, referential and bizarre) and auditory hallucinations (reviewed in Goodwin & Jamison, 1990) are the predominant psychotic symptoms. This appearance of psychotic symptoms is associated with a higher rate of family history of other psychotic disorders (Potash *et al*, 2001), higher comorbidity (Strakowski *et al*, 1995), worse clinical outcome (Coryell *et al*, 1990) and worse psychosocial adjustment. Some other studies have suggested that the development of psychotic symptoms could be associated with an early age at onset (Strober, 1996) and alterations in the brain structure (Reite *et al*, 1999). Despite the above, there is a lack of specific vulnerability markers to predict the development of psychotic symptoms in the course of bipolar disorder.

The relationship between Theory of Mind (ToM) and the development of psychosis has been increasingly debated in the last decade. ToM is defined as the *cognitive ability to infer mental states to oneself and to others*, in terms of thought, emotion and intention (Premack & Woodruff, 1978; Baron-Cohen, 1985). Frith (1992) proposed that a ToM abnormality could underlie the development of psychotic symptoms in schizophrenia, leading to a great volume of publications in that respect (see reviews Brüne, 2005; Harrington, 2005). The association between ToM deficit and negative symptoms (Frith & Corcoran, 1996; Langdon *et al*, 1997; Mazza *et al*, 2001) and disorganization symptoms (Sarfati *et al*, 1997; Sarfati & Hardy-Bayle, 1999), has been shown, whereas the association with paranoid symptomatology seems to be more controversial (Corcoran *et al*, 1995; Pickup & Frith, 2001; Randall *et al*, 2003; Harrington, 2005). A supplementary line for debate has been whether a ToM deficit is a *state* marker (Pousa *et al*, 2006) or a *trait* marker (Janssen *et al*, 2003) in relation to psychosis.

There is a paucity of studies about ToM in bipolar disorder. Some affective patients were included as control group in schizophrenia studies (Frith & Corcoran,

1996; Drury *et al.*, 1998; Sarfati *et al.*, 1999; Fletcher *et al.*, 1995; Mazza *et al.*, 2001), but these samples were small and heterogeneous. Kerr *et al.* (2003) found ToM deficit in 20 manic patients and 13 depressed patients versus the control group. Inoue *et al.* (2004) studied 50 bipolar patients in clinical remission and 50 healthy control subjects, and detected a ToM deficit in the bipolar group. More recent studies (Olley *et al.*, 2005; Bora *et al.*, 2005) have confirmed a ToM deficit in euthymic bipolar patients associated to other cognitive deficits, mainly in executive function, but a relation to psychotic symptoms has not been assessed. After studying performance in a hinting task in 15 schizophrenic, 15 affective and 15 control patients, Marjoram *et al.* (2005) found that a ToM deficit was related with the presence of delusions and hallucinations, regardless of the disorder.

The primary objective of this study is to evaluate ToM performance in euthymic bipolar patients and assess whether that relates to a previous history of psychotic symptoms. A secondary objective is to analyze the possible influence of other cognitive functions on ToM performance.

**METHODS:** Seventy-five euthymic bipolar I patients (42 with a history of psychotic symptoms [BP+] and 33 without a history of psychotic symptoms [BP-] ) were recruited at two Mental Health Centers (Alcalá de Henares and Torrejón de Ardoz, Madrid) and at the Lithium Clinic of the Ramón y Cajal University Hospital (Madrid). Patients included in the study met the RDC criteria (Research Diagnostic Criteria, Spitzer *et al.* 1978) for the diagnosis of bipolar I disorder, carried out through the standardized interview Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS, Spitzer *et al.* 1978). Patients were required to have a history of at least 3 major affective episodes, according to the life history of the SADS interview. The current euthymic state was controlled by a score  $\leq 7$  on the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D; Hamilton, 1960) and a score  $\leq 7$  in the Young Mania Rating Scale (YMRS; Young *et al.*, 1978).

Complementarily, 48 healthy subjects with no previous personal psychiatric history were selected. Control subjects were recruited among the patients' companions at a primary healthcare visit, being matched with the group of patients by age, sex and educational level. MINI (*Mini-International Neuropsychiatric Interview*, 1999) was used to exclude psychiatric comorbidity.

The Theory of Mind Advanced Test by F. Happé (1999) was used in the version translated and adapted by E. Pousa (2003). Theory of minds stories include double meanings, errors, persuasions and deceptions (two examples of each), and the questions require an inference on the thoughts, emotions and intentions of the stories' main characters. Asarnov's Test was used to assess sustained attention and the Wisconsin Card Sort Test (WCST; Heaton, 1981) was used to assess executive function. This test measures the ability to adequately use information to solve problems, designing a strategy of action.

Statistical data analysis and the computerized quality control of the analyses were performed by the Statistical Package for Social Sciences, or SPSS, (Norusis 1995, version 14.0). The significance level for all hypothesis contrast tests was set at 0.05. The normal distribution for each variable was examined via the Kolmogorov-Smirnov test. Student's t-test and ANOVA were used for continuous variables with normal distribution. Non-parametric tests (Mann-Whitney U test and Kruskal Wallis test) were used for variables without normal distributions in the studied population. After the ANOVA or Kruskal-Wallis analyses across 3 groups, either Student's t-test or Mann-Whitney U test were applied between each pair of groups for mean values comparison, performing multiple *post hoc* comparisons, and later applying the Bonferroni correction. Chi square test was used for the contrast of qualitative variables hypotheses. A multiple linear regression analysis was performed to avoid a possible confusion effect of other variables.



**RESULTS:** Mean age was 47.6 years (SD 13.1), and no significant differences among the study groups were observed (ANOVA;  $p = 0.264$ ). The two bipolar groups (BP+ and BP-) did not differ in age, educational level, age at onset, years of evolution, number of affective episodes, number of hospitalizations or number of psychotropic agents administered. Mean age of the overall bipolar group was 48.2 (SD 11.7), and the mean time duration of the illness was 20.5 (SD 11.7) years. Mean age at onset was 27.9 years (SD 10.6). The mean number of mania (4.6, SD 3.7) and depressive (4.3, SD 3.3) relapses was similar. The mean number of hospitalizations in the whole bipolar group was 2.5 (SD 2.9), although 18 patients had never been admitted.

Scores were significantly different across the 3 groups in Happé's ToM test (Kruskal Wallis;  $p = 0.035$ ). Both BP+ (Mann-Whitney;  $p = 0.041$ ) and BP- (Mann-Whitney;  $p = 0.014$ ) groups showed a significantly lower score than the control group. The differences across these 3 groups in the *physical* sham stories of Happé's test were also significant (Kruskal Wallis;  $p = 0.022$ ), such that the BP+ (Mann-Whitney;  $p = 0.013$ ) and BP- (Mann-Whitney;  $p = 0.0274$ ) groups got worse scores than the control group.

Scores showed significant differences in this variable (ASARNOV) across the 3 groups (ANOVA;  $p < 0.001$ ). The sustained attention performances in BP+ (19.9) and BP- (20.2) groups were similar (Student t;  $p = 0.855$ ). The results from both BP+ (Student t;  $p = 0.002$ ) and BP- (student t;  $p = 0.003$ ) groups were lower than the control group (23.5).

Scores in the WCST were significantly different across the 3 groups in terms of the number of categories completed (Kruskal-Wallis;  $p = 0.001$ ). These differences indicated a lower mean of completed categories by BP- group (4.5) versus the control group (5.0) (Mann-Whitney;  $p = 0.00$ ) and the BP+ group (4.9) (Mann-Whitney;  $p = 0.015$ ). The mean values of categories completed in BP+ and control groups were similar (Mann-Whitney;  $p = 0.135$ ). The same difference pattern

was seen in the number of correct answers (Kruskal-Wallis;  $p = 0.000$ ), and in the mean number of random errors (Kruskal-Wallis;  $p = 0.054$ ).

The covariables included in the maximum model (executive function, administration of “mood stabilizer + antipsychotic” and “mood stabilizer”) did not modify differences by group ( $p < 0.020$ ;  $p < 0.015$  and  $p < 0.020$ , respectively), and the coefficient (B) modification was minimal, such that they were therefore extracted from the model step by step. On the contrary, the exclusion of sustained attention substantially modified the group effect (coeff (B) 1.138 versus 1.585), so it could not be removed from the model. From this analysis it may be concluded that Sustained Attention is a confusion factor in the differences found in the ToM according to the group (BP+, BP- and control).

**Discussion:** Results revealed a ToM deficit in this sample of euthymic bipolar patients versus healthy volunteers, corroborating findings from previous studies (Inoue, 2004; Olley *et al*, 2005; Bora *et al*, 2005). Our study adds several methodological advantages such as a larger sample size, diagnostic homogeneity and more restrictive euthymia criteria. In addition, we assessed the relationship of this deficit with a previous history of psychotic symptoms, with the purpose of testing the metarepresentational deficit-based model of psychosis (Frith, 1992).

Comparing results by group pairs it was concluded that there were differences in bipolar patients with respect to the control group, without differences between the two groups of bipolar patients (BP+ and BP-). That leads us to think that a ToM deficit -assessed by means of the advanced Happé’s test- is not associated with a previous history of psychosis and, therefore, it can be concluded that *is not a vulnerability marker of psychosis*. Other studies comprising patients with schizophrenia have concluded that ToM is defectual in psychotic episodes but it becomes normal upon remission (Corcoran *et al*, 1995; Drury *et al*, 1998; Pickup & Frith, 2001). Additionally, except for the studies by Herold *et al* (2002) and Janssen *et al* (2003), recent ToM evaluations in schizophrenic patients in a remission phase

showed results equivalent to those of the healthy population (Pousa *et al*, 2006). All that supports the idea that ToM deficit in psychosis is *state – dependent*, inherent to the psychotic state, instead of a permanent developmental dysfunction, similar to autism. In other words, when patients are delusional, they lose ToM ability but it is later recovered at the base level in remission. Since ToM deficit was similar in euthymic bipolar patients with and without a history of psychotic symptoms, our results are consistent with the conception of ToM as a *state* marker, not a *trait* marker, of psychosis. Nevertheless, ToM deficit appeared associated with the bipolar disorder itself.

Multiple factors could be involved in the ToM deficit in euthymic bipolar patients. The most likely explanation is that this deficit could be only a part of a global cognitive impairment. Our results revealed that ToM deficit is accompanied by an equivalent deficit in control stories and physical stories of the Happé instrument, and by a significant deficit in sustained attention and executive function, which is consistent with the previously reported data (Clark *et al*, 2002; Quraishi & Frangou, 2002; Bora *et al*, 2005). All this indicates that *ToM deficit in euthymic bipolar patients appears in the context of a general cognitive deficit*. The cognitive function that appeared most involved in ToM differences was sustained attention, and not executive functions as other studies suggest (Russell *et al*, 1999). On the other hand, there were no differences in cognitive performance between the groups *with* and *without* history of psychotic symptoms. This is in agreement with other studies (Goldberg *et al*, 1993) that refute the hypothesis of a subset of psychotic bipolar patients with a specific cognitive deficit. Along this line a recent study (Selva *et al*, 2006) has shown that performance in attention, verbal memory, verbal fluency and executive functions is similar in patients with and without history of psychotic symptoms.

These findings of ToM deficit in euthymic bipolar patients open the way for a line of research about the cognitive mechanisms underlying the psychosocial disadjustment that these patients present. As suggested by Roncone *et al* (2002), mentalization skills could be more decisive for keeping a job or a social network than

other neurocognitive variables. Designing rehabilitation programs focused on social cognition may favourably influence the quality of life of the bipolar patients

## **MARCO TEÓRICO**

### A. MARCO TEÓRICO

En la siguiente introducción teórica, revisaremos los temas principales que justifican y fundamentan la realización del estudio de investigación. Tres son los puntos de partida conceptuales:

- 1. Importancia de los síntomas psicóticos en el trastorno bipolar:** abordaremos la relevancia que otorgan los estudios epidemiológicos al desarrollo de delirios y alucinaciones en el curso de la enfermedad; los límites con el trastorno esquizoafectivo; el asunto de la congruencia e incongruencia de los síntomas psicóticos en relación al ánimo; y finalmente analizaremos qué factores se asocian, en el trastorno bipolar, a su desarrollo.
- 2. Teoría de la mente y psicosis:** el siguiente punto de partida es el concepto de Teoría de la Mente (ToM) y los modelos neurocognitivos que lo relacionan con el desarrollo de psicosis. Analizaremos las dificultades que entraña su evaluación en población clínica y revisaremos los estudios de ToM aplicados al autismo y la esquizofrenia.
- 3. Déficit de ToM y otros déficits cognitivos en el trastorno bipolar:** finalmente revisaremos los estudios aplicados específicamente al trastorno bipolar, poniendo especial énfasis en la relación entre la ToM y otras variables cognitivas y neurofisiológicas.

## Capítulo 1. Síntomas psicóticos en el trastorno bipolar

### 1.1 Epidemiología de los síntomas psicóticos en la manía

Los síntomas psicóticos que han podido ser descritos en la manía abarcan prácticamente todos los que se han considerado clásicamente como tales. Son los delirios congruentes o no con el estado de ánimo, las alucinaciones, los trastornos formales del pensamiento y los síntomas de primer rango de Schneider. La presencia de estos síntomas en los pacientes bipolares tiene una frecuencia elevada si bien muchas veces subestimada. Goodwin y Jamison (1990) revisaron 26 publicaciones que estudiaban la prevalencia de los fenómenos psicóticos en la manía durante todo el periodo de enfermedad en pacientes bipolares. De este análisis se pudo encontrar un rango medio de 47 a 75 %, siendo este porcentaje superior cuanto más precoz fuera la edad de inicio del trastorno. Como media, el 48 % de pacientes bipolares referían haber tenido al menos un episodio delirante, el 15 % al menos una alucinación y el 19 % al menos un trastorno formal del pensamiento. Pope y Lipinski (1978), en otra revisión sistemática, hallaron que los síntomas psicóticos se presentaban en un 20 – 50 % de los episodios maníacos. En un estudio reciente mediante auto-encuesta de pacientes, el 90 % de bipolares indicó haber experimentado alguna vez síntomas psicóticos (Keck, 1998).

Los delirios pueden ser congruentes con el estado de ánimo (de grandiosidad, de poder sobrenatural) e incongruentes (persecutorios, de referencia, somáticos, bizarros...), si bien esta diferencia es controvertida, ya que el ánimo exaltado puede conducir a la creencia de que uno es importante para todo el mundo y de ahí al delirio de referencia, por lo que en la práctica

pueden coexistir. Black y Nasrallah (1989) encontraron síntomas psicóticos en un 44% de 467 pacientes bipolares, de los que 28 % eran congruentes con el estado de ánimo y 9% incongruentes. En otro estudio con 49 sujetos con manía en régimen hospitalario se encontraron un 24 % de delirios congruentes con el ánimo y un 20 % incongruentes (Fennig et al, 1996). Destaca un estudio de Tohen et al (2000), en el que la proporción de delirios incongruentes (56 %) superaba a la de congruentes (44 %), predominando claramente la ideación paranoide.

Dada la elevada frecuencia con la que aparecen síntomas psicóticos no congruentes con el estado del ánimo en la manía, no resulta fácil en ocasiones poder realizar correctamente el diagnóstico de trastorno bipolar. La confusión diagnóstica más frecuente, sobre todo en los primeros episodios es con la esquizofrenia, lo que implica evidentes consecuencias en el pronóstico y tratamiento. Akiskal y Puzantian (1979) destacan como causa de estos errores diagnósticos además de la ya mencionada inespecificidad de los síntomas de primer orden de Schneider, el control de la aceleración y expansividad por parte de los antipsicóticos durante los primeros días de tratamiento, permaneciendo inmodificadas las vivencias psicóticas (ver Tabla 1).



Tabla 1: Prevalencia de síntomas psicóticos en un episodio maniaco

(Gastó, 2000):

|                                 | %  | G. Rango |
|---------------------------------|----|----------|
| <b>DELIRIOS</b>                 |    |          |
| Generales                       | 48 | 24-75    |
| De grandiosidad                 | 47 | 35-80    |
| Persecutorios                   | 26 | 18-85    |
| <b>ALUCINACIONES</b>            |    |          |
| Generales                       | 15 | 13-40    |
| Auditivas                       | 18 | 7-48     |
| Visuales                        | 10 | 6-27     |
| <b>SÍNTOMAS DE PRIMER RANGO</b> | 18 | 9-34     |

Como se ha comentado anteriormente todos los fenómenos psicóticos pueden existir en la manía, incluyendo delirios bizarros, alucinaciones auditivas persistentes, incoherencia, neologismos, perseveración, bloqueo del pensamiento, ecolalia y catatonia. Algunos autores, no sin dificultad, han intentado analizar la fenomenología de los síntomas psicóticos en la manía. Lowe (1973) indica que las alucinaciones auditivas a menudo recuerdan a los cuadros orgánicos más que a la esquizofrenia, siendo breves, intermitentes y a menudo relacionadas con temática delirante religiosa. Los delirios de la manía suelen ser de aparición rápida, poco sistematizados, menos fijos que en la esquizofrenia y con frecuente temática grandiosa, religiosa o paranoide

(Winokur, 1969). La aparición de catatonia, si bien infrecuente, no debe llevar a descartar un trastorno del humor subyacente. En un estudio prospectivo, Abrams y Taylor (1976) sugieren que es incluso más frecuente en estos trastornos que en la esquizofrenia.

A la luz de la consideración de la elevada prevalencia de síntomas psicóticos en la manía, diversos trastornos psicóticos atípicos están siendo considerados como posiblemente relacionados con el denominado espectro bipolar (Blacker & Tsuang, 1992). Entre ellos destaca la *psicosis postparto*, la cual está asociada a un trastorno afectivo en el 57 % de casos. En este trastorno, los delirios suelen ser incongruentes con el estado de ánimo y, aunque 2/3 tienen recaídas no puerperales, la evolución suele ser favorable (Schoptf & Rust, 1994). Otro trastorno atípico o *marginal* es la *psicosis cicloide*, clasificada por Leonhard (1904–1988) en psicosis con ansiedad/felicidad, excitación/inhibición motora y con hiper/hipocinesia. Se caracteriza por un inicio brusco, presencia de delirios pleomórficos, confusión y agitación psicomotriz, con recuperación íntegra tras cada episodio (Leonhard, 1999). Los pacientes expresan un sentimiento profundo y abrumador de angustia vital, y una vivencia autorreferencial de amenaza, pero acompañada de episodios breves de felicidad o éxtasis (Monchalbón-Espinoza et al, 2005). Distintos autores la han encuadrado de manera distinta, como delirio polimorfo o *bouffé* delirante (Magnan) o *psicosis delirante aguda* (H. Ey, 1975). Últimamente se ha discutido su adscripción dentro de los trastornos del humor, sobre todo teniendo en cuenta que la terapia con carbonato de litio parece ser eficaz (Perris, 1978). Por último, siguiendo el estudio de Dunayevich (2000), debe mencionarse la *catatonía recurrente*, también asociada a síntomas afectivos y de buen pronóstico.

Con respecto a la presencia de síntomas psicóticos en los trastornos del humor, llama la atención el hecho de que en aquellos pacientes en los que aparece, tiende a repetirse en episodios ulteriores, por leve que pueda incluso ser la recaída (Aronson et al, 1988; Helms & Smith, 1983). Además, en muchas ocasiones se repiten incluso el tipo y la temática delirante de episodio en episodio (Baldwin, 1988). En el estudio multicéntrico NIMH se encontró que aquellos pacientes con manía y síntomas psicóticos durante el episodio índice tenían posteriormente el doble de probabilidad de desarrollar síntomas psicóticos que aquellos pacientes sin síntomas psicóticos (Coryell et al, 2001). Estos hallazgos sugieren que las alteraciones del humor desencadenan psicosis en algunos individuos predispuestos, y esta predisposición parece presentar una agregación familiar y, por lo tanto, posiblemente genética: parientes de pacientes con depresión psicótica tienen el doble de riesgo de padecer depresión psicótica -a menudo con el mismo contenido- que no psicótica (Coryell, 1984), y además nueve veces más riesgo de padecer esquizofrenia.

### **1.2 Manía psicótica y trastorno esquizoafectivo**

La categoría nosológica que limita con la manía psicótica es el trastorno esquizoafectivo. La diferencia viene marcada por el criterio operativo de que en ésta última la presencia de delirios y alucinaciones debe producirse al menos durante dos semanas *en ausencia de clínica afectiva* (DSM – IV-TR). Este trastorno acuñado por Kasanin en 1933 comprende una amplia variabilidad sintomatológica, reuniendo síntomas propios de la esquizofrenia, de la manía y de la depresión, alterna o conjuntamente. Los estudios publicados se han centrado en delimitar esta entidad nosológica de la esquizofrenia y el trastorno bipolar, pero son escasos los trabajos en los que

los trastornos esquizoafectivos han aparecido como entidad independiente (Del Río, 1996). Estos pacientes tienen un riesgo muy superior al de la población general de tener familiares de primer grado afectos de trastorno afectivo, esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo<sup>27</sup> y la concordancia en gemelos para la enfermedad está entre 50 y 70 % (Zerbin-Rudin, 1986; Cohen et al, 1972).

Se han barajado clásicamente cuatro posibles explicaciones etiológicas del trastorno esquizoafectivo:

1. Se trata de un subtipo de esquizofrenia o de trastorno bipolar.
2. Es la expresión simultánea de ambos trastornos. Hipótesis que es invalidada porque su prevalencia es más elevada que la esperada por azar de concurrencia de los otros dos trastornos.
3. Un subtipo de psicosis no relacionado con ninguno de los dos. En este caso debería haber mayor prevalencia para el trastorno esquizoafectivo entre los familiares, lo cual no ocurre, sino que es mayor para la esquizofrenia o para el trastorno bipolar (Bertelsen & Gottesman, 1995).
4. Se trata de un grupo heterogéneo de trastornos que abarca las tres posibilidades previas.

Y a la luz de los conocimientos actuales sobre la genética de estos trastornos se pueden añadir dos posibilidades más:

5. La concepción de las psicosis como un espectro único, por el que la esquizofrenia estaría en un polo, el trastorno bipolar en otro y el trastorno esquizoafectivo entre ambos.

6. Interacción de diatesis compartida para esquizofrenia y los trastornos del humor. Esta última posibilidad sería una variante de la 4, con la diferencia de considerar a la esquizofrenia y el trastorno bipolar como un espectro en sí mismas. Serían enfermedades posiblemente oligogénicas y por supuesto lejos de la genética mendeliana en las que debería producirse una interacción genética-ambiente para que se expresaran: a mayor carga genética y estresores ambientales mayor posibilidad de aparición del trastorno.

Así, existiría un espectro esquizofrénico en el que la expresión más benigna (menor carga genética y sin la adecuada interacción ambiental) sería la esquizotaxia. La esquizotaxia es un concepto introducido por Meehl (1962) para describir la predisposición hacia la esquizofrenia, no expresada de una forma convencional, pero que sí presenta el sustrato neurobiológico de la misma. De igual forma puede ser considerado el espectro bipolar, con una prevalencia vida superior al clásico 1 % y en cualquier caso no inferior al 5 % (Angst, 1998).

Es sabido que el pronóstico del trastorno esquizoafectivo es intermedio entre el de los pacientes esquizofrénicos y el de los pacientes con trastorno bipolar (si bien parece que los esquizodepresivos tienen peor evolución que los esquizomaniacos), siendo factores de mal pronóstico los correspondientes a la esquizofrenia (antecedentes familiares de esquizofrenia, mal funcionamiento premórbido, sintomatología negativa, inicio precoz, etc; Gutiérrez Fraile et al, 1999). Coryell *et al* (1990) siguieron la evolución de 56 pacientes con manía y síntomas psicóticos y de 14 esquizoafectivos. Los resultados a los 5 años concluyeron que los esquizoafectivos tenían mayor morbilidad, encontrando más similitudes entre la esquizomanía y la manía psicótica que entre la esquizodepresión y la depresión bipolar.

En definitiva, el conocimiento actual del trastorno esquizoafectivo engloba la impresión de un conjunto heterogéneo de pacientes, cuyo estudio biológico nos reporta hasta la fecha resultados poco consistentes o inespecíficos, siempre en la línea del *continuum* clínico, evolutivo, pronóstico o terapéutico entre los dos extremos. Sin embargo, y aunque el 10 % de pacientes esquizoafectivos cambian de diagnóstico a lo largo del tiempo, siendo especialmente fácil el trasvase de esquizomanía a manía psicótica y viceversa (Rice et al, 1992), esto no debe impedirnos buscar la manera más correcta de diagnosticar a estos pacientes, posiblemente lejos de los criterios operativos del DSM-IV-TR. La definición de la psicopatología dimensionalmente permitirá estudiar fenotipos intermedios, los cuales también ayudarán a avanzar en el conocimiento genético.

Tabla 2: Solapamiento clínico y evolutivo entre trastornos afectivos y esquizofrenia. Adaptado de Hirschfeld (1996).

|                 |            |               |  |                                  |
|-----------------|------------|---------------|--|----------------------------------|
| <u>MANÍA</u>    |            |               | <u>TRASTORNO</u><br><u>ESQUIZOAFECTIVO</u> | <u>ESQUIZO-</u><br><u>FRENIA</u> |
| NO<br>PSICÓTICA | PSICÓTICA  |               |  |                                  |
|                 | CONGRUENTE | NO CONGRUENTE |  |                                  |
|                 |            |               |  |                                  |

### 1.3. Congruencia / incongruencia de los síntomas psicóticos con el estado de ánimo

Esta distinción hace referencia a la “comprensibilidad” del delirio, en el sentido *jaspersiano* del término, a partir de la perturbación en el estado anímico (Jaspers, 1950). Durante mucho tiempo se ha asociado la “incomprensibilidad” –y la ruptura de la vida psíquica consecuente- con la esquizofrenia, aunque ahora se acepta que también se puede aplicar a un porcentaje amplio de casos de manía psicótica. La distinción entre estas dos categorías pese a alcanzar un alto grado de fiabilidad, según los instrumentos diseñados, contiene un gran componente subjetivo (Andreassen, 1990; Akiskal, 1979). Algunos estudios han medido específicamente las diferencias entre los síntomas psicóticos congruentes e incongruentes con el estado de ánimo, en la depresión y la manía (Coryell & Tsuang, 1985; Tohen et al, 1992). La proporción de manías con síntomas no congruentes con el estado de ánimo (SNOC) - considerando los síntomas de primer rango de K. Schneider como SNOC- oscila entre 9 y 34 % (Goodwin & Jamison, 1990), y pueden presentarse en todas sus formas clínicas (disfórica, estados mixtos, ciclación rápida..; Dell Osso et al, 1988). En una muestra de 207 bipolares y 123 depresivos unipolares, Black et al (1989) encontraron que aproximadamente 3/5 partes tenían delirios congruentes, 1/5 incongruentes y 1/5 ambos. En otros estudios el porcentaje asciende a 53% de SNOC, con un total de síntomas psicóticos a lo largo de la vida de 82% (González Pinto, 1998).

La determinación de la congruencia de los síntomas psicóticos, lejos de ser una disquisición teórica, es enfatizada por los sistemas de clasificación DSM, añadiendo que su ausencia es signo de pobre evolución. Sin embargo, la

disparidad de hallazgos en los estudios longitudinales que correlacionan esta categoría con la evolución ha dado lugar a controversia. La mayoría de trabajos apoya efectivamente que la incongruencia de los síntomas psicóticos con el estado de ánimo tiene un valor pronóstico negativo; así, para Grossman et al (1984) y Brockington et al (1983), la presencia de sintomatología compleja, más propia de la esquizofrenia, predice peor evolución. Para otros autores como Miklowitz et al (1988), los “clásicos síntomas esquizofrénicos” tienen utilidad pronóstica en el trastorno bipolar. Coryell y Tsuang (1985) encontraron que los pacientes deprimidos con ánimo incongruente eran más jóvenes y tenían peor evolución en los siguientes 2-3 años, aunque no a largo plazo. Pero otros estudios encontraron hallazgos opuestos (Carlson & Goodwin, 1973; Rosenthal et al, 1980; Winokur et al, 1990) negando el valor pronóstico de la incongruencia psicótica, o lo limitan a ser un débil predictor de mala evolución (Fennig et al, 1996). Harrow (1990) y Maj (1985) abogan por una postura intermedia. En 1991, Kendler, publicó una revisión empírica sobre el tema y, basándose en criterios metodológicos, concluyó que los trastornos afectivos con psicosis incongruentes representaban un subtipo específico con peor pronóstico, más que una forma de esquizofrenia o un trastorno independiente, pero advertía de los escasos estudios consistentes que probaban la relación entre incongruencia, inicio precoz y mal pronóstico.

En definitiva, se puede decir que la presencia de síntomas psicóticos incongruentes con el estado del ánimo en los trastornos del humor implica un empeoramiento del pronóstico, permaneciendo por aclarar si ello supone la existencia en estos pacientes de una diátesis diferencial hacia la psicosis.



**1.4. Factores asociados al desarrollo de síntomas psicóticos en la manía:**

Una manera de poder responder a los interrogantes que suscita la presencia de síntomas psicóticos en el trastorno bipolar consiste en analizar aquellos factores con los que se asocia su aparición. A continuación realizamos una revisión sobre el apoyo empírico con el que cuentan los factores más estudiados.

**1. Intensidad de los síntomas maniacos**

Así como se pudo demostrar que los síntomas psicóticos se desarrollan en las depresiones más graves la severidad de los síntomas maniacos también incrementa la aparición de síntomas psicóticos (Carlsson & Goodwin, 1973; Coryell et al, 1984; Flint & Rifat, 1998). Por lo tanto, pese a que esta correlación esté sujeta a la posible implicación de otras variables, parece que la mayor gravedad de la manía puede favorecer la aparición de síntomas psicóticos. Así, Carlson y Goodwin (1973) describen la aparición de síntomas psicóticos en el paso del estadio I al II y III de intensidad, y Abrams y Taylor (1983) indican una tendencia entre la severidad del síndrome maniaco y la presencia de “fenómenos esquizofrénicos”.

**2. Ánimo mixto**

Hace más de 30 años, a través de un análisis factorial de los síntomas maniacos, Beigel y Murphy (1971) propusieron un subtipo caracterizado por agresividad, psicosis paranoide y ánimo disfórico, y el estudio que realizó Double (1990) con 81 pacientes maniacos aportó evidencia en esta dirección,

constituyendo lo que se denominaron los “fenómenos atípicos de la manía”. La presencia de psicosis en el episodio maniaco se asoció, en el estudio de Winokur et al (1985), con llanto como síntoma afectivo predominante, y una coexistencia entre afectos positivos y negativos. Así las cosas, todo parecía indicar que la presencia simultánea de estados del humor antagónicos se asociaba a la aparición de síntomas psicóticos. Sin embargo, los estudios más recientes contradicen estos supuestos. Sato *et al* (2002) estudiando a 576 pacientes, separan los fenómenos presentes en la manía en 7 categorías, entre las cuales se encuentra la manía psicótica como factor independiente. Cassidy *et al* (1998) también refutan la asociación psicosis – ánimo disfórico, identificando cinco factores estadística y clínicamente independientes: 1. disforia; 2. aceleración psicomotriz; 3. psicosis; 4. aumento de la función hedónica; y 5. irritabilidad / agresión.

### 3. Comorbilidad

Existe comorbilidad en el 50% de los primeros episodios maniacos psicóticos (Strakowski et al, 1995), siendo el abuso de sustancias el diagnóstico más frecuente. Tohen *et al* (1998) han encontrado mayores tasas de trastornos de personalidad, abuso de tóxicos y trastornos de ansiedad en este subgrupo frente a la manía no psicótica. En el subgrupo del estudio de Carlson et al (2000) con menor edad, más ideas paranoides y peor pronóstico, aparecía mayor comorbilidad de abuso de sustancias, así como antecedentes personales de trastornos de conducta en la infancia.

### 4. Introspección

La pérdida de *insight* en la manía parece independiente de la presencia o ausencia de síntomas psicóticos y se piensa que pueda constituir un

fenómeno dimensional en el trastorno bipolar, independiente de los síntomas predominantes (Akiskal & Puzantian, 1979).

### 5. Suicidio

La suicidabilidad en relación con los síntomas psicóticos tiene valor dudoso. La mayoría de autores niegan esta relación (Akiskal et al, 1998; Disolver et al, 1997), Simpson *et al* (1999) sí observa que la presencia de delirio incrementa el riesgo autolítico en bipolares .

### 6. Raza

Strakowski *et al* (1996) encontraron síntomas psicóticos más graves y mayor proporción de síntomas de primer rango en pacientes de raza negra respecto a pacientes de raza blanca. Además, en poblaciones clínicas los pacientes negros reciben con mayor frecuencia el diagnóstico de esquizofrenia que sus homólogos blancos (Strakowski et al, 1993).

### 7. Edad de inicio

Existe una evidencia acumulada de que la edad precoz de inicio del trastorno bipolar se asocia a mayor comorbilidad, alteraciones del neurodesarrollo y déficit psicosocial premórbido (Cannon et al, 1997; Van Os et al, 1995; Sigurdsson et al, 1999). Aunque cuentan con menos consistencia, muchos autores defienden que la edad de comienzo temprana también se asocia a mayor presencia de psicosis, al menos al inicio de la enfermedad (Strober, 1996). En estudios transversales se encuentra que los cuadros polimorfos con mayor número de síntomas psicóticos y presentaciones esquizoafectivas se dan con mayor frecuencia en comienzos juveniles (Krasa,

1994). Carlson et al (1973) encontraron que el inicio del trastorno bipolar entre los 15 y 20 años estaba asociado con ideación paranoide en un 100 % de la muestra y con ideas de grandeza en un 74 %, frente al 80 % y 74 % respectivamente del grupo de comienzo adulto. Y Rosen et al (1983) encuentran una correlación negativa entre el número de síntomas psicóticos y la edad de inicio en 71 bipolares.

Cuando se analiza la manía en la adolescencia, diversos estudios apoyan de nuevo el predominio de síntomas psicóticos frente a la manía adulta (McGlashan, 1988; Ballenger et al, 1982), pero otros no encontraron diferencias (Coryell & Norten, 1980). Esta inconsistencia en los resultados se explica parcialmente por las diferencias metodológicas, como por ejemplo considerar el criterio de edad de inicio de los síntomas afectivos o psicóticos frente a la edad de la primera atención psiquiátrica, además de la posible influencia del género en la relación entre edad y síntomas psicóticos que existe en el trastorno bipolar (Yildiz & Sachs, 2003). En relación a este aspecto, destaca el hecho de que la manía psicótica, al igual que ocurre en la esquizofrenia, aparece antes en hombres que en mujeres (Hafner et al, 1998).

### **8. Alteraciones estructurales**

Se han observado más alteraciones premórbidas, morfológicas y de función cerebral o neurocognitiva en los pacientes que presentan síntomas psicóticos (Mazziade et al, 1995). Una explicación alternativa a esta asociación sería que los síntomas psicóticos son fuente de confusión diagnóstica y por tanto terapéutica, con un periodo más prolongado de clínica afectiva no tratada con eutimizantes, lo que empeoraría la evolución. Un estudio refirió anomalías de la asimetría cerebral en la circunvolución poscentral de los individuos con trastorno bipolar psicótico, no presente en

los que no presentaban síntomas psicóticos (Reite et al, 1999). Otro estudio halló una densidad alta de receptores dopaminérgicos  $D_2$  en el subgrupo bipolar psicótico, similar a la que se encuentra en esquizofrénicos (Pearlson et al, 1995). Finalmente, los bipolares psicóticos y los esquizofrénicos han presentado en algunos estudios (Velakoulis et al, 1999), volúmenes anormalmente reducidos del hipocampo izquierdo o del complejo hipocampo – amigdalas posterior izquierdo (Hirayasu et al, 1998)

### 9. Evolución

Varios estudios han tratado de validar subtipos de trastorno bipolar en función de la evolución clínica y especialmente se ha considerado la presencia de síntomas psicóticos como predictor de peor evolución clínica. La mayoría de ellos sostienen que los síntomas psicóticos son un indicador de gravedad y mal pronóstico, tanto a nivel clínico y de respuesta al tratamiento, como en el ámbito social y laboral (Gastó & Vieta, 2000).

Coryell *et al* (1990) encontraron un peor pronóstico en los 5 años siguientes a la aparición de una manía psicótica y un episodio esquizoafectivo respecto a una manía no psicótica. El estudio NIMH de evolución del trastorno bipolar objetiva que la presencia de síntomas psicóticos durante el episodio maniaco y depresivo condiciona menores posibilidades de recuperación a los 6 meses (37% frente a 65%; Coryell & Endicott, 1990). En otra muestra de 228 pacientes bipolares, se encuentra en la evolución mayor número de episodios y hospitalizaciones, así como de cicladores rápidos, en el grupo con síntomas psicóticos (Maj, 1999) .

Sin embargo, existen datos que sustentan la tesis opuesta. Así, Rosenthal *et al* (1979) encontraron que los pacientes con manía psicótica tenían periodos de remisión más largos durante la terapia de mantenimiento con litio que los no psicóticos.

Tohen *et al* (1992), en un estudio de seguimiento de 54 pacientes con manía psicótica, distinguen entre síntomas congruentes o no del estado de ánimo; los pacientes con psicosis incongruente tuvieron un tiempo de remisión menor, y los síntomas schneiderianos predijeron peor status social a los 4 años, abogando, pues, por la validación pronóstica de este subtipo de manía bipolar. Tras 48 meses de seguimiento, el 80% de pacientes con manía no psicótica permanecían estables, en contraste con el 25% de los maniacos psicóticos. Cuando se dividió la muestra de manía psicótica entre congruentes o no con el estado de ánimo, aparecieron mayores diferencias en el porcentaje. Este estudio considera el síntoma psicótico incongruente un factor de riesgo para la recaída, aunque no ha podido constatarlo en otros estudios (Winokur, 1969; Carlson & Goodwin, 1973; Coryell & Tsuang, 1985; Harrow *et al*, 1991). Por otro lado, la incongruencia con el estado del ánimo se considera predictora de peor pronóstico en la depresión psicótica (Coryell & Tsuang, 1985).

La consecuencia de este poder predictor implicaría hablar de una gradación de vulnerabilidad, en la que la manía sin síntomas psicóticos tendría el mejor pronóstico y la manía psicótica incongruente con el estado del ánimo el peor: hipótesis de la “continuidad de la severidad” (Kendler, 1991).

### **10. Ajuste social**

Rosen *et al* (1983) y Tohen *et al* (1990), en estudios de seguimiento a largo plazo, encontraron que los bipolares psicóticos mostraban peor funcionamiento social que los no psicóticos tras su estabilización. En un estudio con una muestra de 219 primeros episodios afectivos con síntomas

psicóticos, el grupo de Tohen (2000) encontró que pese a que a los 6 meses el 83,7% se encontraba en remisión sintomática, sólo un tercio a los dos años tenía una recuperación funcional. Estos datos remarcen las graves consecuencias psicosociales que produce la irrupción de síntomas psicóticos en los pacientes bipolares. Las diferencias en el ajuste psicosocial son más evidentes a los 10 años del episodio índice que a los 5 años, lo que refleja los efectos acumulativos en el funcionamiento social de estos síntomas cuando se presentan de forma crónica (Coryell et al, 2001). Cinco estudios (Fennig et al, 1996; Bertelsen & Gottesman, 1995; Krasa & Tolbert, 1994; De León et al, 2000; Miklowitz, 1992) han encontrado un pobre ajuste psicosocial y peor funcionamiento global específicamente en el subgrupo de psicosis incongruente con el estado de ánimo, avalando de este modo la distinción de este subgrupo de pacientes bipolares.

### 11. Antecedentes familiares de trastornos psicóticos

Tras estudiar las familias de 47 probandos bipolares psicóticos y 18 no psicóticos (en total 202 familiares de primer grado), Potash *et al* (2001) encontraron un número significativamente mayor de síntomas psicóticos en el primer grupo (34 % frente a 11 %). Esto puso de manifiesto un agrupamiento familiar significativo de los síntomas psicóticos, sugiriendo la existencia de un factor independiente de psicosis basado en la presencia de delirios y alucinaciones, que se ha observado tanto en el trastorno bipolar como en la esquizofrenia. En diversos estudios se han hallado índices de trastorno afectivo psicótico superiores a los esperados en los familiares de probandos esquizofrénicos y viceversa (Kendler et al, 1986), no encontrándose los mismos resultados cuando el trastorno bipolar no contiene síntomas psicóticos (Gershon et al, 1982). Vallés et al (2000), en un estudio epidemiológico con familiares de 103 pacientes bipolares y 84 controles

sanos, hallaron resultados sugerentes de una transmisión de la psicosis no específica independiente del trastorno.

## 12. Personalidad premórbida

Ningún estudio ha podido demostrar que una determinada personalidad se asocie al desarrollo de síntomas psicóticos en el trastorno bipolar. Kraepelin indicó que los individuos que desarrollan cuadros afectivos, los cuales pueden oscilar desde las formas más severas de la manía psicótica, hasta las formas más leves de depresión, se expresan desde los rasgos de personalidad subyacentes, genéticamente determinados, que se denominan temperamentos afectivos. La existencia de estos temperamentos (hipertímicos, ciclotímicos, irritables o distímicos) ha dado pie a modelos de personalidad basados en expresiones subsindrómicas del espectro afectivo (Akiskal, 1984). Akiskal avisa de la dificultad diagnóstica cuando un trastorno bipolar ocurre en una personalidad “equivocada”, p.ej. esquizoide, en la que el retraimiento social predomina. Y Cloninger *et al* (1998), tras estudiar a 804 sujetos adultos representativos de la población general, encontraron asociaciones entre rasgos medidos por el TCI (Temperament and Carácter Inventory) y trastornos afectivos. Los pacientes con psicosis bipolares obtienen altas puntuaciones en el rasgo cooperatividad y autotrascendencia (Goodwin & Jamison, 1990), rasgo característico de personalidades esquizotípicas, ciclotípicas o paranoides. Ninguna de estas asociaciones tiene una solidez definitiva y permanece por aclarar si la psicopatología crea las diferencias de personalidad, o viceversa.



### 13. Déficit neuropsicológico

Actualmente es aceptada la presencia de cierto deterioro cognitivo en pacientes bipolares, si bien no en la medida de los esquizofrénicos. Más allá de las obvias alteraciones en las fases agudas maníacas y depresivas, los bipolares eutímicos presentan fallos de atención y concentración, memoria declarativa y funciones ejecutivas, entre otros (Martínez Arán et al, 2001). Se ha relacionado este déficit con variables como la cronicidad, el número de episodios, la psicopatología subclínica, los síntomas negativos, la toma de medicación y los síntomas psicóticos, sin resultados sólidos por ahora, si bien esta línea de investigación es de inicio reciente. Liu *et al* (2002) estudiaron el rendimiento en el *Continuous Performance Test* que mide la atención sostenida en un grupo de 41 esquizofrénicos, 22 bipolares con síntomas psicóticos y 46 bipolares sin psicosis; los pacientes con esquizofrenia mostraron el déficit más severo, seguido de los bipolares psicóticos y, finalmente, de los bipolares no psicóticos. Liu et al sugieren que el déficit de atención constituye un marcador de vulnerabilidad para el trastorno bipolar que es compartido con otros individuos con alto riesgo de trastornos del espectro psicótico. Sin embargo, el déficit de atención en esquizofrénicos no se asocia al desarrollo de síntomas psicóticos sino, en mayor medida, a los síntomas negativos (Liu et al, 1997), trastornos formales del pensamiento y desorganización (Pandurangi, 1994).

Hemos analizado los estudios que relacionan factores epidemiológicos, clínicos y evolutivos de la manía con el desarrollo de síntomas psicóticos. Destaca la controversia suscitada por varios de los factores estudiados y, en general, la irregular consistencia de los resultados. Podemos concluir que, de los factores analizados, tres no tienen prácticamente apoyo empírico para

considerarse como relevantes: *la presencia de ánimo mixto, el bajo nivel de insight y el riesgo de suicidio*. Tampoco existen estudios concluyentes que asocien *rasgos de personalidad* y un determinado *perfil neuropsicológico* a la psicosis afectiva, aunque esta línea de investigación se ha iniciado recientemente. El ítem más controvertido, con numerosos estudios y resultados opuestos, es la *edad de inicio precoz*; en este aspecto, leves diferencias de diseño metodológico provocan resultados muy diferentes, lo que indica la existencia de otros factores que median esta asociación.

De los factores asociados que mayor apoyo empírico tienen, no queda claro si *predisponen* a la psicosis o son *consecuencia* de ésta. Así, los estudios demuestran que los bipolares con manía psicótica tienen *peor evolución clínica y peor ajuste psicosocial* posterior, lo que podría ser debido a que los síntomas psicóticos, *per se*, inducen estas consecuencias, o porque se desarrollan en las manías más graves y con peor evolución. La manía psicótica se asocia a *mayor comorbilidad y mayor tasa de raza negra*.

Hay estudios, todavía escasos pero concordantes entre sí, que asocian determinadas *alteraciones estructurales* con bipolaridad psicótica, y un factor claramente asociado es la presencia de *antecedentes familiares de cuadros psicóticos*. Estas asociaciones sugieren dos posibles explicaciones. a) La existencia de un *continuum* entre el trastorno bipolar y la esquizofrenia cuya expresión más clara sería el trastorno esquizoafectivo. Esta posibilidad abundaría en la hipótesis de la psicosis única. b) La aparición de síntomas psicóticos en cualquier trastorno implica una diatesis específica subyacente que se activaría ante determinadas *noxas* cerebrales (manía, tóxicos, etc) y que explicaría también la ausencia de transición hacia la psicosis en la esquizotaxia.

Pese a que la revisión invita a la prudencia a la hora de sacar conclusiones se pueden destacar las siguientes:

- La presencia de síntomas psicóticos en la manía bipolar es un hecho frecuente en su presentación clínica, incluyendo el tipo incongruente con el estado del ánimo.
- Esta presentación de la manía debe ser conocida por los psiquiatras, dado que es fuente frecuente de errores diagnósticos, con las consiguientes implicaciones terapéuticas.
- La manía bipolar con síntomas psicóticos se asocia a la presencia de *mayor tasa de antecedentes familiares de trastornos psicóticos, mayor comorbilidad, peor evolución y peor ajuste psicosocial posterior.*

Algunas de las conclusiones de esta revisión concuerdan con un modelo teórico basado en la heterogeneidad geno y fenotípica de los trastornos afectivos, que en sus formas psicóticas se solapa con la heterogeneidad del espectro esquizofrénico. Se debe investigar por lo tanto la existencia de posibles marcadores endofenotípicos de psicosis, así como realizar un análisis genético en este subgrupo de pacientes que nos ayude a esclarecer la naturaleza de los trastornos psicóticos en general y de la esquizofrenia y el trastorno bipolar en particular.

## Capítulo 2. Teoría de la mente (ToM) y psicosis

### 2.1 Concepto de ToM

El término *teoría de la mente* (*theory of mind*, ToM) hace referencia a la capacidad cognitiva para representar el estado mental propio así como el de los demás, en términos de pensamiento, emoción o intención. Pylsin (1978) lo definió en términos cognitivos como la “capacidad de tener relaciones representacionales acerca de relaciones representacionales, es decir, la capacidad de tener meta-representaciones”.

La capacidad para representar mentalmente objetos físicos u otros estados mentales (meta-representación) ha despertado en los últimos años gran interés en los campos de la psicología, filosofía y antropología. Términos actuales relacionados con la ToM son los de *inteligencia*, *cognición* o *razonamiento* social, y se refieren al módulo mental encargado de la percepción, interpretación y procesamiento de la información social (Humphrey, 1976; Ostrom, 1984; Byrne & Whiten, 1988). La ToM a veces es denominada *capacidad de mentalización* o *lectura mental* (Baron Cohen et al, 2000) pero siempre hace referencia al hecho de que, para predecir la conducta de los demás, uno debe tener la “teoría” de que los demás tienen mentes distintas de la propia, es decir, una “teoría de la mente de los demás”. Davies y Stone (1995) lo han expresado con otras palabras: es la capacidad para “ponerse en la piel del otro” con la imaginación.

El origen del concepto se encuentra en la primatología. Los autores Premack y Woodruff (1978) se preguntaron, a través de unos fascinantes experimentos (aunque luego puestos en cuestión), si los chimpancés tenían ToM y posteriores investigadores afirmaron que la ToM apareció en la evolución de los homínidos –durante el pleistoceno- como una respuesta adaptativa a un entorno social cada vez más complejo, que incluye fenómenos de engaño, manipulación o doble sentido (Brothers, 1990). La capacidad para detectar estas maniobras sociales se hace indispensable para la supervivencia y adaptación, y, en este sentido, la “hipótesis del cerebro social” plantea que los individuos con gran capacidad de mentalización logran una defensa eficaz contra los predadores y un mayor éxito social, lo que conlleva mayor éxito reproductivo. Recordemos que la mayoría de primates viven en el seno de una rígida jerarquía social, donde el acceso al alimento y al apareamiento son los principales privilegios. Alcanzar un status favorable requiere actuar con habilidad y detectar con precisión las señales sociales del entorno (Humphrey, 1976; Mitchell, 1997;). La aparición del lenguaje multiplica la capacidad humana comunicativa pero también la capacidad de engaño, simulación y doble sentido, lo que reduce la predictibilidad de las acciones de los sujetos. Ello exige una gran sofisticación en la detección de emociones, ideas e intenciones, antes de que las acciones se lleven a cabo: la ToM.

Como señala Brüne (2005) en su revisión sobre el tema, esta capacidad puede conllevar, sin embargo, algún inconveniente. Los humanos están evaluando continuamente las intenciones de los demás, con un riesgo intrínseco a realizar conjeturas falsas. Inferir “demasiado”, es decir, sobreestimar la inclinación personal de alguien en una determinada interacción social, puede generar graves problemas. Por otro lado, los primates y simios superiores interpretan la conducta (gestos, movimientos intencionados, expresiones emocionales...), pero la ToM humana no se limita a la

participación de este *input* sensorial procedente del entorno exterior, sino que puede realizarse en ausencia de la otra persona (Pousa, 1999).

Existen, según Leslie (1987), dos niveles de análisis de la realidad: la representación del mundo físico (“está lloviendo”) y la representación de la representación (“ella cree que “está lloviendo”). Este nivel de metarrepresentación constituye un hecho decisivo en la relación del ser humano con el mundo y posibilita la comprensión de situaciones sociales. En otro ejemplo, una madre finge hablar por teléfono con un plátano en la mano, para divertir a su hijo. Se trata de un típico juego de simulación en el marco de una relación vincular. Para el niño, existen dos mecanismos de representación: los de *primer orden*, concernientes al estado físico del mundo (p.ej. representar los plátanos y sus propiedades, si son comestibles, amarillos o con pintas); y los de *segundo orden* o *meta representaciones*, concernientes al estado mental (p.ej. inferir que su madre simula hablar por teléfono, o sea, atribuir fingimiento, creencias y deseos). Mientras que las proposiciones derivadas del primer nivel de representación son verdaderas o falsas (los plátanos son comestibles), las del segundo nivel no (no es verdad que el plátano *sea* un teléfono, sino que mi madre *finge* que lo es). El niño, en este juego, *piensa* que su madre *piensa*, es decir, mentaliza o meta representa (Frith, 1992; Leslie, 1994).

Respecto a la adquisición de estas capacidades mentalistas en el niño, aparecieron en los 80 dos posiciones teóricas:

- las “teorías de la teoría” (Perner, 1991): parten de que para poseer ToM es necesaria cierta conciencia explícita de ser, uno mismo, un ser con representaciones, y que,

por tanto, también los demás lo son. Es decir, que un sistema de creencias acerca del ser humano permite la realización de la actividad inferencial.

- el “enfoque simulacionista” (Harris, 1992; Goldman, 1992; Davies & Stone, 1995;): defiende de que la ToM puede funcionar como un sistema de procesamiento completamente automático, autónomo e inconsciente. El niño descubre, de esta forma, que “el otro es como yo” y que, por tanto, “los contenidos de su mente no tienen por qué ser iguales a los míos”. La inferencia se realizaría, pues, por replicación o *imitación* de la vida mental propia. Este modelo se sustenta en la observación de que los monos y los humanos poseen neuronas espejo (*mirror neurons*) capaces de activarse ante acciones propias o ajenas (Gallese & Goldman, 1998; Rizzolatti, 2006).

El origen ontogénico de esta capacidad radica en la atención selectiva que muestran los bebés a los estímulos visuales y posteriormente a los específicamente humanos como caras, voces y movimientos de sus cuidadores (Mehler & Dupoux, 1992; Flavell, Miller & Miller, 1993, 1998). A los 18 meses, el niño humano es ya capaz de asociar lo que “ve” con lo que “conoce” (p.ej. en el gesto protodeclarativo de señalar), sabe la diferencia entre los humanos y los objetos, y empieza a reconocerse a sí mismo en el espejo. Además descubre progresivamente las nociones de deseo e *intencionalidad*. Coincidiendo con el desarrollo pleno del lenguaje, a los 3-4 años, el niño ya distingue sus propias creencias y las de los demás, lo que se denomina creencias *de primer orden*. Esto se evalúa con las *tareas de falsa creencia*, en

las cuales alguien sostiene una creencia falsa que no coincide con el conocimiento del niño. Entre los 6 y 7 años, el niño aprende a comprender las representaciones de orden superior (p.ej. saber que alguien piensa que alguien piensa algo, lo que se denomina una *creencia de segundo orden*). Hasta los 10 años no aparece la comprensión de las “meteduras de pata” (que implica comprender una situación en la un personaje debería haber guardado información sobre los demás pero no lo hizo), el humor o la ironía, o la atribución de intencionalidad moral.

Por tanto, según este modelo ontogénico, la aparición de una comprensión representacional de la mente está muy estrechamente relacionado con la adquisición del lenguaje y otras funciones cognitivas, y tendría lugar en el periodo del crecimiento comprendido entre los 2 y ½ y 5 años, para luego irse desarrollando y perfeccionando hasta los 10-11. La mayor parte de tests que miden ToM presuponen, como veremos más adelante, el correcto funcionamiento de otros módulos más básicos de procesamiento de información (Carlson, Moses & Hix, 1998; Hughes, 1998; Roth & Leslie, 1994).

Es una cuestión todavía abierta si la ToM constituye un módulo en el sentido *fodoriano* o no. El término hace referencia a Fodor, autor que en su monografía *Modularity of mind* (1983), expuso los criterios necesarios para que una función cerebral pueda constituir un módulo: un sistema de procesamiento impermeable a la influencia de otros sistemas, innato, autónomo y limitado a su dominio. Para Leslie (1994), la adquisición de ToM implica el desarrollo madurativo de un módulo cognitivo específico para la elaboración de metarrepresentaciones. En caso de confirmarse la existencia de un sistema cognitivo modular, autónomo y específico, residiría en las



siguientes áreas del cerebro: el lóbulo prefrontal medial, el surco temporal superior y los polos temporales bilaterales (Brothers, 1990; Siegal & Varley, 2002; Frith & Frith, 2003). El volumen de trabajos, sin embargo, sobre la neuroanatomía de la ToM es elevadísimo, y en ellos se han señalado también otras regiones cerebrales, como el cortex prefrontal orbito-frontal (Baron-Cohen & Ring, 1994; Baron-Cohen, Ring, Moriarty, Schmitz, Costa & Ell, 1994) y fronto - medial (Fletcher et al., 1995; Goel, Grafman, Sadato & Hallet, 1995) - especialmente implicadas en el componente cognitivo-, y la amígdala y zonas asociadas del cortex temporal medial que incluyen el *gyrus* superior temporal (Peerer et al, 1990; Breiter et al, 1996; Baron Cohen et al, 1999) - implicadas en el componente afectivo.

## 2.2 Evaluación de la ToM

En los últimos años, el concepto de ToM ha emergido con fuerza en el estudio psicopatológico y su evaluación ha sido objeto de un considerable esfuerzo de investigación. La evaluación de la ToM se centró, inicialmente, en la psicología evolutiva y, en concreto, en la detección de niños con problemas en la adquisición de competencias de comunicación social. Posteriormente se ha extendido la aplicación de estas pruebas a la población clínica adulta, siendo esta transposición, en algunas ocasiones, problemática.

Dennet (1983) estableció los criterios mínimos necesarios para que el comportamiento de una persona pueda ser interpretado inequívocamente por un observador como el producto o la consecuencia de una atribución de creencias sobre la representación de los pensamientos que otra persona tiene\*. Wimer y Perner (1983), tomando como referencia estos criterios mínimos, diseñaron un experimento para contrastar la competencia de los niños en la atribución de los estados mentales. Esta tarea experimental se conoce como “tarea clásica de falsa creencia” y constituye el paradigma de la evaluación de la ToM.

Las pruebas evaluatorias de la ToM pueden dividirse en:

- A. Tareas clásicas
- B. Tareas avanzadas

---

\* La reflexión de D. Dennet fue la siguiente: “Si un organismo al que llamamos X crea deliberadamente en otro, Y, una representación sobre una situación real con el fin de sacar provecho de esta representación falsa, ello quiere decir que X sabe que Y tiene representaciones, lo que es lo mismo, que X posee una teoría de la mente”.

**C. Evaluación de funciones relacionadas con la ToM**

A continuación analizamos las diferencias:

**A) Tareas clásicas de ToM:**

**A.1. Falsa creencia de primer orden**

La comprensión de falsas creencias (Frith & Corcoran, 1996) constituye el principal marcador de adquisición de ToM en el desarrollo. Este test - *gold standard* para valorar la comprensión de las mentes de los demás- requiere entender que los otros pueden sostener creencias falsas que son distintas al propio conocimiento (verdadero). El esquema de la tarea es siempre la misma: un personaje se encuentra con un objeto situado en el lugar A; en ausencia de este personaje, el objeto es colocado en el lugar B; el sujeto vuelve al escenario y trata de encontrar el objeto. A partir de esta secuencia se realizan tres preguntas: una pregunta de realidad (“¿dónde esté realmente el objeto?”), otra de memoria (¿dónde estaba al principio?) y una sobre falsa creencia (¿dónde creerá el personaje que está el objeto?).

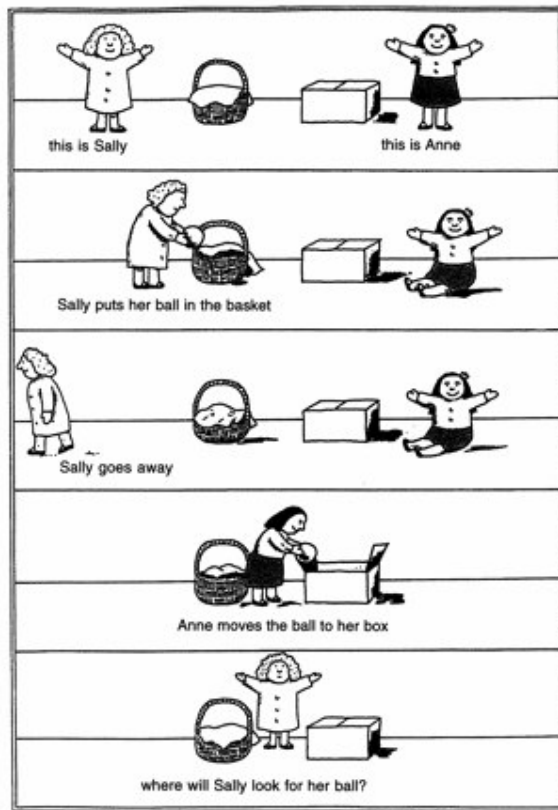
Las variantes de esta tarea son múltiples (Perner *et al.*, 1989; Baron-Cohen *et al.*, 1985). Sólo transcribiremos la primera de ellas, realizada para estudiar a niños en edad pre- escolar y escolar por Wimmer & Perner (1983), que presentaba el siguiente relato:

*“Maxi deja su chocolate en el armario de la cocina y se va. Mientras él está fuera (y no puede ver nada) su madre cambia de lugar el chocolate, del armario a la nevera. Maxi vuelve a entrar en la cocina. ¿Dónde irá a buscar su chocolate?”*

El niño que acierta esta prueba demuestra que sabe que las acciones de Maxi dependen de sus propias creencias, y no de la situación real en sí misma. O sea, que realidad y creencia sobre la realidad pueden divergir (Pousa, 1999). Hay otras variantes en las que el sujeto se expone a una realidad de la que otra persona sólo conoce parte (o una parte errónea). En estas condiciones es posible, para el investigador, separar los juicios sobre el estado mental del sujeto (su propia verdad) de los juicios acerca de los diferentes estados mentales de las otras personas (su falsa creencia). Mide, pues, la capacidad para comprender creencias *de primer orden*.

Una versión ilustrada de la comprensión de falsas creencias es el test de Sally-Anne:

Ilustración 1. Test de Sally-Anne



### A.2. Tareas de falsa creencia de segundo orden

En estas tareas se presenta un escenario en el que una persona (ej. una mujer) coloca un objeto en el lugar A, y abandona la habitación. Una segunda persona (ej. un hombre) entra y coloca el objeto en el lugar B. Sin embargo, el hombre no sabe que la mujer ha visto el cambio de colocación. Así, se le pregunta al paciente tres preguntas: una de realidad, otra de memoria y otra de falsa creencia, pero de segundo orden: “Cuando vuelva la mujer, ¿dónde pensará el hombre que la mujer irá a buscar el objeto?”. Para acertar, no basta con representar el estado mental de cada personaje sino la falsa creencia del hombre acerca del estado mental de la mujer.

De nuevo el esquema de la tarea se puede adornar de variadas formas (test de las chocolatinas (Roth and Leslie, 1991), del helado (Perner and Wimmer, 1985) o de la compra del abrigo (Bowler, 1992). Transcribimos, como ejemplo, la versión de Sally y Anne de segundo orden:

*Ej. Sally y Anne se encuentran en la estación porque Sally va a coger un tren para volver a casa. Sally vive en Homesville, pero el tren no para en la estación de Homesville. Sally deberá bajarse en Neartown y caminar. Sally va a un kiosco a comprarse una revista para el viaje. Mientras está ahí, anuncian un cambio de horario, por el que al final el tren parará en Homesville. El guardia le comunica este cambio a Ian, y Ian trata de encontrar a Sally para decírselo. Pero antes de que Ian encuentre a Sally, el guardia la encuentra y le dice: “el tren parará en Homesville”. Finalmente, Ian encuentra a Sally, que acaba de comprar el billete. Pregunta: ¿Para qué estación cree Ian que Sally ha comprado el billete? Pregunta de realidad: ¿Para qué estación ha comprado realmente el billete?*

En otras ocasiones, para reducir el factor de confusión de la competencia lingüística, se utilizan viñetas:

Ilustración 2. Prueba ilustrada de segundo orden.



Las preguntas son: ¿qué cree el chico rubio que hay en la bolsa? (falsa creencia de primer orden), ¿qué hay en la bolsa? (prueba de realidad), ¿qué cree el chico rubio que el chico moreno pretende? (creencia de segundo orden), ¿qué pretende el chico moreno? (prueba de engaño).

### A.3. Comprensión de meteduras de pata (*Faux Pas* test)

Existe otra tarea muy utilizada para evaluar la ToM, consistente en comprender situaciones embarazosas socialmente, en las que uno de los personajes involuntariamente dice o hace algo inadecuado o incorrecto (Baron-Cohen *et al.*, 1999; Stone *et al.*, 1999; Gregory *et al.*, 2002). Por ejemplo: “Mark le cuenta a su amigo Joe que le han regalado muchos regalos en su cumpleaños. Mark invita a Joe a su habitación para que vea todos los

*regalos. Ya dentro, Mark, sin saberlo, coge el regalo que le ha hecho Joe, y dice: ¿te puedes creer que alguien traiga un regalo tan ridículo para un cumpleaños?”.* Tras este relato se realizan al paciente varias preguntas: una control (¿qué le está enseñando Mark a Joe?); una de detección de metedura de pata (¿alguien dijo algo incorrecto o inadecuado?) y otras de comprensión de la metedura de pata (¿quién dijo algo que no debería haber dicho?, ¿por qué?, ¿por qué crees que lo dijo?); finalmente hay una pregunta que mide la comprensión empática: ¿cómo se pudo sentir Joe?

#### A.4. Tarea de comprensión de insinuaciones (*Hinting Task test*)

Es una prueba diseñada como una fórmula ecológicamente válida para medir la capacidad de descifrar el lenguaje velado o sugerido. El test, de Corcoran, Mercer y Frith (1995), se compone de 10 viñetas sobre dos personajes en las que uno de ellos desliza una clara insinuación.

Ejemplo: *Se acerca el cumpleaños de Rebeca, por lo que le dice a su padre: “Me encantan los animales, especialmente los perros”. Pregunta: ¿Qué quiere decir realmente Rebeca diciendo eso? Rebeca continúa diciendo: “¿Está abierta la tienda de animales el día de mi cumpleaños, Papá?”. Pregunta: ¿Qué quiere Rebeca que haga su padre?*

La capacidad para inferir la intención real del hablante subyacente a este uso indirecto del lenguaje implica el uso de ToM.



### B. Tareas avanzadas de ToM

Son pruebas que exploran habilidades mentalísticas más allá de los 5-6 años y plantean escenarios que requieren la comprensión de **chistes** (Corcoran, Cahill & Frith, 1997), el **uso del engaño** (Sodian, Taylor, Harris & Perner, 1992), la comprensión de **metáforas, sarcasmo e ironía** (Happé, 1994) o la comprensión de la **comunicación pragmática** (Surian, Baron-Cohen & Van der Lely, 1996), representando la evaluación de la ToM en su versión avanzada. En todo caso su realización supone la capacidad para atribuir un estado mental diferente del aparente (p.ej. intención sarcástica a pesar de la literalidad de la frase). En estas tareas, si el sujeto no tiene en cuenta el estado mental y las intenciones del personaje, aceptará como buena una incomprensible respuesta literal.

Por ejemplo, si un personaje dice a otro *“eres un auténtico ordenador andante”*, damos por supuesto que se refiere a ser listo, memorioso o bueno en matemáticas, pero un paciente sin ToM respondería inequívocamente que A cree que B es un ordenador y no una persona. Igualmente, en el Test de Metáfora y Sarcasmo (Adachi et al, 2004) un personaje dice de una chica: *“cuando se maquilla se transforma en otra persona”*. Según los autores, la respuesta frecuente en pacientes autistas es: “la mujer tiene poderes para convertirse en otra”. Chanon et al (2004), exponen diversos ejemplos extraídos de su Tarea de Comprensión del Sarcasmo y discuten la relación entre el sarcasmo y la ToM clásica.

La tarea de **reglas comunicativas y uso del protocolo** (Corcoran & Frith, 1996) mide la forma en la que el sujeto sigue las cinco grandes máximas

de la conversación, propuestas por Grice en 1975 (esto es, máxima de la cantidad por defecto y exceso de información, de la calidad y autenticidad, de la relevancia y de la corrección o delicadeza). El uso adecuado de estas normas –pretendidamente de uso transcultural- implica detectar las importantes variables contextuales que obligan a un ajuste continuo del modo comunicativo.

Otras pruebas experimentales –generalmente utilizadas en niños normales y autistas- exploran la **distinción psicológica mental / física**, la comprensión de **las funciones del cerebro** (Wellman & Estes, 1986), la distinción entre **apariencia y realidad** (Flavell, Green & Flavell, 1986), la inferencia de **estados mentales a partir de la dirección de la mirada** (e.g. Baron-Cohen & Cross, 1992; Baron-Cohen et al., 2001) o el reconocimiento de **palabras que describen estados mentales** (Baron-Cohen et al., 1994).

El principal problema metodológico que tienen estas pruebas de ToM es la dificultad para controlar la interferencia de la atención, la memoria, la inteligencia general y la verbalización.

Obiols & Pousa (2005) señalan que las principales limitaciones de estos instrumentos son la falta de sensibilidad (no hay instrumentos que permitan establecer una gradación creciente de dificultad sin encontrar un efecto *techo*), la interferencia de otras funciones cognitivas (como la atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento o planificación), y la escasa validez ecológica de todo contexto experimental, más aún en el contexto social tan difícilmente reproducible. Para ilustrar la mencionada interferencia de otras funciones mentales en los test de ToM, hay que recordar que en los primeros estudios realizados con pacientes esquizofrénicos, las respuestas a la pregunta de ToM (¿dónde irá Sally a buscar la pelota?) eran incorrectas, pero la

pregunta de realidad (¿dónde está realmente la pelota?) también (Frith y Corcoran, 1996). Esto imposibilitaba inferir la existencia de un déficit específico de ToM. Por este motivo se han ido diseñando tareas de control “físico” de complejidad similar pero sin el requisito de aludir a los estados mentales, para dilucidar si los déficits en ToM son o no específicos (Frith y Corcoran, 1996; Langdon et al, 1997; Sarfati et al, 1997).

Respecto a la validez ecológica, también Brüne (2005) advierte de la especial dificultad de crear condiciones de laboratorio con presentaciones de las tareas de la “vida real”, por ejemplo, en pacientes delirantes. Otro problema añadido, por último, es el de la transposición cultural, dado que numerosos sesgos y prejuicios ideológicos o culturales pueden facilitar o dificultar la realización de la prueba.

### C) Evaluación de funciones relacionadas con la ToM

Otros instrumentos miden constructos cercanos o en relación con la ToM, pero sin ser propiamente ToM:

**C. 1. Test de reconocimiento de emociones:** una prueba muy utilizada en estudios de cognición social es el **Test de los Ojos** (Baron Cohen, 1997). Este test incluye 40 fotografías parciales de la región ocular de la cara de diferentes actores y actrices que expresan una determinada emoción. El sujeto debe elegir la correcta de entre 4 opciones. Se considera que el sujeto debe *ponerse* en la mente de la persona fotografiada y que, por tanto, es una medida de ToM avanzada. Sin embargo, sería más correcto catalogarlo como medida del reconocimiento de emociones. Otra prueba muy utilizada es la **Guía Sistemática de Emociones** (Baron Cohen, 2004) que explora, en el mismo

sentido, la capacidad para identificar la emoción a través de fotografías, voces grabadas e historias narradas.

**C. 2. Test de la empatía:** en ocasiones se utiliza empatía como sinónimo de ToM, lo cual no es exacto. Originaria del griego *εμπάθεια* -que significa simpatizar, sentir en común- la empatía describe la capacidad de una persona de vivenciar la manera en que siente otra persona y de compartir sus sentimientos, lo cual puede llevar a una mejor comprensión de su comportamiento o de su forma de tomar decisiones. Es la habilidad para entender las necesidades, sentimientos y problemas de los demás, poniéndose en su lugar, y responder correctamente a sus reacciones emocionales. Gallese (2003) resalta que en la empatía el elemento fundamental es la respuesta emocional que aparece ante la contemplación de la emoción ajena y la actuación en consonancia, es decir, el hecho de compartir la experiencia emocional. De esta forma se puede tener ToM (comprender, saber o conocer cual es el estado mental de la otra persona, por ejemplo, de sufrimiento), pero que ello le deje a uno totalmente indiferente y que actúe de una forma contraria a la empatía. Aunque la relación entre ToM y empatía todavía no está totalmente definida, los últimos estudios apuntan a una neta diferenciación tanto conceptual como neurobiológica (Blair, 1996; Vollm, 2006). Entre las escalas de empatía destaca el **Cuestionario de Medida de la Empatía Emocional** (Mehrabian & Epstein, 1972), la medida de “**empatía cognitiva**” (Hogan, 1969) y la **Escala de Reactividad Interpersonal** (Davis, 1980; Aketa, 1999).

## **2.3 ToM y psicosis**

Para irnos acercando al punto que nos interesa, o sea, la relación entre los síntomas psicóticos positivos (delirios y alucinaciones) y la ToM, debemos revisar la relevancia del déficit de ToM en el autismo y en la esquizofrenia, sin olvidar que en otras patologías se ha sugerido un déficit significativo: en el trastorno antisocial (Richell et al, 2003) y límite de personalidad (Fonagy, 1997, 1999, 2004), la epilepsia del lóbulo temporal (Farrant et al, 2005), lesiones del lóbulo frontal (Rowe et al, 2001; Stuss et al, 2001), demencia frontotemporal y de Alzheimer (Cuerva et al, 2001; Gregory et al, 2002; Snowden et al, 2003; Starkstein & Garau, 2003), la sordera prelingual (Peterson & Seigal, 1995), la ceguera congénita (Brown et al, 1997) e incluso en el envejecimiento normal (Maylor et al, 2002).

### **2.3.1 ToM y autismo**

Hace aproximadamente 20 años, el concepto de ToM revolucionó el estudio del autismo. Este trastorno generalizado del desarrollo se caracteriza, como es sabido, por una interacción social anormal, retraso y anormalidad en las habilidades de comunicación y un repertorio restringido de actividades e intereses (Kanner, 1943; Rutter, 1983; Baron-Cohen, 1988; Frith, 1989). La característica nuclear de esta patología innata es la incapacidad para establecer lazos afectivos con los demás. De esta forma, resultan de interés las semejanzas clínicas que presentan algunos autistas con la esquizofrenia negativa crónica (que muestran retraimiento social, comportamiento

estereotipado y falta de comunicación). No en balde, Bleuler (1911) utilizó este término para describir un rasgo de la esquizofrenia<sup>†</sup>.

Los niños autistas no son capaces de mostrar hacia sus padres y otras personas los sutiles signos inherentes a la interacción social. Como lactantes, muchos carecen de sonrisa social y es habitual el contacto visual pobre o nulo. Desarrollan una conducta de apego alterada o ausente, llegando a no reconocer a las figuras de cuidado. Muestran intensa ansiedad cuando se altera su rutina habitual, pero no se alteran si se les deja con extraños. Posteriormente, existe una notable deficiencia en la capacidad para jugar y su comportamiento social se hace torpe o inapropiado. Una manera de entender estos fenómenos radica en la existencia de un déficit de ToM: el no ser capaces de inferir los sentimientos, ideas o intenciones de las personas que los rodean genera esta falta absoluta de reciprocidad social\* (Kaplan & Sadock, 2003; Portela et al, 2003; Gayubo et al, 2003). Ello permite una hipótesis explicativa de la mayoría de los síntomas clínicos como resultado de un déficit cognitivo<sup>‡</sup>. La escasa o nula mentalización conduce a la soledad autística, porque la comunicación con personas “impredecibles” y que, a ojos del niño, no tienen un estado mental propio, se hace imposible y, sobre todo, innecesaria. El autista tiene negado el contacto con otras mentes. La falta de juego de simulación, tan característica del autismo, deriva también de los problemas de mentalización. Por ejemplo, el niño autista no entiende el comportamiento de su madre cuando habla a un plátano (juego de simulación), si no es capaz de atribuir su estado mental: que está fingiendo que el plátano es un teléfono.

---

<sup>†</sup> Bleuler define el autismo como una “desvinculación de la realidad acompañada de un predominio relativo o absoluto de la vida interior, con aislamiento del mundo exterior”

\* Haciendo referencia al artículo fundacional de Premack y Woodruff (1978) sobre la ToM en chimpancés, Baron-Cohen, Leslie y Frith (1985) se preguntaron: “¿Tienen los niños autistas una teoría de la mente?”

<sup>‡</sup> En palabras de U. Frith: “Al aceptar esta idea vemos cómo, de repente, encajan entre sí, como piezas hasta entonces imposibles del rompecabezas, varias características aparentemente inconexas del autismo (...): en las relaciones sociales, en la comunicación y en el juego de ficción”.

Es verdad que, además de esta alteración cualitativa de la interacción social, en el autismo aparecen otros signos y síntomas: retraso o ausencia total de desarrollo de lenguaje oral, con un uso estereotipado, repetitivo o idiosincrático de él; preocupación absorbente por uno o más centros de interés estereotipados y restringidos, adhesión inflexible a rutinas o rituales específicos no funcionales, manierismos y preocupación persistente por los objetos.

Los estudios con niños autistas han demostrado dificultad en la inferencia de estados mentales, junto con débil coherencia central (Happé, 2000) y disfunción ejecutiva (Russell, 1997). En concreto, los autistas distinguen con dificultad los hechos y entidades físicas de las mentales y no conceptualizan las funciones mentales del cerebro (Baron-Cohen, 1989a). En las tareas de falsa creencia de primer orden (ej. viñetas de Sally y Anne), en torno al 80-85 % de niños autistas no son capaces de predecir las ideas de los personajes, mientras que incluso la mayoría de niños con retraso mental, y los controles normales, sí lo hacen (Baron-Cohen, Leslie & Frith, 1985, 1986; Leslie & Frith, 1988; Perner, Frith, Leslie & Leekam, 1989; Reed & Peterson, 1990; Leekam & Perner, 1991; Swettenham, 1996; Swettenham, Baron-Cohen, Gomez & Walsh, 1996). En otras pruebas de ToM que los niños normales de 3-4 años realizan perfectamente, también los autistas muestran serias dificultades: reconocimiento de palabras de estados mentales (Baron-Cohen et al., 1994), producción de palabras de estados mentales en el habla espontánea (Baron-Cohen, Leslie & Frith, 1986; Tager-Flusberg, 1992), comprensión de causas emocionales complejas (Baron-Cohen, 1991a; Baron-Cohen, Spitz & Cross, 1993), inferencia a través de la dirección de la mirada (Hobson, 1984; Baron-Cohen, 1989c; Baron-Cohen & Cross, 1992; Baron-Cohen et al., 1995; Leekam et al., 1997).

Cuando se explora la ToM *avanzada* en la población autista, las diferencias con la población normal aumentan: en las pruebas de producción y detección del engaño (Baron-Cohen, 1992; Sodian & Frith, 1992; Yirmiya, Solomonica-Levi, & Shulman, 1996), de comprensión de metáforas, sarcasmo e ironía (Happé, 1994) y comunicación pragmática pragmatics (Surian, Baron-Cohen, & Van der Lely, 1996; Baron-Cohen et al., 1999b).

A la vista de estos abrumadores datos, puede concluirse que en el autismo –y en su espectro- existe una alteración y retraso en el desarrollo de la ToM, que puede considerarse nuclear en el trastorno.

### 2.3.2 ToM y esquizofrenia

El *aire de familia* que parece existir entre el autismo y la esquizofrenia ha sido motivo de multitud de especulaciones etiopatogénicas acerca de un origen común (Gayubo et al, 2003). Bleuler (1911), como se ha dicho, coloca al síntoma “autismo” entre los elementos esenciales del trastorno; Rumke (1941) considera que lo fundamental de la esquizofrenia es la *debilidad* en el *instinto de acercamiento*, el momento de extrañeza que surge de manera viva en el contacto del paciente (“sentimiento precoz” lo llamó); y para Minkowsky (1927), definitivamente, el autismo constituye el núcleo de la esquizofrenia, o sea, la pérdida del contacto vital que precederá al resto de manifestaciones clínicas. Para estos autores clásicos, el autismo sería la forma en la que el esquizofrénico se enfrenta a la realidad. El concepto de ToM parece rescatar



algunas de estas construcciones teóricas, y vuelve a vincular los dos conceptos.

C.D. Frith, en su obra *La Esquizofrenia. Un enfoque neuropsicológico cognitivo*, desarrolló la hipótesis de que, igual que en el autismo un déficit de ToM explica gran número de síntomas y alteraciones del comportamiento, en la esquizofrenia existe también un déficit nuclear, con una salvedad: el déficit de ToM en el autismo está presente desde el nacimiento y por tanto el niño nunca ha sabido que los demás tienen estados mentales; en la esquizofrenia, al aparecer en la adolescencia o juventud, el paciente *pierde* la capacidad de deducir el contenido de los estados mentales, que sabe que existen. Aparece, de este modo, una disfunción en la meta-representación, un déficit cognitivo en el reconocimiento y monitorización de los contenidos de su propia mente y la de los demás. Esta disfunción conlleva una gran dificultad para describir sus propias experiencias internas y una falta de control por parte de los procesos conscientes superiores (del “sistema atencional supervisor” de Shallice (1988)).

El déficit cognitivo nuclear en las principales áreas de autoconciencia explicaría la aparición de síntomas: sin conciencia de las propias metas hay pobreza de acción y falta de voluntad (síntomatología negativa); sin conciencia de las propias intenciones hay ausencia de autocontrol superior y la aparición de vivencias de control externo (delirios de control, inserción y robo de pensamiento...); sin conciencia de las intenciones de los demás hay delirios de persecución y referencia (Frith, 1992). Además, los pacientes con esquizofrenia, en lugar de aceptar las creencias como *representaciones subjetivas* de la realidad, identifican sus representaciones con la realidad y mantienen sus falsas creencias en forma de convicciones delirantes. Este

sugere este modelo ha generado multitud de estudios experimentales al respecto, con resultados desiguales, como veremos en el resumen de resultados empíricos.

Hardy-Baylé (1994) ha planteado otro modelo al respecto. Afirma que el déficit de ToM en la esquizofrenia está relacionado principalmente con un déficit ejecutivo o de planificación. En especial, se supone que los pacientes muy desorganizados en el pensamiento, lenguaje y habilidades de comunicación son los que peor puntúan en la ToM, porque son incapaces ya no sólo de monitorizar sus propias acciones, sino también de representarse de forma adecuada los estados mentales de los demás y de integrar la información contextual (Hardy-Baylé et al, 2003). La ausencia de una representación mental de la propia acción compromete la capacidad de este paciente para asignar estados mentales a las acciones de las otras personas. Es decir, según este modelo, el déficit de ToM se da sólo asociado a la desorganización de pensamiento.

Como consta en la exhaustiva revisión de Brüne (2006) sobre el tema, han surgido explicaciones alternativas, como la de Abu-Akel (1999). Este autor habla de una *hiper-ToM* en los pacientes esquizofrénicos con síntomas positivos, que se asociaría a una sobregeneración cuantitativa de hipótesis y a la sobreatribución de estados mentales (Abu-Akel y Bailey, 2000). Ciertos rasgos de la esquizofrenia positiva que encontramos en la práctica clínica apoyan esta hipótesis, como el hecho de que muchos pacientes “vean” oscuras intenciones en los viandantes o en los, hasta ahora, desconocidos vecinos.

Los resultados empíricos respecto a la relación entre ToM y esquizofrenia van dirigidos especialmente al estudio de grupos de pacientes

con un determinado predominio de síntomas. El grupo de Frith (Corcoran, Mercer & Frith, 1995; Corcoran & Frith, 1996; Corcoran, Cahill & Frith, 1997; Frith & Corcoran, 1996) encontró que en diversas tareas de ToM (comprensión de insinuaciones, reglas de conversación, falsas creencias de primer y segundo nivel y comprensión del engaño) los pacientes esquizofrénicos obtenían puntuaciones peores si tenían un predominio de signos conductuales positivos o negativos y, en menor medida, si tenían síntomas paranoides. Por el contrario, los pacientes en los que predominaba los fenómenos de pasividad y los que estaban en remisión demostraron un buen rendimiento en las pruebas (similar a los controles) (ver tablas 3 y 4)

Tabla 3:

Resultados en la prueba de comprensión de insinuación (“Hinting task”) según grupo de síntomas (Corcoran, Mercer & Frith, 1995)

| Tipo de síntomas                    | N  | Resultado de la tarea (hinting task) | DS  |
|-------------------------------------|----|--------------------------------------|-----|
| Síntomas negativos                  | 10 | 12,8                                 | 4,5 |
| Trastornos formales del pensamiento | 3  | 12,7                                 | 5,7 |
| Delirios paranoides                 | 23 | 15,4                                 | 3,6 |
| Fenómenos de pasividad              | 7  | 18,6                                 | 1,7 |
| Otros síntomas                      | 4  | 16,5                                 | 2,6 |
| En remisión                         | 8  | 18,0                                 | 2,6 |

|                            |    |      |     |
|----------------------------|----|------|-----|
| Controles<br>psiquiátricos | 14 | 18,6 | 1,6 |
| Controles sanos            | 30 | 18,1 | 1,6 |

Tabla 4:

Resultados en la prueba de comprensión de falsas creencias y engaño según grupo de síntomas (Frith & Corcoran, 1996):

| Tipo de síntomas         | % de aciertos en las tareas<br>de primer orden (n) | % de aciertos en las tareas<br>de segundo orden (n) |
|--------------------------|--|---|
| Alteraciones de conducta | 63(10)   | 25 (8)  |
| Delirios paranoides      | 76 (23)  | 46 (21)   |
| Fenómenos de pasividad   | 100 (10)   | 58 (10)   |
| En remisión              | 65 (9)   | 67 (9)  |
| Controles psiquiátricos  | 100 (13)   | 69 (13)   |
| Controles sanos          | 98 (22)  | 95 (22)   |

En la misma línea se evaluó la capacidad para entender bromas mediante 10 chistes que se podían entender en sentido físico o conductual y 10 chistes que requerían la atribución de estados mentales -7 de los cuales implicaban la comprensión de una falsa creencia. Los pacientes esquizofrénicos presentaron un claro déficit en la comprensión de las bromas. Aquellos con síntomas conductuales (lenguaje o comportamiento incoherente o inapropiado) obtuvieron los peores resultados, y aquellos con fenómenos de

pasividad y delirio paranoide también lo hacían peor que los controles (Corcoran et al, 1997).

Estos estudios pioneros en el tema demostraron un déficit de ToM en la población esquizofrénica y apuntaban alguna asociación con algunos grupos sintomáticos. Un elemento importante es que los pacientes en remisión, desde cualquier síntoma, puntuaban adecuadamente en las tareas, lo que apoya que el déficit de ToM es estado – dependiente, inherente al estado psicótico, más que una disfunción permanente del desarrollo a la manera del autismo. También destaca que el déficit de ToM de los pacientes paranoides es más débil de lo que se pensaba (comparado p.ej con los pacientes con síntomas negativos), aunque más específico, dado que su rendimiento en pruebas cognitivas generales era buena. El sorprendente buen rendimiento de los pacientes paranoides en ToM ha suscitado dudas sobre la solidez del modelo neuropsicológico de Frith. Además, algunos estudios (Langdon et al, 2001; Mazza et al, 2001) incluso no confirmaron siquiera la relación entre paranoidismo y déficit de ToM. Pickup y Frith (2001) han sugerido que algunos pacientes paranoides podrían ser capaces de compensar su déficit de ToM mediante el uso de inteligencia general. Podría pensarse que el paciente delirante mentalizaría mal “bajo presión”, pero bien en pruebas standard de ToM.

En 2003, Corcoran y Frith desarrollaron un modelo que relaciona el déficit de ToM de los pacientes esquizofrénicos con la utilización de experiencias previas en interacciones sociales, es decir, de su memoria autobiográfica. Los pacientes esquizofrénicos, en una entrevista de memoria autobiográfica (Kopelman, Wilson & Baddeley, 1993), presentaban una tendencia a acordarse de acontecimientos negativos o extraños, lo que influye

en su apreciación diaria de estados mentales ajenos (Baddeley, Thornton, Chua y McKenna, 1996). Esto es coherente con una conceptualización de la ToM en la que el sujeto, para inferir qué estado mental tiene otra persona, trata de rescatar de su memoria una interacción social parecida. La ToM trabaja, pues, por analogía respecto al pasado. Si la persona ha vivido numerosas experiencias desagradables o extrañas (véase pacientes postraumáticos) o tiene un sesgo en la recolección de recuerdos autobiográficos en los que estas experiencias negativas predominen (véase pacientes paranoides), tenderá, en la interacción social, a mentalizar, por analogía, negativamente. Cuando el sujeto normal evoca una escena altamente amenazante a raíz de una situación cotidiana, generalmente desecha este recuerdo, al considerarlo inapropiado, y reinicia una búsqueda de alternativas más adecuadas, a través de un proceso de razonamiento condicional. Los pacientes paranoides tienen problemas en este razonamiento condicional que permite rechazar recuerdos autobiográficos inapropiados.

Según este modelo que asocia la disfunción de la memoria autobiográfica con la ToM, el caso de los pacientes con síntomas negativos es similar. Poseen una memoria autobiográfica pobre, debido fundamentalmente a su situación de aislamiento social, por lo que su capacidad para evocar situaciones sociales análogas a la actual es limitada, lo que conduce a que su mentalización sea deficitaria.

El modelo, ya comentado, de Hardy-Baylé ha sido confirmado por varios estudios (Sarfati et al, 1997; Sarfati & Hardy-Baylé, 1999) que indican que los pacientes con una marcada desorganización de pensamiento y lenguaje son los que presentan una dificultad ejecutiva mayor en las tareas de ToM.

Mazza et al (2001) encontró, sin embargo, un grupo que puntuaba peor que los pacientes desorganizados, los pacientes con enlentecimiento psicomotor.

En resumen, la mayoría de estudios indican que todos los subgrupos de esquizofrenia presentan algún grado de déficit de ToM, aunque en gravedad diferente y, probablemente, por distintos motivos. Destaca el déficit metarrepresentacional de dos grupos: el que fundamentalmente presenta desorganización y el que presenta síntomas negativos, más aproximados a la clínica autista.

Previamente hemos señalado que varios estudios de Frith y Corcoran demostraban que los pacientes esquizofrénicos en remisión realizaban bien las tareas de ToM, lo que supone que es una variable de estado más que de rasgo. Sin embargo, hay estudios que apuntan en la dirección contraria. Dos estudios demostraron un déficit mantenido de ToM en la esquizofrenia crónica (Drury et al, 1998; Sarfati et al, 2000), lo que nos llevaría a plantearnos el concepto mismo de la remisión en la esquizofrenia utilizado en los estudios previos. Janssen et al (2003) encontró que los familiares de primer grado de pacientes esquizofrénicos obtenían resultados intermedios entre éstos y los controles sanos, a la manera de un endofenotipo neurocognitivo. Wykes et al (2001) también encontraron un déficit de ToM en hermanos no afectados. La discusión “estado *versus* rasgo” sobre la ToM en la esquizofrenia está, por tanto, sin concluir. Pero un hecho parece probado: mientras la enfermedad está activa (de forma aguda o crónica) la ToM está alterada; cuando la esquizofrenia remite, la ToM vuelve a la normalidad. Pero surge la conocida pregunta: las esquizofrenias que evolucionan hacia una remisión *ad integrum*, ¿son la misma entidad fisiopatológica que la enfermedad progresivamente incapacitante que mereció, en su día, el nombre de *Dementia Praecox*?

Tabla 5. Estudios empíricos acerca de la ToM en la esquizofrenia.

| <i>Estudio empírico</i>            | <i>N (pacientes con esquizofrenia)</i> | <i>Metodología. Tarea para medir ToM</i>   | <i>Resultados</i>  |
|------------------------------------|--|--|--|
| <b>Corcoran et al (1995)</b>       | 55                                     | Pruebas de insinuación, deducción de las intenciones utilizando estilo indirecto. No se controla la variable “medicación”. | Déficit de ToM en pacientes esquizofrénicos con síntomas negativos, trastornos del pensamiento y delirio paranoide. Pacientes en remisión y con fenómenos de pasividad: normales |
| <b>Frith &amp; Corcoran (1996)</b> | 55                                     | Viñetas de primer y segundo orden. Se controla CI y medicación.  | Déficit de ToM, más grave en pacientes con síntomas conductuales, negativos y desorganizados. Déficit de ToM: variable de estado   |
| <b>Corcoran et al (1997)</b>       | 44                                     | Viñetas humorísticas   | Déficit de comprensión del humor.  |
| <b>Langdon et al (1997)</b>        | 20                                     | Secuencias de 4 cartas con dibujos sobre falsas creencias  | Déficit de representación simbólica, mayor en subgrupo con empobrecimiento psicomotor y distorsión de la realidad.   |
| <b>Sarfati et al (1997)</b>        | 24                                     | Tiras cómicas  | Déficit de ToM, correlacionado con niveles de desorganización.   |
| <b>Doody et al</b>                 | 28                                     | Sally Anne task; Ice-cream van test. Tareas  | Déficit de ToM, mayor si comorbilidad con trastorno  |



## Teoría de la Mente y desarrollo de síntomas psicóticos en el Trastorno Bipolar

|   |    |   |   |
|---|----|---|---|
| <b>(1998)</b>                           |    | ilustradas con dibujos.   | del aprendizaje.<br>Interferencia del CI.   |
| <b>Drury et al (1998)</b>               | 14 | Tareas de creencias falsas, ironía y metáfora leídas en voz alta y representadas con accesorios.        | Peor resultado en ToM en fase aguda. Normalización tras remisión. Interferencia de la memoria.              |
| <b>Mitchley et al (1998)</b>            | 18 | Guiones breves relacionados con la ironía.  | Déficit de comprensión de la ironía   |
| <b>Sarfati &amp; Hardy-Baylé (1999)</b> | 25 | Tiras cómicas   | Peor rendimiento en ToM si desorganización. ToM: variable de estado.  |
| <b>Sarfati et al (1999)</b>             | 26 | Tiras cómicas   | Peor rendimiento en ToM si desorganización  |
| <b>Sarfati et al (2000)</b>             | 25 | Tiras cómicas y tareas ToM antes y después de introducir material verbal (oraciones en vez de imágenes) | Un subgrupo mejora tras introducir material verbal.   |
| <b>Mazza et al (2000)</b>               | 35 | Tareas de falsa creencia de primer y segundo orden  | Déficit de ToM, mayor si enlentecimiento psicomotor y desorganización.                                      |
| <b>Pickup &amp; Frith (2001)</b>        | 41 | Tareas de falsa creencia de primer y segundo orden  | Déficit de ToM si alteraciones del comportamiento. El déficit en pacientes paranoides se corrige con el CI. |
| <b>Langdom et al (2001)</b>             | 30 | Secuencias de imágenes  | Déficit en planificación ejecutiva y mentalización. No asociación entre ToM y delirios paranoides.          |
| <b>Langdom et</b>                       | 23 | Secuencia de imágenes   | Déficit de comprensión de   |

|                                  |     |  |   |
|----------------------------------|-----|--|---|
| <b>al (2002)</b>                 |     |  | la ironía, asociada a ToM. Déficit de comprensión de metáforas en síntomas negativos y del pensamiento. Déficit de uso pragmático del lenguaje. |
| <b>Roncone et al (2002)</b>      | 40  | Tareas de primer y segundo orden                                       | Déficit de ToM predice pobre funcionamiento social.   |
| <b>Herold et al (2002)</b>       | 26  | Tareas de primer y segundo orden. Ironía y metáfora.                   | Déficit de comprensión de ironía en pacientes en remisión.  |
| <b>Brunet et al (2003)</b>       | 25  | Tiras cómicas  | Déficit de atribución de intenciones.   |
| <b>Brüne et al (2003b)</b>       | 23  | Tareas de primer y segundo orden. Engaño.                              | Déficit de ToM, dependiente de CI.  |
| <b>Mazza et al (2003)</b>        | 42  | Tareas de primer y segundo orden.                                      | Déficit ToM y de inteligencia “maquiavélica”.   |
| <b>Janssen et al (2003)</b>      | 43  | Prueba de insinuación y tareas de falsa creencia                       | Déficit de ToM respecto a controles. Familiares: resultado intermedio   |
| <b>Corcoran y Frith (2003)</b>   | 59  | Historias de interacción social. Creencias de falsa creencia. Viñetas. | Déficit de ToM. Asociado a alteraciones de memoria autobiográfica.  |
| <b>Greig et al (2004)</b>        | 128 | Tareas de falsa creencia.  | Déficit de ToM, mayor en desorganización, déficit de memoria verbal y desorganización. No relacionado con delirio paranoide.                    |
| <b>Abu-Akel &amp; Abushua'le</b> | 24  | Pruebas de empatía   | Déficit de empatía en esquizofrénicos con   |

## Teoría de la Mente y desarrollo de síntomas psicóticos en el Trastorno Bipolar

|                         |                                 |  |   |
|-------------------------|---------------------------------|--|---|
| (2004)                  |                                 |  | historial violento  |
| McCabe et al (2004)     | 35                              | Análisis de > 80 horas de interacción social grabada | Función correcta de ToM   |
| Marjoram et al (2005)   | 20                              | Chistes visuales                                     | Déficit de comprensión del humor  |
| McCabe et al (2005)     | 42<br>(espectro esquizofrénico) | Tareas ToM, visuales y lingüísticas                  | Déficit de ToM relacionado con pobre funcionamiento social premórbido.                          |
| Kelemen et al (2005)    | 52                              | Test de los ojos                                     | Déficit de reconocimiento de emociones, relacionado con síntomas negativos y percepción motora. |
| Harrington et al (2005) | 25                              | Tareas de primer y segundo orden                     | Déficit de ToM específico de delirio paranoide  |
| Russell et al (2006)    | 61                              | Descripciones verbales de escenas animadas           | Fallo en el uso de lenguaje mentalizador.   |
| Marjoram et al (2006)   | 15                              | Tarea de insinuación.                                | Déficit de ToM asociado a delirios y alucinaciones <sup>§</sup> .                               |

<sup>§</sup> Destacan obviamente las contradicciones en los resultados de los estudios. Si bien parece claro que existe un déficit de ToM en pacientes esquizofrénicos respecto a la población general, no existe un consenso completo en cuanto a si este déficit se relaciona con un determinado *cluster* de síntomas. La brillante hipótesis de Frith no encontró, en definitiva, el sustento empírico deseado (Portela et al, 2003)

## **Capítulo 3. Déficit de ToM y otras alteraciones cognitivas en el trastorno bipolar**

### **3.1. Déficit de ToM en el trastorno bipolar**

Frente a la abundancia de investigaciones sobre ToM y esquizofrenia, son escasos los estudios acerca de la ToM en el trastorno bipolar. Esta carencia se hace más patente cada vez que se constata el solapamiento en variables cognitivas y neurofisiológicas entre ambas entidades. Los bipolares han demostrado rendir pobremente en la tarea de los dígitos con distracción (Oltmanns and Neale, 1978), la tarea de enmascaramiento (Fleming and Green, 1995), el Test de Rendimiento Continuo (Continuous Performance Test, CPT; Nuechterlein et al., 1991) y otras medidas de atención, que están comprometidas en la esquizofrenia. Podría pensarse, por tanto, que el déficit en ToM –o de otras medidas de cognición social- puede estar presente en el trastorno bipolar.

En anteriores investigaciones acerca de ToM y esquizofrenia, se han utilizado pacientes afectivos como grupo psiquiátrico control (Frith and Corcoran, 1996; Drury et al., 1998; Sarfati et al., 1999; Fletcher et al., 1995 and Mazza et al., 2001), aunque sin criterios definidos de selección. Esta ambigüedad metodológica imposibilita extraer conclusiones. Por ejemplo, en el estudio de Drury no se observaron dificultades de ToM en los 12 controles psicóticos no esquizofrénicos, pero de ellos sólo 2 tenían un diagnóstico claro de trastorno bipolar.

Ante esta escasez de estudios, Kerr et al. (2003) estudiaron a 48 pacientes bipolares: 20 en fase maniaca, 13 en fase depresiva y 15 en remisión. Utilizaron tareas de ToM que ya habían utilizado Frith y Corcoran (1996) en su estudio sobre la esquizofrenia. Encontraron un déficit de ToM en los dos grupos en fase aguda, y una realización normal en el grupo en remisión. Estos resultados implican, inicialmente, que la ToM no es específica de la esquizofrenia, y que, en el trastorno bipolar, es un marcador de estado clínico. A continuación, Inoue et al (2004) estudiaron a 50 bipolares en estado de remisión y 50 controles sanos. Utilizaron una curiosa tarea de ToM consistente en unas caricaturas del autor alemán del siglo XIX Wilhelm Busch y unas preguntas que implican creencias de primer y segundo orden, preguntas de realidad y tácticas de engaño. En el estudio comprobaron un déficit de ToM en el grupo de bipolares en remisión. Los autores sugieren que la recuperación tras los episodios afectivos no es total, y que persiste una alteración en la comprensión de las interacciones sociales, que son decisivas para la posterior adaptación social. Estos mismos autores, recientemente (2006) han demostrado que estos pacientes que tras un episodio depresivo mantienen un déficit de ToM constituyen un grupo de riesgo, con mayor índice de recurrencia y peor funcionamiento social al cabo de 1 año.

Los autores de los estudios mencionados reclaman más investigaciones al respecto pero, preliminarmente, hipotetizan las causas de este déficit de ToM no específico de la esquizofrenia. Una hipótesis es que esquizofrenia y trastorno bipolar no sean dos entidades separadas, en la línea de Llopis (1954) o Crow (1991) y la psicosis única. Otra explicación sería que el déficit de ToM es el resultado de otras alteraciones cognitivas, compartidas por ambas enfermedades (Oltmanns & Neale, 1978; Nuechterlein et al, 1991; Serper, 1993; Fleming, 1995). En este sentido, las funciones ejecutivas y la atención parecen ser las más implicadas en las tareas de ToM. Finalmente, como

señalan Kerr et al (2003), existe la posibilidad de que el déficit de ToM dependiera de un determinado síntoma y no del trastorno, por ejemplo, el delirio paranoide (Goodwin & Jamison, 1990) o la desorganización del pensamiento (Andreassen, 1991).

Esta última hipótesis ha sido defendida por Marjoram et al (2005) tras estudiar el rendimiento en una tarea de insinuación (hinting task) en 15 pacientes esquizofrénicos, 15 afectivos y 15 controles, y encontrar que el déficit de ToM se relacionaba con la presencia de delirios y alucinaciones, independientemente del trastorno.

Los estudios más recientes (Olley et al, 2005; Bora et al, 2005) ratifican un déficit de ToM en bipolares eutímicos, relacionado con otros déficit cognitivos, especialmente de la función ejecutiva.

### 3.2. Déficit cognitivo general en el trastorno bipolar

El *caballo de batalla* de la nosología psiquiátrica ha sido, desde tiempos de Kraepelin (1899), la distinción entre esquizofrenia y trastorno bipolar. En cualquier aproximación a la psicosis se ha hecho, ya, obligada la evocación a la originaria *dicotomía kraepeliniana*. En la clásica sexta edición de su *Compendium de Psiquiatriae*, este autor indicó los rasgos que tendría la *dementia praecox*: etiología endógena, curso hacia la progresiva invalidez psíquica y destrucción de la personalidad, en la que la emoción y la volición estarían especialmente alteradas; la psicosis maniaco – depresiva, por el contrario, no evolucionaba hacia el deterioro. En décadas posteriores, la contestación a esta visión binaria ha sido llevada a cabo de manera repetida y contundente, con evidencias aportadas de los estudios de investigación que demuestran un mayor solapamiento clínico y evolutivo entre ambas categorías. Uno de los hallazgos más valiosos en este sentido ha sido la comprobación de un déficit neurocognitivo, pretendidamente específico de la esquizofrenia, en el trastorno bipolar.

La neurocognición, definida como la suma de las capacidades adaptativas del cerebro humano para adquirir, procesar, integrar, almacenar y recuperar la información del entorno, está alterada en la esquizofrenia desde fases tempranas, incluso en pacientes no tratados (Saykin et al, 1994; Barch et al, 2001; Lussier et al, 2001; Bilder et al, 1992, 2000; Daban et, 2002). Weickert et al (2000) cifra en el 75 % la prevalencia de alteraciones cognitivas en el trastorno esquizofrénico, las cuales varían según su gravedad:

Tabla 6: déficits cognitivos en la esquizofrenia (Harvey, 1997)

| <i><b>GRAVE</b></i>            | <i><b>MODERADA</b></i>                  | <i><b>LEVE</b></i>                       | <i><b>INALTERADA</b></i>              |
|--------------------------------|---|--|---------------------------------------|
| <b>Aprendizaje<br/>seriado</b> | Distraibilidad<br><br>Recuerdo diferido | Habilidades<br>perceptivas               | Reconocimiento<br>de palabras         |
| <b>Función<br/>ejecutiva</b>   | Funciones visuo-<br>motoras             | Memoria de<br>reconocimiento<br>diferida | Memoria<br>episódica a largo<br>plazo |
| <b>Vigilancia</b>              | Memoria<br>inmediata                    | Confrontación<br>nominal                 |                                       |
| <b>Fluidez verbal</b>          | Memoria de<br>trabajo                   |  |                                       |

Dicho esto, la cuestión es el perfil neurocognitivo de los pacientes bipolares eutímicos y la relación entre sus alteraciones con las arriba mencionadas. Para ello se han realizado múltiples estudios, exhaustiva y críticamente recogidos en las revisiones de Martínez-Arán et al (2000), Bearden et al (2001), Murphy & Sahakian (2001), Osuji & Culliu (2005), Daban et al (2005), Savitz (2005) y Robinson & Ferrier (2006). Debido a la sobreabundancia de datos al respecto, nos centraremos principalmente en los resultados obtenidos en pacientes bipolares eutímicos. Las alteraciones cognitivas más frecuentes en el trastorno bipolar en fase de remisión son las siguientes:



## 1. Atención

La atención es una función básica para el resto de procesos intelectuales y se ve influida, como veremos, por el estado anímico. La atención sostenida, definida como la capacidad de permanecer concentrado en una tarea compleja durante un tiempo determinado, es medida, frecuentemente, por el *Continuous Performance Test* (CPT). Existen varias versiones validadas pero en todas el sujeto debe discriminar un estímulo diana (un dígito o una palabra) de un no – estímulo (Rosvold, 1956). Clark et al (2001) recoge la comparación entre 15 pacientes maniaco y 30 sanos, indicando que la alteración en la atención sostenida es uno de los déficit más robustos del estado maniaco. Posteriormente, los mismos autores (2002) realizaron el mismo estudio con 30 bipolares eutímicos, que demostraron un rendimiento comparable al grupo control, salvo en la medida de dianas acertadas. Varios estudios comparan el rendimiento de bipolares estables, esquizofrénicos y controles. En tres de ellos (Rund et al, 1992; Albus et al, 1996; Docherty et al, 1996) los bipolares rinden igual que los esquizofrénicos, obteniendo, en conjunto, peores resultados que los controles sanos. En otros estudios, los bipolares se colocan en la posición intermedia entre el primer y tercer grupo (Asarnov & McCrimmon, 1981; Addington & Addington, 1997; Docherty et al, 1996; Seidman et al, 2002; Liu et al, 2002; Tam et al, 2004). Es preciso señalar que las versiones del CPT utilizadas en estos estudios son muy diferentes (por ejemplo, CPT auditivo, versiones con elementos de memoria de trabajo, etc).

Cuando se han analizado a pacientes desestabilizados, el rendimiento en atención está claramente alterado. Cerca de tres cuartas partes de los bipolares (71% de los maniacos y 91 % de los depresivos muestran alteraciones; Goodwin & Jamison, 1990). En estudios con pacientes maniacos o en estado mixto, se detectó, además, un perfil diferente de disfunción atencional,

sugiriendo patrones de respuesta impulsiva en los maniacos y una ejecución, en general, peor en los mixtos (Sax et al, 1995, 1998, 1999; Seidman, 2002). El rendimiento en el CPT parece correlacionar, además, con el volumen prefrontal e hipocampal de los pacientes maniaco (Sax et al, 1998).

En resumen, la atención sostenida está deteriorada en los pacientes bipolares eutímicos, y este déficit se exagera en el estado maniaco. El grado de deterioro no se correlaciona directamente con la puntuación en escalas sintomáticas, y los datos preliminares apuntan a que este déficit está presente en las fases iniciales de la enfermedad pero se agrava a medida que se suceden las recaídas posteriores (Clark & Goodwin, 2004).

La atención selectiva se refiere a la capacidad para dedicar la actividad cognitiva a lo que es relevante para la tarea en curso y de no hacerlo a lo que es irrelevante. Se mide fundamentalmente por el test de Stroop (Golden, 1978). Los déficit se han observado en los periodos activos o descompensados de la enfermedad. Tras la remisión de los síntomas agudos, aparecen mejorías atencionales, lo que parece situarlo como un indicador sensible del estado clínico (Partiot et al, 1994; Thomas et al, 1997). Los bipolares estables realizaron el test de los dígitos (*digit span test*) igual que los controles (Sapin et al, 1987; Hawkins et al, 1997; Ferrier et al, 1999).

Las comparaciones entre bipolares y esquizofrénicos en atención selectiva son contradictorias. Cuatro estudios (Verdoux & Liraud, 2000; Tabarés-Seisdedos et al, 2003; Zalla et al, 2004; Balanzá-Martínez et al, 2005) no encontraron diferencias, con resultados inferiores a la normalidad. Van Gorp et al (1998) mostraron que la atención selectiva estaba, en cambio, preservada, en bipolares eutímicos. En el estudio de Albus (1996), los pacientes bipolares

sin síntomas psicóticos respondieron igual a los controles y aquellos con síntomas psicóticos respondieron como los esquizofrénicos.

## **2. Memoria**

La memoria verbal se suele evaluar con el test de California (Delis et al, 1987) o con pruebas de evocación libre de historias (ej. subtest de Wechsler). Como señala Martínez-Arán (2001), diversas consideraciones metodológicas explican los resultados nuevamente contradictorios al respecto del rendimiento en pacientes bipolares. Los pacientes afectivos presentan déficit de memoria declarativa, aunque algunos de estos déficit son debidos a problemas de atención y concentración secundarios a sus síntomas (Sweeney et al, 1989) o a problemas para organizar la información que debe retenerse. Los deprimidos presentan un déficit de aprendizaje verbal, lo que parcialmente se explica por los problemas de motivación y esfuerzo (Delis et al, 1987). En pacientes eutímicos, sin embargo, también se detecta déficit mnésico (Van Gorp et al 1998, 1999) mediante el CVLT (test de California). Al utilizar otras pruebas similares (como el Test de Aprendizaje Verbal; Rey, 1964) se obtuvieron los mismos resultados (Ferrier et al, 1999), pero con el subtest de memoria lógica de la Escala Wechsler aparecen discrepancias: algunos estudios muestran un muy escaso deterioro en la fase depresiva (Whitehead, 1973; Gass & Russell, 1986) o lo contrario (Breslow et al, 1980; Stromgen, 1977). A su vez, Coffman et al (1990), Jones et al (1994) y Paradiso et al (1997) no encontraron diferencias entre el grupo de bipolares estables y el grupo control, utilizando, respectivamente, el subtest de Wechsler, el test de recuerdo de historias de Babcock y la lista de palabras de la batería CERAD. Otro autor, Atre-Vayda (1998) encontró una diferencia entre 1 y 2 desviaciones standard respecto al funcionamiento general, en bipolares estables. El rendimiento en anhedonia se

correlacionaba con el grado de anhedonia y, sin embargo, la historia de psicosis tenía muy poco impacto en la puntuación.

La memoria inmediata se mide con la prueba de Dígitos (Wechsler, 1981) y se han detectado un recuerdo de series más cortas en bipolares en remisión (Ferrier et al, 1999). Coherentemente, esta variable está correlacionada con la atención. En memoria visual se ha observado también déficit en bipolares estables (Ferrier et al, 1999), lo cual también se encontró en melancólicos en remisión (Marcos et al, 1994).

Los problemas en la memoria implícita son menos obvios que los de memoria explícita, en pacientes bipolares. Van Gorp et al (1999), de hecho, no encontró déficit en las tareas de aprendizaje procedimental en pacientes en remisión.

En resumen: los hallazgos respecto a los procesos mnésicos en pacientes bipolares son contradictorios, principalmente debido a problemas metodológicos como la heterogeneidad de las muestras y los métodos de evaluación.

### **3. Lenguaje**

Los pacientes esquizofrénicos, como se ha nombrado, tienen un déficit de fluidez verbal. No se ha obtenido este dato en pacientes afectivos estables (Souza et al, 1995; Albus et al, 1996; Van Gorp et al, 1998). Docherty et al (1996) encontraron que estos pacientes tenían alteraciones en la formación de conceptos y en fluidez verbal.

Los resultados en las pruebas lingüísticas muestran la relación inmediata entre estado anímico y lenguaje, con variaciones correlacionadas muy sutiles. Las discrepancias encontradas en población afectiva podrían estar relacionadas con la presencia de sintomatología subsindrómica depresiva (Martínez-Arán et al, 2000). Las alteraciones en la comunicación por parte de pacientes bipolares suelen ser semejantes a los errores normales o comunes en la comunicación, pero más frecuentes y marcados en relación al estado de ánimo. Martínez-Arán et al (2002) midieron el rendimiento en diversas áreas cognitivas de 30 pacientes bipolares deprimidos y 30 eutímicos, encontrando resultados similares, salvo en fluencia verbal, medida con el Test de Asociación Controlada de Palabras. Esta medida neurocognitiva, además, se relacionaba con pobre evolución social.

### **4. Función ejecutiva**

De nuevo encontramos discrepancias en este apartado. La disfunción en el córtex prefrontal se ha asociado a alteraciones en la función ejecutiva, lo que implica dificultades en la capacidad de planificación y en la flexibilidad cognitiva principalmente (Luria, 1966). En ocasiones se ha definido como la capacidad para adaptarse a cambios conceptuales. Mientras que en la esquizofrenia los hallazgos respecto a la existencia de disfunciones ejecutivas son más consistentes, no sucede lo mismo en el caso del trastorno bipolar (Martínez-Arán et al, 2002). Por ejemplo, Morice (1990) no halló diferencias entre 20 pacientes maníacos y 60 esquizofrénicos en el test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST; Heaton 1981), sugiriendo que la inflexibilidad cognitiva y las disfunciones prefrontales no son específicas de la esquizofrenia. Sin embargo, Goldberg et al (1993) señalaron que los pacientes bipolares en fase aguda obtuvieron un mejor rendimiento en el WCST que los

esquizofrénicos. Tam et al (1999), a través de una versión informatizada del WCST, observaron que el funcionamiento ejecutivo estaba gravemente alterado en pacientes esquizofrénicos y sólo moderadamente afectado en bipolares. El patrón de errores de ambas poblaciones es similar, pero cuantitativamente más grave en la esquizofrenia. Hallazgos recientes apuntan a un peor rendimiento en el WCST en pacientes bipolares eutímicos que en controles sanos respecto al número de categorías completadas y número de errores perseverativos, mientras que no se hallaron alteraciones en otros tests de función frontal como el Test de trazos, FAS o el Test de Stroop (van Gorp et al, 1998). No obstante, Ferrier et al (1999) sí encontraron alteraciones en el Test de trazos, FAS y la Torre de Londres en pacientes en remisión, tras controlar variables como edad, CI premórbido y sintomatología depresiva. Rubinzstein et al (2000) encontraron déficit en cuatro test de funciones ejecutivas en bipolares que estaban eutímicos desde más de 4 meses. Las alteraciones en fluidez verbal parecen ser más notables en pacientes depresivos bipolares comparados con unipolares, sugiriendo disfunción frontal (Borkowska y Rybakowski, 2001). En el grupo de Martínez-Arán (2003), de nuevo, encontraron que aproximadamente un tercio de bipolares eutímicos (con criterios de remisión YMRS < 6, HDRS < 8) mostró déficit ejecutivo en el WCST.

En diversos estudios en primeros episodios de esquizofrenia y trastorno bipolar, el test de Wisconsin no mostraba el deterioro que existe en fases posteriores (Albus, 1996), lo cual sugiere que los déficit ejecutivos no están presentes al inicio de la enfermedad pero aparecen a lo largo del curso de ésta y pueden incluso confundirse con la cronicidad del trastorno. No existen estudios longitudinales, pero es probable que los déficit mejoren si el paciente se mantiene estable con el paso del tiempo (Bulbena y Berrios, 1993; McGrath et al, 1997), aunque un estudio sugiere que el tratamiento antipsicótico

continuado también puede afectar significativamente (Reinares et al, 2000). El test de Wisconsin, en realidad, es una tarea compleja que implica múltiples componentes cognitivos, incluyendo decisivamente la memoria de trabajo, como señalan Murphy & Sahakian (2001). Prueba de ello es que en una muestra con un diagnóstico heterogéneo, se encontró una varianza compartida entre la función ejecutiva y la memoria del 50 – 60 % (Duff et al., 2005).

## **5. Funcionamiento psicomotor**

Como es sabido, los pacientes deprimidos suelen mostrar enlentecimiento psicomotor conforme se incrementan las demandas de la tarea (Cornell et al, 1984; Hickie, 1996), pero este tipo de déficit es generalmente reversible con la remisión del episodio depresivo. El enlentecimiento psicomotor, que implica a estructuras subcorticales, puede asociarse a la presencia de pensamiento rumiativo característico de la depresión endógena que podría repercutir en la velocidad de procesos cognitivos y motores. Como en otras medidas neuropsicológicas, existen otros factores que pueden influir, como la motivación para acabar la tarea o el efecto del tratamiento farmacológico (p.e. el litio o los antipsicóticos).

De la misma forma, los maníacos se caracterizan por su exceso de actividad (Sackeim y Steif, 1988). La velocidad psicomotora evaluada a través de la parte A del test del trazo (TMT, trail making test; Reitan, 1958) se normaliza cuando los pacientes bipolares se estabilizan (Van Gorp et al, 1998). La mayoría de estudios concluyen que el funcionamiento psicomotor es un indicador de estado clínico.

## 6. Función intelectual general

Comparado con el rendimiento cognitivo general, medido con la Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos, los pacientes bipolares presentan un patrón inconsistente (Martínez-Arán, 2001). Inicialmente se encontró un déficit previo a la introducción del litio, pero luego se demostró que era reversible y no progresivo (Wittman, 1993; Rapaport, 1946; Saphiro, 1955).

Donnelly et al (1982) observó que los pacientes bipolares obtenían cocientes intelectuales (CI) discretamente más elevados cuando estaban hipomaníacos que cuando estaban deprimidos o eutímicos. Se han comparado pacientes uni y bipolares sin que se encontrasen diferencias significativas en relación al CI, aunque comparados con esquizofrénicos, éstos obtenían un rendimiento intelectual inferior. Clark et al (1985) encontraron que los pacientes afectivos tenían un CI por debajo de los controles, añadiendo que los pacientes con depresión recurrente o bipolares tipo II tenían menos deterioro que los bipolares tipo I. Estos datos resultan aún controvertidos. Un diseño ideal para solventar dicha controversia implicaría evaluar el CI en personas con riesgo de padecer la enfermedad antes de su manifestación y someterlas a un seguimiento longitudinal (Martínez-Arán, 2000).



## Teoría de la Mente y desarrollo de síntomas psicóticos en el Trastorno Bipolar

En Julio del 2006, Robinson et al realizaron un metaanálisis con los siguientes resultados (tabla 7):

| Test                               | Studios<br>(k) | n (paciente/<br>control) | Tamaño<br>del efecto | 95%<br>IC            | Chi-<br>cuadrado <sup>a</sup> | p        | Q-<br>test <sup>b</sup> p | Bias<br><sup>c</sup> p |
|------------------------------------|----------------|--------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------|----------|---------------------------|------------------------|
| <b>Inteligencia y educación</b>    |                |                          |                      |                      |                               |          |                           |                        |
| <b>CI</b>                          | 12             | 298/339                  | 0.19                 | - 0.09<br>to<br>0.46 | 1.78                          | 0.18     | 0.002                     | 0.96                   |
| <b>Años de educación</b>           | 20             | 598/597                  | - 0.07               | - 0.27<br>to<br>0.14 | 0.43                          | 0.51     | < 0.001                   | 0.05                   |
| <b>Funciones ejecutivas</b>        |                |                          |                      |                      |                               |          |                           |                        |
| <b>Category Fluency</b>            | 4              | 149/135                  | 1.09                 | 0.84<br>to<br>1.35   | 71.67                         | < 0.0001 | 0.012                     | 0.86                   |
| <b>Reverse Digit Span</b>          | 5              | 222/209                  | 0.98                 | 0.33<br>to<br>1.63   | 8.72                          | 0.0031   | < 0.001                   | 0.41                   |
| <b>Trail Making Test B</b>         | 12             | 418/355                  | 0.78                 | 0.42<br>to<br>1.14   | 17.88                         | < 0.0001 | < 0.001                   | 0.36                   |
| <b>WCST errores perseverativos</b> | 7              | 195/216                  | 0.76                 | 0.55<br>to<br>0.97   | 49.96                         | < 0.0001 | 0.69                      | 0.15                   |
| <b>Stroop</b>                      | 11             | 302/279                  | 0.63                 | 0.48<br>to<br>0.80   | 51.95                         | < 0.0001 | 0.50                      | 0.69                   |
| <b>WCST categorías</b>             | 7              | 195/216                  | 0.62                 | 0.42<br>to<br>0.83   | 34.30                         | < 0.0001 | 0.29                      | 0.87                   |
| <b>Verbal Fluency (FAS)</b>        | 8              | 235/228                  | 0.34                 | 0.15<br>to<br>0.52   | 12.45                         | 0.0004   | 0.73                      | 0.72                   |

| Aprendizaje verbal y tareas de memorias |    |         |      |            |        |          |      |      |
|---|----|---------|------|------------|--------|----------|------|------|
| <b>A/CVLT<sub>total</sub></b>           | 10 | 344/347 | 0.90 | 0.74       | 120.85 | < 0.0001 | 0.04 | 0.06 |
| recall trials 1–5                       |    |         |      | to<br>1.06 |        |          |      |      |
| <b>A/CVLT<sub>short</sub></b>           | 10 | 345/349 | 0.73 | 0.57       | 83.58  | < 0.0001 | 0.17 | 0.27 |
| delay free recall                       |    |         |      | to<br>0.89 |        |          |      |      |
| <b>A/CVLT<sub>long</sub></b>            | 11 | 365/368 | 0.71 | 0.55       | 82.52  | < 0.0001 | 0.04 | 0.29 |
| delay free recall                       |    |         |      | to<br>0.86 |        |          |      |      |
| <b>Forward</b>                          | 5  | 222/209 | 0.47 | 0.28       | 22.81  | < 0.0001 | 0.04 | 0.44 |
| <b>Digit Span</b>                       |    |         |      | to<br>0.66 |        |          |      |      |
|   |    |         |      |            |        |          |      |      |
| Atención y velocidad psicomotriz        |    |         |      |            |        |          |      |      |
| <b>Atención sostenida: latencia</b>     | 7  | 191/186 | 0.60 | 0.38       | 29.01  | < 0.0001 | 0.60 | 0.44 |
|   |    |         |      | to<br>0.82 |        |          |      |      |
| <b>DSST</b>                             | 9  | 305/275 | 0.59 | 0.42       | 46.97  | < 0.0001 | 0.48 | 0.77 |
|   |    |         |      | to<br>0.76 |        |          |      |      |
| <b>Trail Making Test A</b>              | 11 | 389/289 | 0.52 | 0.37       | 44.43  | < 0.0001 | 0.78 | 0.59 |
|   |    |         |      | to<br>0.67 |        |          |      |      |
| <b>Atención sostenida</b>               | 4  | 97/102  | 0.48 | 0.22       | 11.12  | 0.0009   | 0.41 | 0.82 |
|   |    |         |      | to<br>0.77 |        |          |      |      |

WCST, Wisconsin Card Sorting Test; A/CVLT, Rey Auditory/California Verbal Learning Test; DSST, Digit Symbol Substitution Test; CI, Confidence Interval.

<sup>a</sup> With 1 degree of freedom.

<sup>b</sup> Test of homogeneity (based on  $\chi^2$  statistic with  $k - 1$  degrees of freedom).

<sup>c</sup> Egger's test of publication bias.

En forma de gráfica:

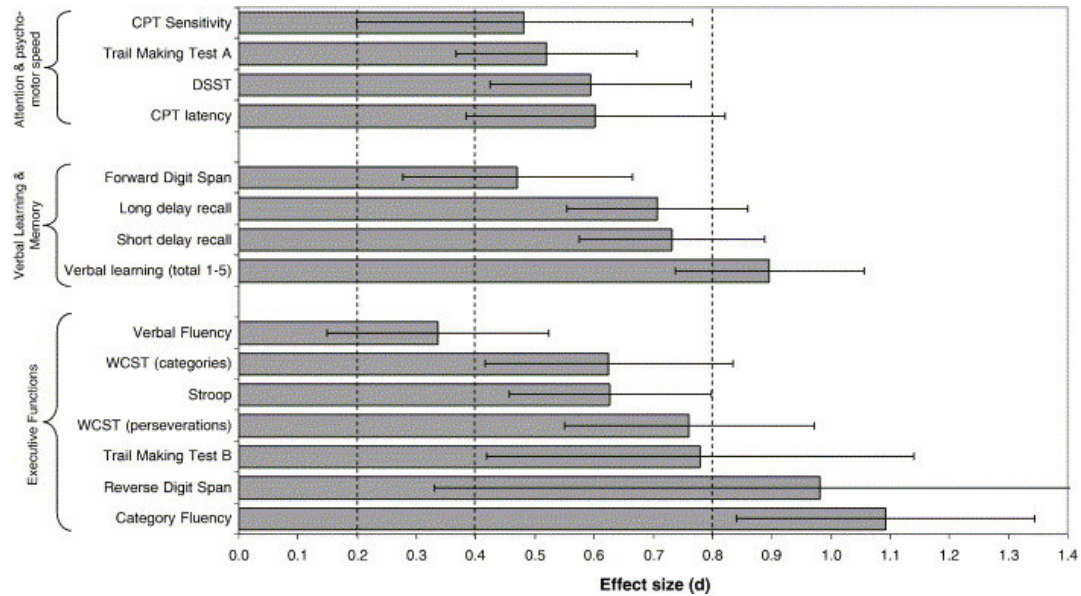


Gráfico 1. Resultado del meta-análisis (tamaño del efecto) DSST, Digit Symbol Substitution Test; CPT, Continuous Performance Test; WCST, Wisconsin Card Sorting Test.

En este metaanálisis de 26 estudios, que incluye a 689 pacientes y 721 controles, el deterioro más marcado que se encontró fue en las funciones ejecutivas y el aprendizaje verbal, seguido de la atención, el funcionamiento psicomotriz y la memoria inmediata, bastante menos afectadas. Dentro de las funciones ejecutivas, sin embargo, no hubo el mismo grado de alteración (mayor tamaño del efecto en la categoría fluidez y manipulación mental; Robinson, 2006). Estos hallazgos son los mismos que señalaron Quraishi & Frangou (2002) y Savitz et al (2005) en sus respectivas revisiones. Este déficit no se debió al CI premórbido, ni a los años de escolarización, dado que se controlaron ambas variables en los estudios analizados. Los dos principales factores de confusión, en cambio, son los síntomas afectivos subclínicos y la medicación. La presencia de síntomas depresivos o hipomaniacos sutiles es

frecuente en el paciente bipolar intercrítico. Al controlar esta variable, en ocasiones, el deterioro bipolar llega a desaparecer y en otras se reduce de forma considerable (Ferrier et al., 1999; Clark et al., 2002 ;Thompson et al., 2005).

Tras esta panorámica general sobre las funciones cognitivas alteradas en el trastorno bipolar, podemos concluir que hay alteraciones muy evidentes en las fases sintomáticas y que, durante el periodo eutímico, son más sutiles y circunscritas a tareas concretas como la atención sostenida y la memoria verbal. Sin embargo, la conclusión más destacada es la presencia de graves defectos metodológicos en estos estudios, que impiden extraer una idea exacta de la cuestión. Algunos autores (Martínez-Arán et al, 2000; Quraishi & Frangou, 2002) señalaron algunas limitaciones de estos estudios:

- muchos estudios no distinguen entre pacientes uni y bipolares
- las muestras suelen ser pequeñas y/o heterogéneas, sin seguimiento a medio/largo plazo y sin grupo control. A menudo los resultados no alcanzan una potencia estadística suficiente.
- muchos estudios miden el rendimiento neuropsicológico en fase sintomática, no en remisión total. En algunos, incluso, no se especifican criterios exactos de eutimia con puntuaciones en escalas sintomatológicas o éstas son muy dispares. Como ejemplo de esta disparidad, Zubieta et al (2001) utiliza como criterio de eutimia una escala de Hamilton de depresión inferior a 6 y una escala de Young de manía de 4; Fleco et al (2003) utiliza Ham-D inferior a 10 y YMRS inferior a 10; Deckersbach et al (2004) simplemente exige que los paciente sean “descritos como eutímicos”.

- se utilizan diversos tests y pruebas neuropsicológicas para medir la misma variable, logrando distintos resultados. Por consiguiente, la comparación entre estudios se ve dificultada.
- son muy escasas las investigaciones con poblaciones de alto riesgo de desencadenar trastorno bipolar.
- no se controlan lo suficiente variables clínicas, demográficas o farmacológicas que afectan al rendimiento cognitivo.

En cualquier trabajo sobre rendimiento neurocognitivo en el trastorno bipolar, como es el caso de esta tesis, es preciso conocer antes qué variables pueden influir en el resultado:

1. **Variables sociodemográficas.** La edad es un factor que influye decisivamente. Los pacientes bipolares mayores cometen más errores que los jóvenes y los unipolares
2. **Variables clínicas:** la disfunción cognitiva parece asociada a la severidad y cronicidad de la enfermedad, y la duración del trastorno bipolar tiene un impacto negativo en la memoria y en las funciones ejecutivas (Van Gorp et al, 1995). Ya hemos señalado la decisiva importancia del estado sintomatológico del sujeto al realizar la prueba, incluso a niveles subclínicos. La relevancia o no de la historia de síntomas psicóticos en el funcionamiento cognitivo del trastorno bipolar es una cuestión abierta. Como se ha señalado, Albus et al (1996) encontraron que los pacientes con primeros episodios afectivos con síntomas psicóticos rendían como los pacientes esquizofrénicos, y aquellos sin síntomas psicóticos como el grupo control. En esta

línea, Liu *et al* (2002) estudiaron la atención sostenida en una muestra, encontrando que los pacientes con esquizofrenia mostraron el déficit más severo, seguido de los bipolares psicóticos y, finalmente, de los bipolares no psicóticos. Sin embargo, estos hallazgos todavía deben ser replicados.

3. **Medicación:** El litio se utiliza como tratamiento de elección del trastorno bipolar desde hace más de medio siglo (Cade, 1949), pero sus efectos cognitivos todavía no están claros (Dunner, 2000; Akya & Aust, 1996). Las quejas subjetivas de los pacientes son frecuentes (Schou, 1989) y se estima que es la causa más frecuente de abandono de tratamiento (Berk & Berk, 2003), pero los estudios al respecto no extraen conclusiones definitivas. De esta forma, dos estudios que compararon el rendimiento cognitivo de bipolares con y sin medicación no encontraron diferencias significativas (Joffe et al., 1988) y sólo en uno se demostró un mínimo impacto del litio (Cohen's  $d \sim 0.3$ ) (Goswami et al., 2002). Se ha encontrado que el litio, en general, produce problemas de memoria, de concentración y enlentecimiento mental (Ananth et al, 1987; Shaw et al, 1987; Kocsis et al, 1993; Honig et al, 1999), aunque en otros estudios se ha señalado que no produce cambios (Engelsmann et al, 1988) o incluso que mejora el rendimiento cognitivo (Zerbi et al, 1981). En una revisión cualitativa de la literatura, Honig et al (1999) indicaban que, efectivamente, el litio alteraba los procesos mnésicos, la concentración y la velocidad de procesamiento de la información, aunque no siempre esto fuera percibido por los pacientes. Las discrepancias entre los estudios

se deben a problemas metodológicos (MacQueen & Young, 2003).

La **carbamacepina** y el **valproato**, sobre todo, afectan negativamente a la concentración (APA, 1994; Gastó et al, 1997), aunque un estudio señaló una mejoría del rendimiento en el SCWT, TMT y prueba de los dígitos, durante el tratamiento con carbamacepina (Thompson & Trimble, 1982). Una serie de casos indicó que el cambio de litio a valproato reducía el déficit cognitivo (Stoll et al, 1996). Como puede comprobarse hay, sobre este tema, de nuevo, controversia; pero siempre partimos de que el deterioro cognitivo en el trastorno bipolar está presente aún sin medicación (Goswami et al., 2002), lo que indica que no es causado únicamente por los estabilizadores del humor, y que el efecto cognitivo de estos fármacos, en rango terapéutico, es leve (Mur Laín et al, 2005). Los nuevos estabilizadores del ánimo, como **lamotrigina** o **gabapentina** producen menos efectos cognitivos (Brumbech & Sabers, 2002), pero el **topiramato** sí presenta un perfil desfavorable (Ortinski & Meador, 2004). En voluntarios sanos se ha detectado déficit de atención, alteraciones psicomotrices, disnomia, alteración de la memoria y fluencia verbal (Martin et al, 1999). Se han descrito efectos cognitivos benignos de la oxcarbamacepina (Curran et al, 1993) pero faltan estudios al respecto.

De todas formas, no se ha cuantificado exactamente la influencia de otra medicación añadida, como neurolépticos, antidepresivos o benzodiacepinas. Según algún estudio, el tratamiento **antipsicótico** prolongado revierte parcialmente el

déficit de atención y mejora el rendimiento en las pruebas de memoria a corto plazo (Spohn & Strauss, 1989; Cassens et al, 1990), pero por otro lado, las dosis altas de neurolépticos afectan negativamente a la capacidad cognitiva (Donnelly et al, 1982), en mayor medida si son convencionales o típicos (Reinares et al, 2000). En varios ensayos clínicos se ha visto una mejoría cognitiva con quetiapina (Velligan, 2003), ziprasidona (Harvey et al, 2003), risperidona (Bilder et al, 2002), clozapina (MacQueen et al, 2003) u olanzapina (MacQueen et al, 2003). Una revisión concluía que los neurolépticos convencionales no causaban directamente déficit cognitivo, aunque hacían poco para revertirlo (Martínez-Arán et al, 2000) y otra (Mishara & Goldberg, 2004) concluye que los antipsicóticos típicos proporcionan moderadas o leves ganancias en varias funciones cognitivas (atención, lenguaje, funciones ejecutivas), sugiriendo que el impacto de los neurolépticos atípicos en la cognición debe ser reevaluado. Los correctores **anticolinérgicos** –del tipo del biperideno- interfieren en la memoria, especialmente visual (...).

Los **antidepresivos** tricíclicos afectan también a la memoria, aunque algunos estudios señalan una mejoría cognitiva global (Gold et al, 1991), lo cual probablemente se deba a la mejoría clínica afectiva. Las alteraciones atencionales están relacionadas con el efecto sedativo, frecuente en fármacos como la amitriptilina, imipramina, nortriptilina o maprotilina. Se ha observado que los inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS) muestran menos efectos cognitivos (Mur Laín et al, 2005)



El efecto negativo sobre la cognición de las **benzodiacepinas** está mejor estudiado, resaltando su acción sobre la atención, la memoria y la velocidad psicomotriz (Hartman, 1995). Esto se ha comprobado tanto en el uso a corto como a largo plazo (Barker et al, 2004). Parece que el lorazepam, triazolam y alprazolam causan más amnesia que el diazepam y flurazepam (Nutt et al, 1989; Magbagbeola, 1974).

A la hora de cuantificar la interferencia de los psicofármacos en el rendimiento cognitivo, surgen dos problemas: 1. el uso frecuente de combinaciones farmacológicas, cuyas interacciones son múltiples (Por ejemplo, se ha sugerido que el valproato tomado en combinación con otros antiepilépticos produce un empeoramiento de los efectos secundarios cognitivos respecto a la monoterapia; Gillham et al, 1991). 2. el uso de diferentes dosis. En líneas generales podemos decir que los psicofármacos utilizados en el trastorno bipolar afectan a los procesos de atención, velocidad psicomotriz y memoria; las funciones ejecutivas parecen preservadas, salvo en casos de intoxicación.

4. **Abuso de sustancias:** se ha demostrado que el abuso de sustancias tóxicas en comorbilidad con el trastorno bipolar causa déficit cognitivo (Hartman, 1995). Los bipolares con dependencia de alcohol realizaron peor el test de Wisconsin de funciones ejecutivas y las pruebas de memoria verbal, comparado con bipolares sin dependencia y controles normales (Van Gorp et al, 1998).

Recientemente, Bora et al (2006) han estudiado el efecto de la medicación antipsicótica sobre la ToM. Comprobaron que la ToM mejora con la administración de fármacos en fase aguda, al igual que la sintomatología, pese a que la relación entre ambas variables no era directa.

### 3.3. Alteraciones neurofisiológicas en el trastorno bipolar

#### a) Neurofisiología clínica y P300

Además del perfil neurocognitivo, hay otro aspecto que ha reclamado el interés de la investigación de los trastornos psiquiátricos: las alteraciones neurofisiológicas. La neurofisiología clínica estudia la dinámica de la actividad bioeléctrica del sistema nervioso y lo aplica al estudio de las enfermedades. Los potenciales evocados constituyen una de las técnicas neurofisiológicas con mayor utilidad en la investigación de los procesos cognitivos. Dentro de ellos, los denominados *potenciales relacionados con eventos*, son fenómenos eléctricos relacionados directamente con la realización de determinadas tareas específicas, en el contexto del procesamiento de una información contenida en una serie de estímulos sensoriales dados, que se registran sobre la superficie del cuero cabelludo

(Blanco Fernández et al, 2003).

Podemos distinguir potenciales evocados *exógenos*, cuya aparición y características dependen de los parámetros de estimulación, y aparecen obligatoriamente, independientemente del estado cognitivo del sujeto, y potenciales *endógenos* ó *cognitivos* que van a depender de la actividad mental del sujeto. Para su análisis son necesarias técnicas de sustracción para eliminar aquellos componentes estímulo dependiente. Estos componentes reflejan la actividad de niveles superiores en el procesamiento de la información sensorial. La morfología y topografía de los diferentes componentes es similar

en las diferentes modalidades sensoriales. Su estudio se ha realizado de forma más habitual mediante estímulos auditivos. Dentro de estos últimos la P300 cobra especial interés por su relación con determinados procesos cognitivos como la atención, la memoria o el procesamiento de la información.

Trastornos que cursan con déficit en el procesamiento cognitivo (como veremos, la esquizofrenia) pueden dar lugar a alteraciones en los parámetros de la P300 (Blanco Fernández et al, 2003). Su nombre se debe a su polaridad positiva, y a que su máxima amplitud se alcanza en torno a los 300 mseg. Se obtiene a partir de paradigmas en los que se combinan al menos dos estímulos de forma aleatoria, donde se instruye al sujeto para que preste atención solamente al estímulo infrecuente. Si durante la secuencia de estimulación en la que se está aplicando un estímulo de características constantes y a una frecuencia determinada, se introduce de forma aleatoria e inesperada un estímulo con unas características ligeramente diferentes, el potencial evocado por el estímulo inesperado tendrá componentes algo diferentes al potencial que evoca el estímulo frecuente.

### **b) P300 y esquizofrenia**

La P300 ha sido ampliamente utilizada en la esquizofrenia. En 1972, Roth descubrió la reducción de las amplitudes de las ondas en los pacientes esquizofrénicos en comparación con controles sanos. Posteriormente esto se ha convertido en un hallazgo documentado y robusto (Roth, 1972; Begleiter, 1986; Pritchard, 1986), asociado en ocasiones a un aumento de la latencia de la onda (McCarley et al., 1991; Ford, 1999; Jeon & Polich, 2003). La presencia de este hallazgo se interpreta como un producto de las alteraciones en los procesos atencionales y de memoria.

Además, la reducción de la onda auditiva P300 parece tener características de rasgo y no de estado, permaneciendo tras la mejoría clínica (Duncan et al, 1988; Ford et al, 1994; Rao, 1995). Maeda et al (1996) anotaron las modificaciones de la BPRS (Brief Psychosis Rating Scale) y comprobaron su relativa independencia de la amplitud de la onda. Además de esta reducción del voltaje o amplitud de la onda P300, se ha detectado una reducción específica del área temporal izquierda, correlacionada con la gravedad de los síntomas positivos y con la reducción de materia gris en el *gyrus* cortical temporal posterior izquierdo (McCarley et al 1993). Estas distribuciones asimétricas de la onda sobre el cuero cabelludo, con amplitudes mayores sobre el hemisferio derecho, podrían reflejar un déficit funcional hemisférico izquierdo en la esquizofrenia y concordaría con los hallazgos neuropatológicos de pérdida celular en áreas temporales y en particular hipocámpicas. Sin embargo, esto ha sido replicado en esquizofrénicos crónicos medicados (Morstyn, 1983; Faux, 1990; Salisbury, 1996), sin medicación (Faux et al, 1993) y en sujetos esquizotípicos que nunca habían sido tratados (Salisbury et al, 1996), pero otros investigadores no han encontrado esta alteración (Pfefferbaum, 1989; Ford, 1994; Stefansson, 1996), destacando la interferencia de la medicación en los resultados neurofisiológicos. Se trata, pues, de un hallazgo controvertido (Salisbury, 1999). A partir de estas inconsistencias, se ha postulado la heterogeneidad de las muestras de esquizofrénicos. Este punto de vista se vio apoyado por un estudio que mostró que 18 pacientes esquizofrénicos diagnosticados de acuerdo con los criterios del DSM-III-R no difirieron de un grupo control apareado por edad y sexo con respecto a la amplitud de sus ondas P300. La reclasificación de esta muestra de acuerdo con la nosología de Leonhard determinó un grupo de 11 esquizofrénicos sistemáticos y no sistemáticos y 7 sujetos con psicosis cicloides. Mientras que los pacientes esquizofrénicos sistemáticos y no sistemáticos tenían amplitudes P300 significativamente reducidas, en las

psicosis cicloides se halló una tendencia al aumento de las amplitudes en comparación con los controles pareados (Strik, 2001).

### **c) P300 y trastorno bipolar**

La presencia de una reducción de la amplitud de la onda P300 en los trastornos afectivos es también equívoca. Algunos estudios han indicado este hallazgo en pacientes depresivos (Roschke, 1996; Gandahar, 1993), y otros lo contrario (Bruder, 1991; Swanwick, 1996; Hansenne, 1994). Sugerentemente, Muir et al (1999) encontraron esta alteración en el trastorno bipolar con síntomas psicóticos y no en la depresión unipolar, y Santosh et al (1994) encontraron la reducción sólo en aquellos deprimidos con alucinaciones. De esta forma, la alteración de la P300 estaría relacionada más con la presencia de psicosis que con el proceso afectivo.

Se ha estudiado la especificidad de las alteraciones en la onda P300 en la esquizofrenia, comparada con el trastorno bipolar, centrándose especialmente en su amplitud y latencia. Salisbury et al (1998) encontraron la alteración en la esquizofrenia pero no en los pacientes afectivos. Por el contrario, casi el resto de estudios en bipolares crónicos han encontrado P300 anormales: reducción de la amplitud (Salisbury, 1999) y, sobre todo, aumento de la latencia (Souza et al, 1995; Strik et al, 1998; Muir et al, 1991). En estos trabajos, los bipolares tienen las alteraciones neurofisiológicas propias de los esquizofrénicos pero no de los unipolares y controles. Sin embargo, un detalle es importante. Mientras que en la esquizofrenia, la amplitud de latencia se asociaba con la fluencia verbal, en los bipolares no, sugiriendo distinta etiología de la alteración (Souza et al, 1995). Como en los estudios neurocognitivos en bipolares, existe un

decisivo factor de confusión: el estado anímico de los pacientes, que no siempre es controlado.

Yendo más allá, Pierson et al (2001) estudió a 19 familiares de primer grado de pacientes bipolares, encontrando un aumento de la latencia de la onda. Esto coloca a la P300 en la ansiada lista de candidatos a endofenotipos del trastorno bipolar (Lenox et al, 2002), pero no debemos de olvidar el defecto conocido del hallazgo: su inespecificidad.

# JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO



## **JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

Tras realizar un recorrido por la bibliografía relativa al tema, podemos decir que tenemos tres puntos de partida para la investigación:

1. No está claro qué factor o factores son decisivos para que un paciente bipolar desarrolle síntomas psicóticos a lo largo de su enfermedad. Aquellos que cuentan con mayor apoyo empírico son la mayor tasa de antecedentes familiares de trastornos psicóticos, la mayor comorbilidad, la peor evolución y el peor ajuste psicosocial posterior, sin poder discernir si son causas o consecuencias de la psicosis.

2. La ToM está deteriorada en la esquizofrenia, y algunos autores relacionan este déficit con la presencia de síntomas positivos, lo que concordaría con el modelo neuropsicológico de Frith.

3. Los estudios de ToM en el trastorno bipolar son muy escasos y ninguno explora específicamente si el hipotético déficit de ToM en estado de remisión se asocia a una historia pasada de síntomas psicóticos, es decir, que fuera un marcador cognitivo (social) de vulnerabilidad a la psicosis.

Además, los pacientes con trastorno bipolar a menudo expresan quejas subjetivas acerca de su funcionamiento social, lo que va asociado a problemas socio-laborales y familiares costosos en términos económicos y humanos (Judd et al, 2005). Según la OMS, el trastorno bipolar se encuentra entre las 10 patologías más invalidantes en el rango de edad 15-45 años, superando en días laborales perdidos a enfermedades crónicas como la Diabetes Mellitus, el VIH o el asma (Goldberg & Ernst, 2002). Más aún, según Dion et al (1988) sólo el 21 % de los pacientes bipolares funcionaba laboralmente con normalidad a los

6 meses de una recaída. Hasta la fecha se ha atribuido este deterioro psico-social al déficit cognitivo general y a otros factores de cronicidad (medicación, institucionalización...), pero es preciso explorar si se debe a un déficit de procesamiento social. Por otro lado, en caso de hallarse un subgrupo bipolar, con síntomas psicóticos - que comparte un perfil neurocognitivo específico con la esquizofrenia, se derivarían importantes consecuencias en la selección de muestras de otros estudios. El déficit de cognición social y, en concreto, de ToM se presentan como un fenotipo alternativo que podría asociarse a la transmisión genética de la psicosis como síntoma. Finalmente, es preciso estudiar otros marcadores biológicos (por ejemplo, alteraciones neurofisiológicas) que estén relacionados con esta transmisión.

Puede concluirse, por tanto, la oportunidad de un estudio sobre la naturaleza de los síntomas psicóticos en el curso del trastorno bipolar, analizando la importancia de la ToM y otras variables cognitivas en su desarrollo. Finalmente, la demostración de un déficit de ToM en esta población podría tener consecuencias en el diseño y aplicación de programas de rehabilitación neurocognitiva.

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### C. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

#### 1. Hipótesis

Las hipótesis del estudio fueron :

- Los pacientes bipolares eutímicos con historia de síntomas psicóticos tienen un déficit de ToM respecto a aquellos sin historia de síntomas psicóticos.
- Este déficit de ToM no se explica por un déficit de atención o funciones ejecutivas.

## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivo principal:**

- Comparar el rendimiento de ToM en pacientes bipolares eutímicos con (BP+) y sin (BP-) historia de síntomas psicóticos.

### **2.2. Objetivos secundarios:**

- Determinar si existe un déficit de ToM en una muestra de pacientes bipolares eutímicos, en relación a la población general.
- Medir el rendimiento en funciones ejecutivas y atención sostenida en dichos pacientes bipolares eutímicos, en relación a la población general.
- Analizar la relación entre la ToM y estas variables cognitivas, en ambos grupos.
- Analizar la influencia de otras variables clínicas –distintas del desarrollo de síntomas psicóticos- en el rendimiento de ToM, funciones ejecutivas y atención sostenida.
- Medir las alteraciones neurofisiológicas de los pacientes bipolares eutímicos, a través de la amplitud y latencia de la onda P300 de potenciales evocados auditivos.
- Analizar la relación entre estas alteraciones y el rendimiento en las pruebas cognitivas.

# **METODOLOGÍA**

## D. METODOLOGÍA

### 1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio analítico de diseño transversal constituido por dos grupos de pacientes (casos y controles) diferenciados por la variable “historia de síntomas psicóticos”. El grupo BP+ es constituido por los pacientes bipolares *con* historia de síntomas psicóticos, y el grupo BP- por los pacientes bipolares *sin* historia de síntomas psicóticos. Además existe un tercer grupo (C) compuesto de sujetos sanos, que nos sirve de referencia.

### 2. Criterios de selección de la muestra

#### 2.1. Cohorte de pacientes

La muestra se obtuvo de los pacientes ambulatorios de los Centros de Salud Mental de Alcalá de Henares y Torrejón de Ardoz (área 3 de Madrid) y de la Clínica de Litio del Hospital Universitario Ramón y Cajal (área 4 de Madrid).

Los *criterios de inclusión* en el estudio fueron:

1- Cumplir criterios RDC (Research Diagnostic Criteria, Spitzer et al 1978b) para el diagnóstico de trastorno bipolar mediante la entrevista estandarizada Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS, Spitzer et al 1978).

2. Historia de 3 ó más recaídas afectivas, según la versión de historia vital de la entrevista Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS, Spitzer et al 1978).

3- Edad comprendida entre los 18 y los 70 años.

4. Seguimiento en régimen ambulatorio desde, como mínimo, tres meses.

5- Estado actual de eutimia, concretada en una puntuación en el Test de Hamilton de Depresión inferior a 8 y en el Test de Young inferior a 8.

6- Comprensión de las características del estudio por parte del paciente y aceptación de su participación en el mismo mediante consentimiento informado verbal y escrito.

Entre los criterios de inclusión se encuentra la historia de 3 ó más recaídas afectivas. Este criterio fue elegido porque el establecimiento de los dos grupos de pacientes (BP+ y BP-) se establece por la presencia o ausencia de síntomas psicóticos en las recaídas; en pacientes con 1 ó 2 recaídas *sin* síntomas psicóticos, tenemos la duda de si en la tercera sí pudiera tenerlos. Consideramos que 3 episodios carentes de psicosis es un número más concluyente –aunque nunca definitivo. El límite de edad en 70 años se estableció para evitar el factor de confusión del declive fisiológico de rendimiento cognitivo. Los criterios de eutimia, comparados por los utilizados en la literatura, pueden considerarse rigurosos.



Los *criterios de exclusión* del estudio fueron:

- 1 Rechazo de la participación en el estudio
2. Analfabetismo funcional
3. Antecedentes personales de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo u otro trastorno psicótico (descartado a través de la entrevista estandarizada Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS, Spitzer et al 1978) en su versión de historia vital (life-time version, SADS-L).
4. Diagnóstico actual co-mórbido al trastorno bipolar de: ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de la conducta alimentaria, ansiedad social, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, abuso y dependencia de tóxicos, descartado a través de la escala MINI (entrevista estructurada que incluyó el *Mini-International Neuropsychiatric Interview*)
5. Enfermedad física grave que afecte al rendimiento cognitivo, descartado por anamnesis.
6. Historia actual o pasada de traumatismo craneoencefálico con pérdida de conocimiento, descartado por anamnesis.

### 2.2. Cohorte de sujetos controles

Para poder definir un patrón de normalidad en lo referente a las pruebas de ToM, funciones ejecutivas y atención sostenida, se consideró la necesidad de reclutar una cohorte de sujetos controles. Por ello, se seleccionaron 48 sujetos sanos, sin antecedentes personales de tipo psiquiátrico, de edad, sexo y

nivel educativo similares al grupo de pacientes. Los sujetos control fueron reclutados entre los acompañantes de pacientes de Atención Primaria

### 2.3. Tamaño muestral

En función de las necesidades para la obtención de eventuales significaciones estadísticas, y de la disponibilidad de pacientes de las características requeridas para ser incluidos en el estudio, se estableció a priori en 30 sujetos el tamaño idóneo para cada grupo de pacientes (bipolares con y sin historia de síntomas psicóticos) y otros 45 sujetos para el grupo control de sujetos sanos. Finalmente participaron en el estudio 75 pacientes bipolares eutímicos (42 BP+, 33 BP-) y 48 sujetos sanos, con un total de sujetos evaluados de 123.

## 3. Consideraciones éticas

### 3.1. Comité Ético de Investigación Clínica

El protocolo recibió la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del *Hospital Príncipe de Asturias* de Alcalá de Henares el 26 de Julio de 2005.

### **3.2. Solicitud del consentimiento informado**

Tanto los pacientes como los sujetos controles fueron informados de la naturaleza del estudio, siendo invitados a participar en él voluntariamente. La solicitud de participación se hizo por escrito; en el mismo documento los investigadores se comprometieron a preservar en todo momento la identidad de los participantes (ver anexo)

### **3.3. Confidencialidad**

A lo largo del estudio se mantuvo la confidencialidad de los datos personales y médicos de los pacientes, de acuerdo con la L.O. 15/1999

## **4. Variables del estudio**

Las variables medidas fueron las siguientes:

#### **a. Sociodemográficas**

- Edad
- Sexo
- Estado civil
- Nivel de estudios realizados

### b. Clínicas

- edad de inicio del trastorno bipolar\*\*
- años de enfermedad
- número de ingresos hospitalarios
- número de episodios maníacos
- número de episodios depresivos
- número de episodios afectivos totales
- número de psicofármacos administrados
- historia pasada de síntomas psicóticos

### c. Cognitivas

- Rendimiento en ToM: adaptación española de las Viñetas de Happé 1999 (E. Pousa, 2002)
- Rendimiento en funciones ejecutivas: Test de Wisconsin
- Rendimiento en atención sostenida: Test de Rendimiento Continuo o de Asarnov

### d. Neurofisiológicas

- Amplitud y latencia de la onda P300 de potenciales evocados auditivos

---

\*\* la entrevista SADS lo localiza en el momento aproximado de inicio de síntomas o alteraciones

## 5. Instrumentos

A continuación exponemos las características básicas de los instrumentos utilizados:

**5.1. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS):** es una escala dirigida a la descripción y evaluación diagnóstica del paciente. Incluye una descripción detallada del episodio actual, del nivel de severidad de los síntomas psicopatológicos en la semana previa y, en su versión de historia vital, de la evolución previa de la enfermedad (ajuste premórbido, inicio de los síntomas, primer contacto profesional, número de recaídas, número de hospitalizaciones, nivel de afectación en el funcionamiento sociolaboral, etc). El resultado de esta minuciosa evaluación es el diagnóstico, codificado según el Research Diagnostic Criteria (RDC) (Endicott J. & Spitzer RL, 1978).

Esta escala sirvió para clasificar a los pacientes bipolares en CON y SIN historia de síntomas psicóticos. A este respecto, la escala realiza las siguientes preguntas:

- “¿Cuando usted se sentía (...) tenía algunas ideas que después le parecieron irreales como, por ejemplo, que la gente quería hacerle daño, hablaban a sus espaldas o que sus pensamientos o movimientos estaban controlados?”
- “¿Oyó usted voces u otros sonidos que las otras personas no podían oír?, ¿notó algún olor extraño o sensaciones raras en su cuerpo?”

- “¿Le costaba a la gente entender lo que usted decía cuando no estaba muy eufórico?”

Tras este primer *screening*, en caso positivo, se realizan las siguientes preguntas:

- “¿Tenía usted la sensación de encontrarse bajo el control de alguna fuerza extraña o poder externo a usted?, ¿se veía obligado a decir o hacer cosas en contra de su voluntad?”
- “¿Creía usted que sus pensamientos eran difundidos de manera que la gente sabía lo que usted estaba pensando, o que le ponían pensamientos que no eran suyos?”

“¿Tuvo alucinaciones en las que una voz le hacía comentarios sobre su conducta o transmitían sus propios pensamientos o de dos voces hablando entre sí?”

**5.2. Escala de Hamilton para la evaluación de la depresión (HAM-D):** creada por Hamilton en 1960, es una escala administrada por el clínico que pretende medir la gravedad del estado depresivo. Es una escala masivamente utilizada, pese a que algunos autores proponen la escala de Montgomery-Asberg como alternativa. Consta de 17 ítems, con sus criterios operativos de puntuación. La puntuación global se obtiene sumando las puntuaciones de cada ítem. Se considera estado de eutimia una puntuación inferior a 8 y episodio depresivo una puntuación superior a 18. Esta escala concede mucha importancia a los síntomas de ansiedad (ítems 9-11), lo que contamina en ocasiones la evaluación. Existe una traducción y validación al castellano (Ramos-Brieva & Cordero, 1986).

**5.3. Escala de Young para la evaluación de la manía (YMRS):** es una escala heteroaplicada constituida por 11 ítems que evalúan los síntomas de la manía. El investigador debe realizar la puntuación basándose en el relato del paciente y en su propia observación. La escala proporciona criterios operativos para asignar la puntuación: 0 hace referencia a la ausencia de síntomas y el valor más alto a presencia en gravedad extrema, oscilando la puntuación entre 0 y 60. Las puntuaciones inferiores a 8 suelen considerarse estado de eutimia, y sólo a partir de 20 puntos puede decirse que el sujeto sufre un cuadro maniaco. La evaluación se circunscribe al momento actual, no al pasado. Existe versión traducida y validada en castellano (Young et al, 1978; Colom et al, 2002)

**5.4. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)**  
**Versión CIE-10:** el MINI Versión CIE. 10 es una entrevista diagnóstica estructurada, de duración breve (alrededor de 15 minutos) que explora de manera estandarizada cada uno de los criterios necesarios para el establecimiento de los diagnósticos principales de la Clasificación Internacional de Enfermedades (Organización Mundial de la Salud, 1993) El MINI está dividido en secciones identificadas por letras, cada una de ellas corresponde a una categoría diagnóstica. Al principio de cada sección diagnóstica (a excepción de aquel que explora los síntomas psicóticos), la (o las) pregunta(s) correspondiente(s) a la principal característica del trastorno se presentan en un recuadro gris. Al final de cada una de las secciones, una casilla permite anotar la presencia o la ausencia del diagnóstico explorado. Existe una versión traducida y validada en español (a cargo de L. Ferrando, J. Bobes, J. Gilbert, Y. Lecrubier, 1997).

**5.5. Historias de Happé de ToM (1999)**, en la versión traducida y adaptada de E. Pousa (2003). El test incluye 16 historias seguidas cada una de una pregunta. Los sujetos han de escuchar el relato hasta que crea haberlo entendido, momento en el que el investigador le formula la cuestión. Las historias son de dos tipos: teoría de la mente (ToM) y control. Las historias de teoría de la mente contienen dobles sentidos, errores, persuasiones y engaños (dos ejemplos de cada una), y las preguntas requieren una inferencia sobre los pensamientos, emociones e intenciones de los personajes protagonistas de las historias. Las historias control también incluyen a gente y también precisan realizar inferencias, pero en vez de sobre los estados mentales de los personajes, sobre otros elementos como p.ej. causa física. El test incluye dos ejemplos administrados como práctica, antes de empezar la prueba. El tiempo transcurrido en cada historia es registrado, así como las respuestas de las preguntas. Según las normas estandarizadas de la autora, las respuestas son puntuadas como 0,1 ó 2, siendo 2 la respuesta correcta y explícita, y 1 la respuesta parcial o implícita.

La versión original fue utilizada por primera vez en un estudio de neuroimagen de la ToM (Fletcher et al, 1995) y posteriormente en varios análisis de ToM (Happé et al., 1996; Happé, Winner & Brownell, 1998, Happé, Brownell & Winner, 1999). F. Happé (1995) llevó a cabo la validación experimental en inglés y, como hemos citado, E. Pousa (2003) la adaptó al castellano. En esta adaptación aparecen modificaciones culturales que facilitan la aplicación del test al entorno español (p.ej. cambio de los nombres propios, de las marcas de los objetos...) pero con la misma estructura y, básicamente, contenido.



**5. 6. Test de Rendimiento Continuo / test de Asarnov.** Es la prueba de atención más utilizada en esquizofrenia. Mide la atención sostenida o vigilancia. Consiste en presentar una secuencia de estímulos diana y no diana a un ritmo fijo de entre 1 y 2 segundos durante un corto periodo de 0,1 segundos, de tal manera que se debe captar la presencia del estímulo diana. Obiols (1993) ha utilizado en español esta prueba. Se utilizó la versión computarizada del test incluida en la Batería Neuropsicológica Coglab (Spaulding, 1992; versión española realizada por Gurpegui & Cerezo).

---

**5. 7. Test de funciones ejecutivas de Wisconsin:** el WCST (Heaton, 1981) es probablemente el test cognitivo más utilizado. Mide la capacidad de utilizar adecuadamente la información para la resolución de un problema, es decir, de diseñar una estrategia de actuación. Esta función denominada *ejecutiva* se mide a través del siguiente test: 128 tarjetas se van agrupando según diversos criterios, que se van modificando sin advertir al sujeto, aunque sí se le informa si su respuesta es correcta o no. El sujeto debe tener la flexibilidad cognitiva suficiente para cambiar de criterio cuando la realidad (o sea, las respuestas incorrectas) lo exige. La corteza frontal dorsolateral parece ser la región cerebral más activa en la realización de esta prueba. No sólo se mide el número de aciertos y errores, sino la tendencia a la perseveración, es decir, a seguir insistiendo en una estrategia pese a informarles repetidamente de que no es válida. En este caso también se utilizó la versión computarizada del test incluida en la Batería Neuropsicológica Coglab (Spaulding, 1992; versión española realizada por Gurpegui & Cerezo). En esta versión, el test acaba cuando el sujeto completa las 5 categorías o realiza 128 intentos.

**5.8. Potenciales evocados auditivos / Onda P300:** esta prueba se realizó en el Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Ramón y Cajal. La onda P300 se provocó mediante estímulos auditivos generados por un electromiógrafo marca Keypoint. Se siguió el denominado paradigma “odd-ball” standard, de forma que se presentaron en ambos oídos simultáneamente mediante auriculares dos tipos de tonos, unos a 1000 Hz y otros a 2000 Hz. La presentación de uno u otro tipo fue aleatoria, aunque no siguió la misma probabilidad ya que el de 1000 Hz se presentó el 80 % de las veces (estímulo habitual) y el de 2000 HZ el 20 % (estímulo extraño). La intensidad de los tonos fue de 85 dB, con un tiempo de subida y bajada de 10 ms y una meseta de 50 ms. El intervalo entre los estímulos fue de 2 segundos. La tarea realizada por el paciente fue distinguir entre el estímulo habitual y el extraño, para lo que se dieron una serie de estímulos hasta que fue capaz de distinguirlos. Para asegurarse de que el paciente discriminaba los estímulos adecuadamente, y para medir el tiempo de reacción, se le indicó que apretara el botón lo más rápidamente posible cuando oyera el estímulo extraño e ignorara el estímulo habitual. Se exigió que la tasa de error en el reconocimiento del estímulo extraño no superara el 5 %.

El potencial evocado fue registrado en áreas frontales (Fz), centrales (Cz) y parietales (Pz), puntos situados en la línea media craneal, para facilitar la identificación del pico de la P300 utilizando su distribución en cuero cabelludo. Los electrodos de registro fueron monopolares referenciados a ambos lóbulos de las orejas unidos con un puente eléctrico (A1 + A2). El electrodo de tierra se colocó en la muñeca izquierda. Una vez adquirida la señal fue filtrada con un filtro de bajas frecuencias de 0,1 Hz y un filtro de altas frecuencias de 300 Hz. La ventana de análisis fue de 1000 ms. Cada potencial evocado registrado fue controlado de forma individual mediante sistema de rechazo de artefactos automáticos basado en una

amplitud umbral. Posteriormente se promediaron de forma separada las respuestas provocadas por el estímulo frecuente y por el infrecuente con objeto de identificar la P300 en el promedio del estímulo infrecuente. El número de respuestas promediadas fue de, al menos, 200 en total.

Fue valorado el registro de potenciales evocados obtenido en Pz. El potencial P300 se definió como la primera onda positiva de gran tamaño tras el complejo N100-P200-N200 entre los 250 y 500 ms tras la presentación del estímulo. La latencia de la P300 (LatP300) se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio del estímulo hasta la máxima amplitud del pico elegido. La amplitud de la P300 (AmplP300) se definió como el voltaje del potencial respecto a la línea base.

## 6. Recogida y análisis de datos

### 6.1. Recogida de datos

#### 6.1.1. Grupo de casos

La muestra de casos se compone de pacientes habituales de los Centros de Salud Mental (CSM) de Alcalá de Henares y Torrejón de Ardoz y de la Clínica de Litio del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, con el diagnóstico de trastorno bipolar en el Registro de Casos del área sanitaria. Tras la primera selección, se realizó una revisión de las historias clínicas para descartar aquellos con criterios de exclusión evidentes. De la lista de pacientes resultante, el psiquiatra correspondiente señaló a aquellos que estaban en estado de eutimia -según su criterio clínico- y fueron llamados telefónicamente para invitarles al estudio.

En el siguiente cuadro resumimos el proceso:

A. Pacientes con diagnóstico de T. Bipolar en el CSM Alcalá y Torrejón y Clínica de Litio del Hospital Ramón y Cajal (correspondientes a 7 psiquiatras), según registro de casos: 221

↓

B. Pacientes que, tras revisión de historia clínica, se adecuaban a los criterios de inclusión / exclusión: 90

↓

C. Pacientes que, tras anámnesis, exploración y test de cribaje, se adecuaban a los criterios de inclusión / exclusión: 75

El motivo de exclusión del estudio más frecuente en el paso A-B fue la falta de seguimiento en CSM en los últimos 3 meses (constaban en el Registro de Casos con el diagnóstico, pero habían abandonado el contacto con el CSM). Otros motivos fueron la existencia de enfermedades médicas graves referidas en la historia clínica, la edad superior a 70 años y el reciente debut (que contradecía el requisito de haber tenido 3 ó más recaídas). En casos de diagnóstico contradictorio en la historia clínica (p.ej. en la misma historia clínica constar “esquizofrenia” y “trastorno bipolar”) se decidió la exclusión, en aras de reducir al mínimo la contaminación diagnóstica de la muestra. Los pacientes con trastorno esquizoafectivo fueron excluidos del estudio. Otro motivo de exclusión fue el estar en ese momento en fase maniaca o depresiva franca, según la historia clínica. Siendo las anotaciones concluyentes, no consideramos necesario realizar una evaluación añadida.

En el paso B-C, claramente el motivo principal de exclusión fue la clínica afectiva subsindrómica. No cumpliendo criterios netos de hipomanía o depresión, 15 de los 90 pacientes expresaban quejas subjetivas –objetivadas en las escalas de Young y Hamilton- incompatibles con la eutimia. Destacaron la falta de concentración, distraibilidad, disforia, apatía y lentitud mental.

En la cita concertada –en el CSM de referencia del paciente- se llevaba a cabo una entrevista estructurada (SADS *life time version*) y un cribaje de sintomatología maniaca o depresiva, con el fin de ratificar la eutimia del paciente. Se consideraron criterios de eutimia las puntuaciones inferiores a 8 en las escalas de Young y Hamilton. La SADS permite, además, recoger variables referentes a datos generales y socio demográficos, junto a variables

descriptivas del curso de la enfermedad. Se recogía también el número de psicofármacos prescritos al paciente en ese momento. Posteriormente se llevaba a cabo el cribaje de patología psiquiátrica comórbida al trastorno bipolar, a través de la escala MINI. En el curso de la visita, si el investigador lo creía necesario, se realizó una *exploración física general y neurológica* para descartar la existencia de enfermedades no psiquiátricas graves que pudiesen ser consideradas como motivo de exclusión del estudio. Si en ese momento el paciente cumplía todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión –y sólo en ese caso- entraba en el estudio.

El estudio consistía en la realización de la prueba de ToM de Happé y de las pruebas cognitivas computarizadas de Wisconsin y Asarnov. Los resultados de estas pruebas se traducen en un valor numérico, que quedaba registrado. La realización de estas pruebas se llevó a cabo por cuatro médicos especialistas en formación de Psiquiatría. En relación al instrumento de ToM, se realizó una evaluación ciega de un mismo paciente por parte de los investigadores, con el fin de determinar el grado de interfiabilidad inter – observador, que resultó ser excelente (coeficiente *kappa* de Cohen = 0,81). Las pruebas de atención sostenida y funciones ejecutivas eran computarizadas, y no existe variabilidad en la interpretación de los resultados.

Posteriormente se concertaba otra cita con el paciente en el departamento de Neurofisiología del Hospital Ramón y Cajal de Madrid para la realización de los potenciales evocados auditivos (onda P300). Esta prueba da lugar también a unos datos cuantitativos de amplitud y latencia. La realización de estas pruebas se llevó a cabo por dos médicos especialistas en formación de Neurofisiología.

#### **6.1.2. Grupo de sujetos controles**

La recogida de datos de los controles se realizó de la misma manera, por los mismos investigadores y en los mismos centros. Se procedía a una anámnesis y a la entrevista estructurada MINI para descartar antecedentes personales de trastorno bipolar y patología psiquiátrica actual. Posteriormente, si eran incluidos en el estudio, se les administraban las mismas pruebas cognitivas que a los pacientes incluidos en el grupo de casos. Este grupo no pudo acceder a la realización de la prueba P300, por razones logísticas.

### **6.2. Análisis de datos**

Una vez tabulados los datos del estudio y practicado el control de calidad, se procedió al análisis estadístico. Los pacientes para los que no se dispuso de información suficiente en alguna de las valoraciones fueron excluidos, dado que no se efectuó ningún tipo de tratamiento para los datos no reportados.

En primer lugar se emplearon métodos descriptivos para la descripción de las características basales, utilizando porcentajes en el caso de variables cualitativas, y para variables cuantitativas se utilizaron: media, desviación estándar, mediana, moda, máximos y mínimos. Éstas se describieron diferenciando entre los tres grupos de pacientes estudiados.

Los tres grupos de pacientes estudiados fueron los siguientes:

- Grupo BP+: pacientes bipolares incluidos en el estudio CON historia de síntomas psicóticos
- Grupo BP-: pacientes bipolares incluidos en el estudio SIN historia de síntomas psicóticos
- Grupo C: sujetos controles.

Posteriormente se describieron las diferencias de los tres grupos en el rendimiento de las pruebas cognitivas:

- Rendimiento en ToM: adaptación española de las Viñetas de Happé 1999 (E. Pousa, 2002)
- Rendimiento en funciones ejecutivas: Test de Wisconsin
- Rendimiento en atención sostenida: Test de Rendimiento Continuo o de Asarnov

Se estableció a priori que se utilizarían pruebas paramétricas o no paramétricas según la naturaleza de las variables cuando el tamaño de la muestra lo permitiese. Para ello, con respecto a las variables cuantitativas, se determinó su ajuste a la distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En el caso que se comprobase el ajuste a la normal se calculó su media y su desviación típica, en caso contrario se obtuvo la mediana y el rango intercuartílico. Para la inferencia de parámetro se calcularon los intervalos de confianza al 95%, según procediese. Las variables cualitativas se expresaron en función de sus frecuencias absolutas y relativas.



Para contrastar la igualdad entre los tres grupos de casos se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA) o la prueba de Kruskal Wallis, según fuese el comportamiento de las variables estudiadas. Para cuantificar el grado de relación entre variables cuantitativas se estudió mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Para la comparación entre el grupo de los bipolares BP+ y BP-, se aplicó para variables cuantitativas el uso de la prueba t de Student cuando la distribución fuese normal y mediante la U de Mann-Whitney cuando no fuese así. Al contrastar variables cualitativas se aplicó el test de  $\chi^2$ .

El análisis estadístico de los datos y el control de calidad informático de los mismos se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS (Norusis 1995), versión 14.0. El nivel de significación fijado para todas las pruebas de contraste de hipótesis del 0,05.

## 7. Etapas de desarrollo

La realización del estudio se llevó a cabo siguiendo las siguientes fases:

A. Inclusión de los pacientes del *Centro de Salud Mental de Alcalá* y *Torrejón de Ardoz* y *Clínica de Litio del Hospital Ramón y Cajal* mediante reclutamiento consecutivo de los pacientes. El proceso requirió las siguientes actuaciones:

- Obtención del diagnóstico y aplicación de los criterios de inclusión y exclusión
- Información sobre el proyecto y solicitud de participación

- Confección de la historia clínica psiquiátrica
- Cumplimentación de las escalas clínicas y de las pruebas cognitivas
- Realización de la prueba de potenciales evocados P300
- Cumplimentación de las bases de datos

B. Obtención de los controles en el medio ambulatorio. El proceso requirió las siguientes actuaciones:

- Selección de los controles (entre acompañantes de los pacientes de Atención Primaria de los Centros de Alcalá de Henares y Torrejón de Ardoz)
- Información sobre el proyecto y solicitud de participación
- Valoración clínica con las escalas de evaluación clínica (HAM, Young, MINI)
- Cumplimentación de las pruebas cognitivas
- Cumplimentación de las bases de datos

C. Análisis de los datos

- Depuración de las bases de datos de los pacientes
- Análisis estadístico de los datos
- Obtención de las conclusiones
- Difusión y publicación de resultados

El estudio de campo se inició el 10 de enero de 2005 y concluyó el 15 de noviembre de 2006.



# **RESULTADOS**

## **RESULTADOS**

## 1. Descripción de la muestra de pacientes reclutados y evaluados

Como ya se ha señalado, el número de sujetos a los que se evaluó de forma completa fue de 123 (75 pacientes bipolares eutímicos: 33 BP+y 42 BP- ; y 48 sujetos control).

En la siguiente tabla se recogen los principales resultados, que se detallarán a lo largo del presente capítulo:

Tabla 8. Resumen de los resultados

|                             | Bipolares BP+ | Bipolares BP- | Controles   | p                     |
|-----------------------------|---------------|---------------|-------------|-----------------------|
| <b>n</b>                    | 42            | 33            | 48          |                       |
| <b>Edad (años)</b>          | 45,8 (12,6)   | 51,2 (9,8)    | 46,6 (15,1) | 0,17 (ANOVA)          |
| <b>Sexo (%mujer)</b>        | 66,7          | 51,5          | 66,6        | 0,26 (Chi cuadrado)   |
| <b>Nivel educativo:</b>     |               |               |             | 0,08 (Chi cuadrado)   |
| <b>Universitario</b>        | 16,7          | 30,3          | 45,8        |                       |
| <b>Secundaria</b>           | 35,7          | 30,3          | 8,3         |                       |
| <b>Primaria</b>             | 42,9          | 36,4          | 39,6        |                       |
| <b>Edad de inicio TB</b>    | 26,3 (9,5)    | 30,0 (11,7)   |             | 0,14 (t student)      |
| <b>Años evolución TB</b>    | 19,9 (13,0)   | 21,2 (10,2)   |             | 0,66 (t student)      |
| <b>Nº episodios</b>         | 8,2 (4,6)     | 9,9 (6,6)     |             | 0,21 (t student)      |
| <b>Nº manías</b>            | 4,6 (3,4)     | 4,5 (4,1)     |             | 0,83 (t student)      |
| <b>Nº depresiones</b>       | 3,6 (2,4)     | 5,3 (4,1)     |             | * 0,04 (t student)    |
| <b>Nº hospitalizaciones</b> | 2,59 (2,8)    | 2,0 (3,2)     |             | 0,22 (t student)      |
| <b>Nº fármacos</b>          | 2,4 (1,1)     | 2,3 (1,3)     |             | 0,84 (t student)      |
| <b>Tipo de fármacos:</b>    |               |               |             | * 0,01 (chi cuadrado) |
| <b>Estabilizador</b>        | 21,6          | 38,7          |             |                       |
| <b>Antipsicótico</b>        | 0             | 3,2           |             |                       |
| <b>Estab + AP</b>           | 36,4          | 16,1          |             |                       |

## Resultados

|                                    |              |              |             |                         |
|------------------------------------|--------------|--------------|-------------|-------------------------|
| <b>Otras combinac</b>              | 42,0         | 41,9         |             |                         |
| <b>Happé ToM</b>                   | 11,7 (3,9)   | 12,1 (3,7)   | 13,7 (2,8)  | * 0,03 (kruskal walis)  |
| <b>Déficit ToM (% &lt;14)</b>      | 51,5         | 50,0         | 16,7        | * 0,00 (chi cuadrado)   |
| <b>Atención sostenida</b>          | 19,9 (6,3)   | 20,2 (4,9)   | 23,5 (4,1)  | * 0,00 (ANOVA)          |
| <b>WCST categorías</b>             | 4,9 (0,4)    | 4,5 (0,9)    | 5 (0,0)     | * 0,00 (Kruskal Wallis) |
| <b>WCST respuestas correctas</b>   | 24,0 (3,3)   | 21,4 (5,8)   | 24,9 (0,8)  | * 0,00 (Kruskal Wallis) |
| <b>WCST errores aleatorios</b>     | 23,3 (9,8)   | 31,5 (17,9)  | 23,0 (20,9) | * 0,05 (Kruskal Wallis) |
| <b>WCST errores perseverativos</b> | 18,7 (9,8)   | 17,3 (9,5)   | 18,7 (11,8) | 0,85 (Kruskal Walis)    |
| <b>Latencia P300</b>               | 327,5 (29,3) | 350,7 (46,5) |             | 0,27 (Mann Witney)      |
| <b>Amplitud P300</b>               | 11,4 (3,9)   | 8,4 (3,0)    |             | 0,15 (Mann Witney)      |

### 1.1. Características sociodemográficas

#### 1.1.1. Sexo

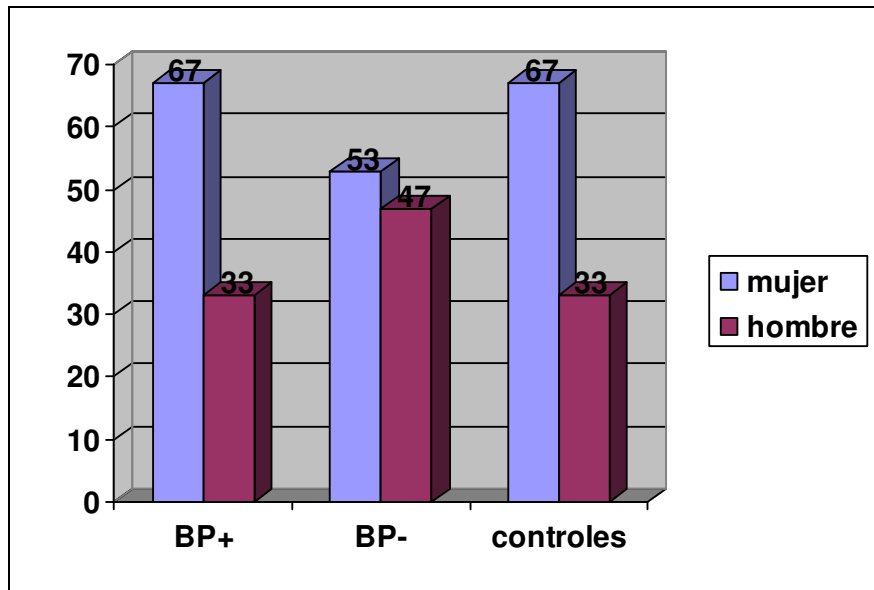
El 63,1 % de las personas que participaron en el estudio fueron mujeres, frente al 36,9 % de hombres. La frecuencia de sexo femenino y masculino según el grupo estudiado se refleja en la siguiente tabla:

Tabla 9. Descripción de las características demográficas (sexo)

|        | Bipolares<br>BP+ |             | Bipolares<br>BP- |             | Controles |             |
|--------|------------------|-------------|------------------|-------------|-----------|-------------|
|        | N                | %           | N                | %           | N         | %           |
| Hombre | 14               | <b>33,3</b> | 16               | <b>48</b>   | 15        | <b>33,3</b> |
| Mujer  | <b>28</b>        | <b>66,7</b> | <b>17</b>        | <b>51,5</b> | <b>32</b> | <b>66,6</b> |

No aparecen diferencias significativas (chi cuadrado;  $p = 0,262$ ), aunque puede comprobarse que la tendencia a una proporción de sexo femenino superior en el grupo control y en el grupo BP+ respecto al grupo BP-.

Gráfico 2. Descripción de las características demográficas (% de sexo en cada grupo: BP+, BP- y controles)



### 1.1.2. Edad

La edad media de sujetos participantes en el estudio fue de 47,60 años (DE 13,07), no existiendo diferencias significativas entre los distintos grupos (ANOVA;  $p = 0,26$ ). A pesar de ello, se observa una tendencia en el grupo BP- a una mayor edad (media de 51,21 años, DE 9,85).

Tabla 10. Descripción de las características demográficas (edad)

| Media | DE | Mínimo | Máximo | N |
|-------|----|--------|--------|---|
|-------|----|--------|--------|---|

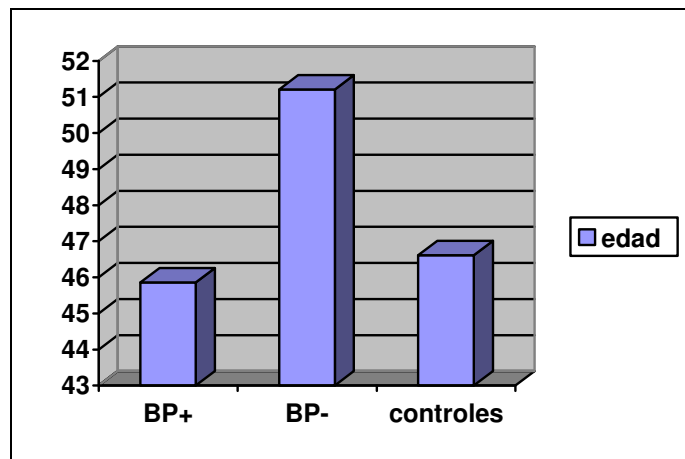


## Teoría de la Mente y desarrollo de síntomas psicóticos en el Trastorno Bipolar

|                                 |              |       |    |    |    |
|---------------------------------|--------------|-------|----|----|----|
| Pacientes<br>BP+<br>Edad (años) | <b>45,86</b> | 12,60 | 19 | 70 | 42 |
| Pacientes<br>BP-<br>Edad (años) | <b>51,21</b> | 9,85  | 26 | 70 | 33 |
| Controles<br>Edad (años)        | <b>46,61</b> | 15,10 | 20 | 70 | 48 |

De hecho, si se comparan las edades del grupo BP+ y BP- –sin introducir el grupo control- se obtienen diferencias significativas (t de student;  $p = 0,049$ ), de forma que los bipolares BP- tienen mayor edad.

Gráfico 3. Edades medias de los grupos BP+, BP- y controles



### 1.1.3. Nivel educativo

## Resultados

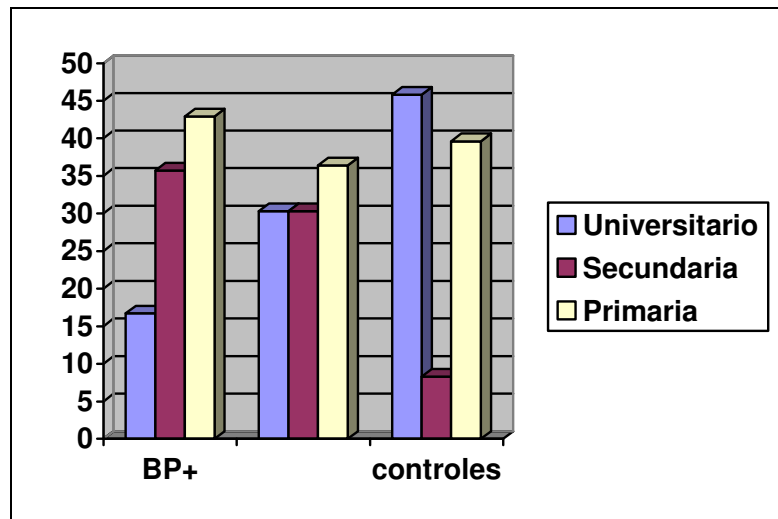
El nivel educativo de los 3 grupos fue similar (*chi cuadrado*;  $p = 0,08$ ), aunque se observa la tendencia a un mayor nivel educativo en el grupo control y a uno menor en el grupo de bipolares BP+. Entre éstos el 16,7 % tenía estudios universitarios, el 35,7 % tenía estudios secundarios y el 42,9 % tenía estudios primarios o escolarización nula. En 2 pacientes no se recogió esta información. En el grupo BP-, el 30,3 % era universitario, el 36,4 % tenía estudios secundarios y el 36,4 % estudios primarios o nulos. En 1 paciente no se obtuvo la información. Entre los voluntarios que participaron como controles, el 45,8 % tenía estudios universitarios (39,6 % superiores y 6,3 % medios); el 8,3 % tenía estudios secundarios (4,2 % BUP/COU y 4,2 % Formación Profesional); el 39,6 % tenía estudios primarios o nulos. Se perdió la información de 3 sujetos control.

Tabla 11. Descripción de las características demográficas (nivel educativo)

| Nivel educativo            | Bipolares |      | Bipolares |      | CONTROLES |      |
|----------------------------|-----------|------|-----------|------|-----------|------|
|                            | BP+       | %    | BP-       | %    | N         | %    |
|                            | N         |      | %         |      |           |      |
| A.                         |           |      |           |      |           |      |
| Universitarios             | 7         | 16,7 | 10        | 30,3 | 22        | 45,8 |
| Licenciado                 | 4         | 9,5  | 6         | 18,2 | 19        | 39,6 |
| Diplomado                  | 3         | 7,3  | 4         | 12,1 | 3         | 6,3  |
| B. Secundaria              | 15        | 35,7 | 10        | 30,3 | 4         | 8,3  |
| BUP/COU                    | 13        | 31,0 | 5         | 15,2 | 2         | 4,2  |
| Formación                  | 2         | 4,8  | 5         | 15,2 | 2         | 4,2  |
| Profesional                |           |      |           |      |           |      |
| C. Primaria / Sin estudios | 18        | 42,9 | 12        | 36,4 | 19        | 39,6 |

|          |   |     |   |   |   |     |
|----------|---|-----|---|---|---|-----|
| Perdidos | 2 | 4,8 | 1 | 3 | 3 | 6,3 |
|----------|---|-----|---|---|---|-----|

**Gráfico 4.** Descripción de las características demográficas (nivel educativo)



Pese a no obtenerse diferencias significativas, se aprecian las siguientes tendencias: mayor proporción de universitarios en el grupo control, con menor proporción de estudios secundarios; mayor proporción de estudios primarios o nulos en los bipolares BP+.

#### 1.1.4. Estado civil

Respecto al estado civil de los sujetos, se encontraron los siguientes datos: el 35,7 % de los pacientes bipolares BP+ estaban solteros y el 61,9 % casados; no se encontró ninguno viudo o separado. El 12,1 % de los bipolares BP- estaba soltero, el 72,7 % casado, el 6,1 % viudo y el 9,1 % separado. De

entre los sujetos control, el 22,9 % estaba soltero, el 66,7 % casado y el 4,2 % viudo (con 3 pérdidas de información).

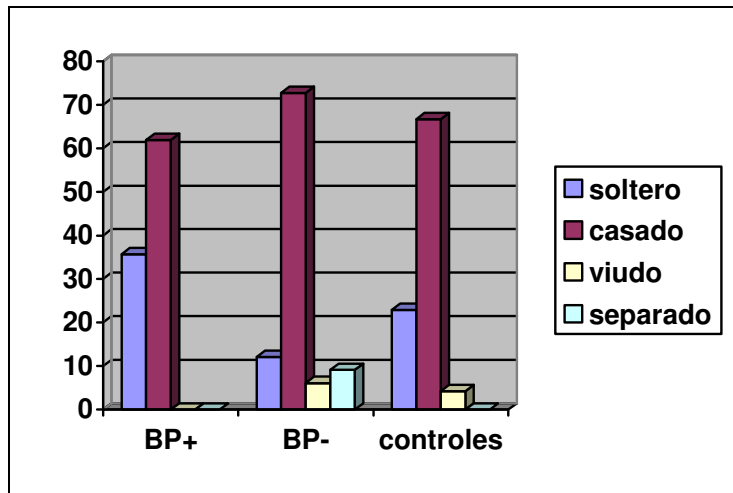
Tabla 12. Descripción de las características demográficas (estado civil)

| Estado Civil | Bipolares |      | Bipolares<br>BP- | CONTROLES |    |      |
|--------------|-----------|------|------------------|-----------|----|------|
|              | BP+       | %    |                  | N         | %  |      |
|              | N         | N    |                  |           |    |      |
| Soltero      | 15        | 35,7 | 4                | 12,1      | 11 | 22,9 |
| Casado       | 26        | 61,9 | 24               | 72,7      | 32 | 66,7 |
| Viudo        | 0         | 0    | 2                | 6,1       | 2  | 4,2  |
| Separado     | 0         | 0    | 3                | 9,1       | 0  | 0    |
| Perdidos     | 0         | 0    | 0                | 0         | 3  | 6,3  |

Agrupando las categorías de estado civil en 3 (soltero / casado / otras) para alcanzar mayor potencia estadística, se obtuvieron diferencias significativas (chi cuadrado;  $p = 0,00$ ). Analizando cada par por separado, a través de las comparaciones múltiples *post hoc*, se obtiene:

- diferencias significativas entre grupo BP+ y BP- (chi cuadrado;  $p = 0,00$ )
- diferencias significativas entre grupo BP- y control (chi cuadrado;  $p = 0,00$ )
- diferencias significativas entre grupo BP+ y control (chi cuadrado;  $p = 0,00$ )

Gráfico 5. Descripción de las características demográficas (estado civil)



Destaca el mayor porcentaje de solteros en el grupo de bipolares BP+ (35,7 %) y de casados en el grupo BP- (72,7 %), superando la proporción de casados controles (66,7 %).

## 1.2 Características Clínicas

### 1.2.1. Características clínicas de la muestra total de pacientes bipolares

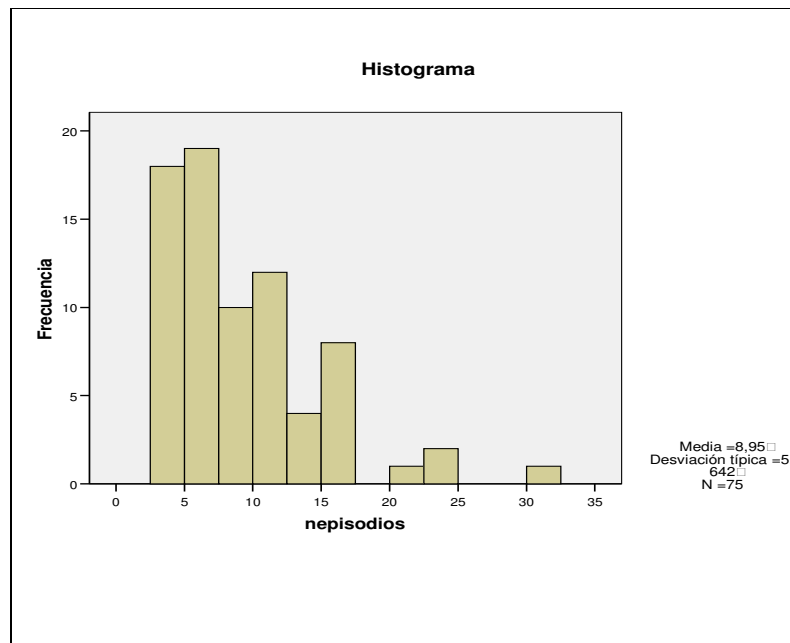
Siguiendo la entrevista estructurada SADS para trastornos afectivos y esquizofrenia, la totalidad de los 75 pacientes de la muestra tenían Trastorno Bipolar tipo I. Se descartó comorbilidad actual mediante la escala MINI. Su estado clínico afectivo era de estabilidad, con puntuaciones iguales o inferiores a 8 en las escalas Young y Hamilton. Según la SADS, 42 pacientes (es decir, el 56 %) tenían historia positiva de síntomas psicóticos y 42 (es decir, el 44 %) no.

La edad media de los pacientes bipolares - en total - fue de 48,21 (DE 11,71), con 20,51 (DE 11,7) años de evolución de la enfermedad. La edad media de inicio del trastorno fue de 27,97 años (DE 10,65). El paciente con un inicio más precoz fue a los 12 años. Un criterio de selección fue el haber sufrido tres o más recaídas afectivas, siendo la media de recaídas 8,95 (DE 5,95). El mayor número de recaídas referido por un paciente fue de 32. El número de descompensaciones maníacas fue similar (4,56, DE 3,74) al de descompensaciones depresivas (4,32, DE 3,35).

Tabla 13. Características clínicas de la muestra total de pacientes bipolares

|                | Media | DE    | Mínimo | Máximo |
|----------------|-------|-------|--------|--------|
| Edad Inicio    | 27,97 | 10,65 | 12     | 64     |
| Años evolución | 20,51 | 11,7  | 2      | 56     |
| Nº episodios   | 8,95  | 5,95  | 3      | 32     |
| Nº manías      | 4,56  | 3,74  | 1      | 22     |
| Nº depresiones | 4,32  | 3,35  | 0      | 14     |

Gráfico 6. Número de episodios afectivos de la muestra total de pacientes bipolares. Mínimo: 3 (por criterios de inclusión)



En los siguientes gráficos se ve la distinta distribución de frecuencia de número de episodios maníacos y depresivos, destacando el pico en el

histograma que señala el 50,7 % de pacientes ha tenido 2 ó 3 episodios maníacos.

Gráfico 7. Número de episodios afectivos maníacos de la muestra de pacientes bipolares

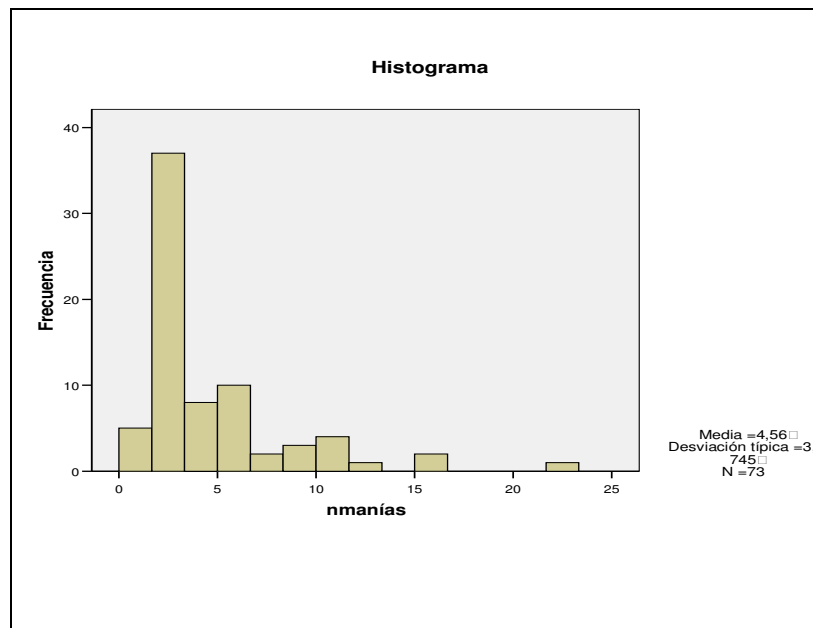
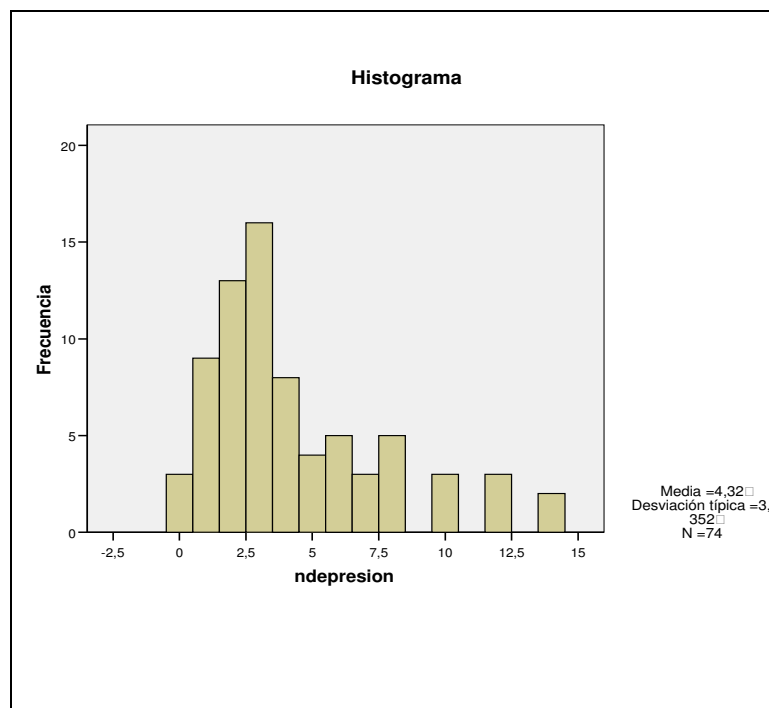


Gráfico 8. Número de episodios afectivos depresivos de la muestra de pacientes bipolares





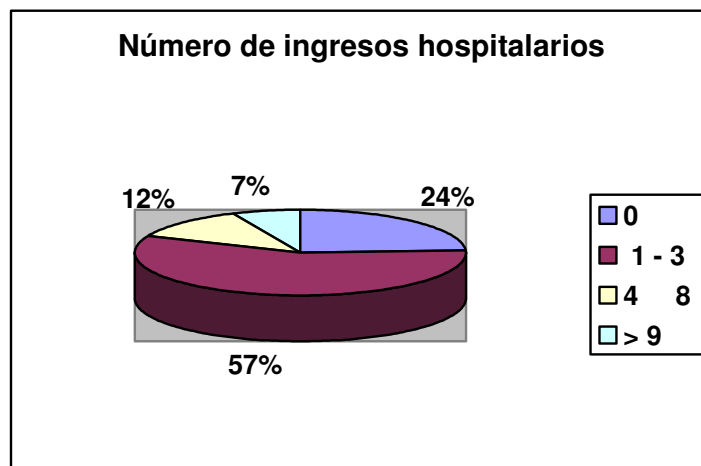
La media de hospitalizaciones fue de 2,49 (DE 2,90), aunque 18 pacientes (el 24 %) nunca habían ingresado. El 57 % de ellos había ingresado entre 1 y 3 veces; el 12 % había ingresado entre 4 y 8 veces, y el 6,6 % más de 9 veces. Un paciente cuenta con 14 ingresos hospitalarios.

Tabla 14. Ingresos hospitalarios.

| Nº            | INGRESOS | FRECUENCIA (%) |
|---------------|----------|----------------|
| HOSPITALARIOS |          |                |
| 0             |          | 18 (24,0%)     |
| 1             |          | 16 (21,3%)     |
| 2             |          | 13 (17,3%)     |
| 3             |          | 14 (18,7%)     |

|    |          |
|----|----------|
| 4  | 4 (5,3%) |
| 5  | 2 (2,7%) |
| 6  | 1 (1,3%) |
| 7  | 0 (0%)   |
| 8  | 2 (2,7%) |
| 9  | 1 (1,3%) |
| 10 | 2 (2,7%) |
| 11 | 0        |
| 12 | 1 (1,3%) |
| 13 | 0        |
| 14 | 1 (1,3%) |

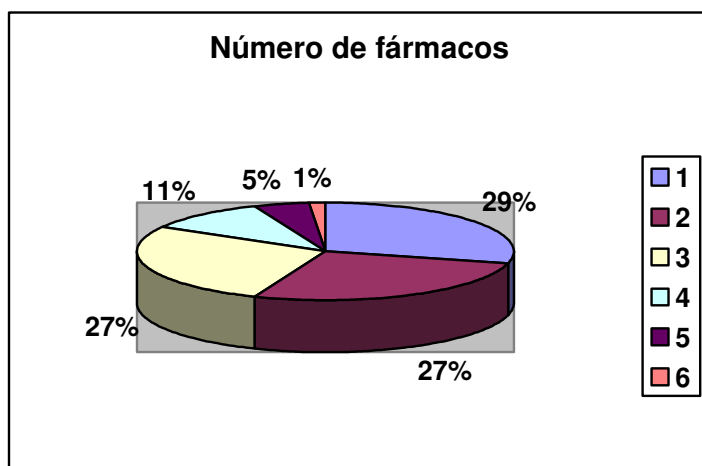
Gráfico 9. Porcentaje de número de ingresos hospitalarios.



Los pacientes bipolares de la muestra recibían tratamiento farmacológico. Se registraron dos variables: número y tipo de psicofármacos administrados.

La media de fármacos recibidos fue de 2,39 (DE 1,22), con un mínimo de 1 y un máximo de 6. El 25,3 % tomaba 1 fármaco, el 24 % tomaba 2, el 24 % tomaba 3, el 9,3 % tomaba 4, el 4 % tomaba 5 y el 1,3 % tomaba 6.

Gráfico 10. Número de psicofármacos administrados en la muestra de pacientes bipolares.



En cuanto al tipo de tratamiento recibido por los pacientes, existe una marcada heterogeneidad. Las combinaciones de las distintas familias de psicofármacos son múltiples, pero pueden clasificarse en alguno de los siguientes 12 grupos:

1. Estabilizador (del estado del ánimo): Sales de litio, valproato sódico, carbamacepina, lamotrigina, topiramato, gabapentina.
2. Antipsicótico: Olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, amisulpiride, clozapina, haloperidol.
3. Antidepresivo: ISRS (citalopram, sertralina, fluoxetina, paroxetina, escitalopram, fluvoxamina), ISRSN (venlafaxina, duloxetina), ISRNA (reboxetina), tricíclicos (imipramina, amitriptilina).
4. Estabilizados + Antipsicótico

5. Estabilizador + Antidepresivo
6. Estabilizador + Benzodiacepina
7. Estabilizador + Antipsicótico + Antidepresivo
8. Estabilizador + Antipsicótico + Benzodiacepina
9. Antidepresivo + Benzodiacepina
10. Antipsicótico + Benzodiacepina
11. Estabilizador + Antidepresivo + Benzodiacepina
12. Otros

En la siguiente tabla (n° 15) se describe la frecuencia de cada combinación farmacológica:

| Combinación<br>de fármacos | N  | %    |
|----------------------------|----|------|
| 1 (Estab)                  | 20 | 29   |
| 2 (AP)                     | 1  | 1,5  |
| 3 (AD)                     | 0  | 0    |
| 4 (Estab + AP)             | 17 | 25   |
| 5 (Estab + AD)             | 6  | 8,8  |
| 6 (Estab + BZD)            | 4  | 5,9  |
| 7 (Estab + AP + AD)        | 5  | 7,4  |
| 8 (Estab + AP + BZD)       | 7  | 10,3 |
| 9 (AD + BDZ)               | 0  | 0    |
| 10 (AP + BZD)              | 0  | 0    |
| 11. Estab + AD + BZD       | 4  | 5,9  |
| 12 Otros                   | 4  | 5,9  |

### 1.2.2. Diferencias clínicas entre los pacientes bipolares CON y SIN historia de síntomas psicóticos (BP+ y BP-)

Las características clínicas de los bipolares BP+ y BP- fueron similares, salvo en el número de depresiones (mayor en el grupo BP-). Se observan tendencias - que no alcanzan significación – como una edad de inicio precoz y un mayor número de hospitalizaciones en el grupo BP+, y un mayor número de episodios y más años de evolución en el grupo BP-.

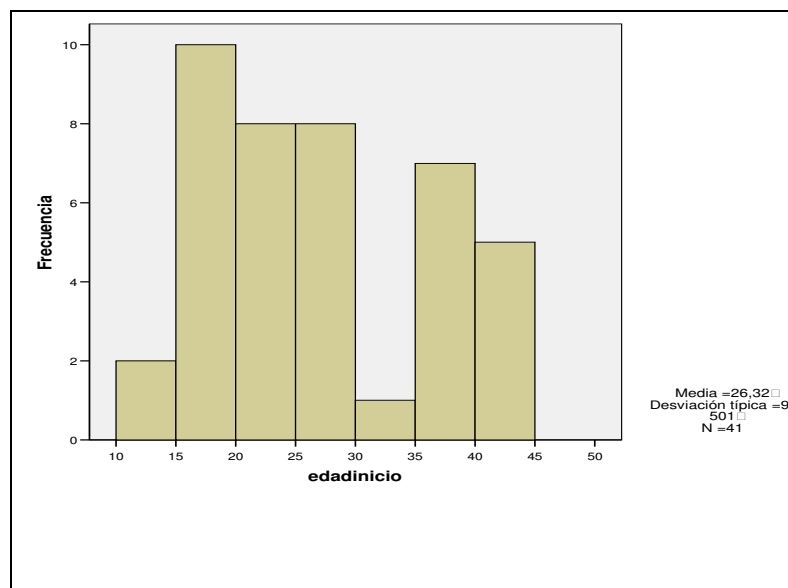
Tabla 16. Características clínicas de los bipolares BP+ y BP-

|               | Años de evolución                      | Edad de inicio                                 | Nº de episodios                     | Nº de manías                        | Nº de depresiones                   | Nº de hospitaliz.                    |
|---------------|--|--|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Bipolares BP+ | 19,98<br>DE: 13,0<br>Min: 2<br>Max: 56 | 26,32<br>DE<br>9,5<br>Min:<br>12<br>Max:<br>44 | 8,21<br>4,6<br>Min: 3<br>Máx: 23    | 4,64<br>DE 3,4<br>Min: 1<br>Max: 15 | 3,57<br>DE 2,4<br>Min: 0<br>Max: 10 | 2,59<br>DE 2,86<br>Min: 0<br>Max: 12 |
| Bipolares BP- | 21,18<br>DE 10,2<br>Min: 3<br>Max: 46  | 30,03<br>DE<br>11,7<br>Min:<br>14<br>Max:      | 9,88<br>DE 6,6<br>Min: 3<br>Máx: 32 | 4,45<br>DE 4,2<br>Min:1<br>Max: 22  | 5,31<br>DE 4,1<br>Min: 0<br>Max: 14 | 2,03<br>DE 3,2<br>Min: 0<br>Max: 14  |

|                  |      |      |      |      |      |      |
|------------------|------|------|------|------|------|------|
|                  | 64   |      |      |      |      |      |
| p (t de Student) | 0,66 | 0,14 | 0,21 | 0,83 | 0,03 | 0,22 |

Con el fin de analizar la tendencia del grupo BP+ a un inicio precoz del trastorno, se observan los histogramas de ambos grupos:

**Gráfico 11. Edad de inicio grupo BP+**



**Gráfico 12. Edad de inicio grupo BP-**

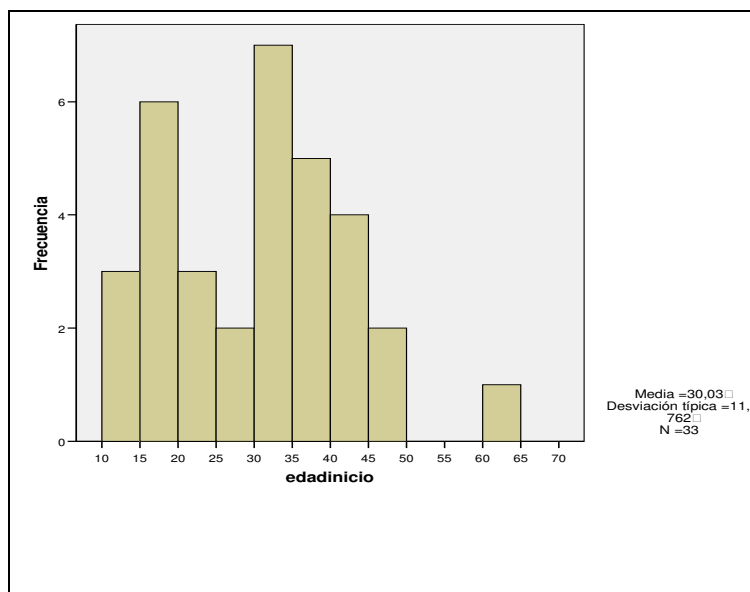
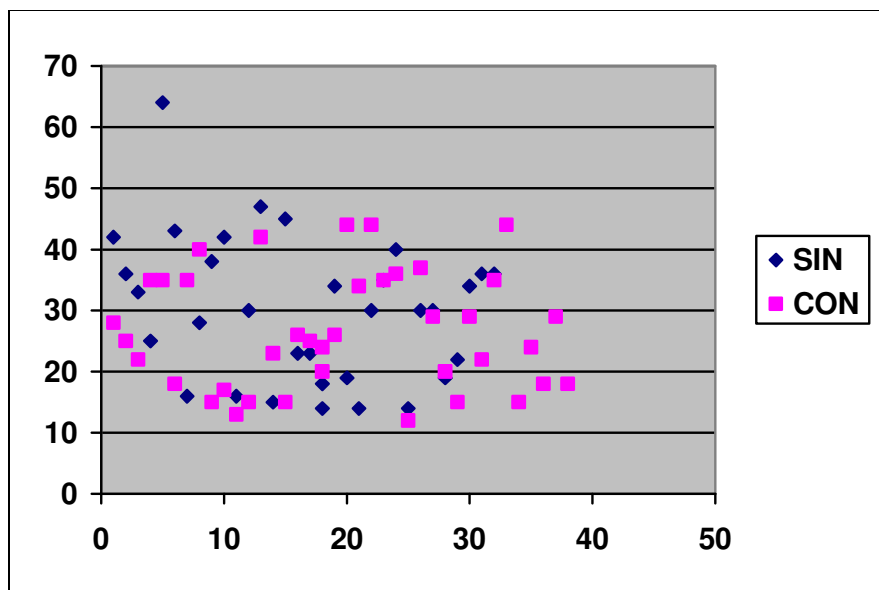


Gráfico 13. Edad de inicio grupos BP- y BP+



De igual forma, los histogramas ilustran la tendencia diferencial en cuanto a los años de evolución (superior en el grupo BP-):

Gráfico 14. Histograma. Años de evolución en bipolares BP+

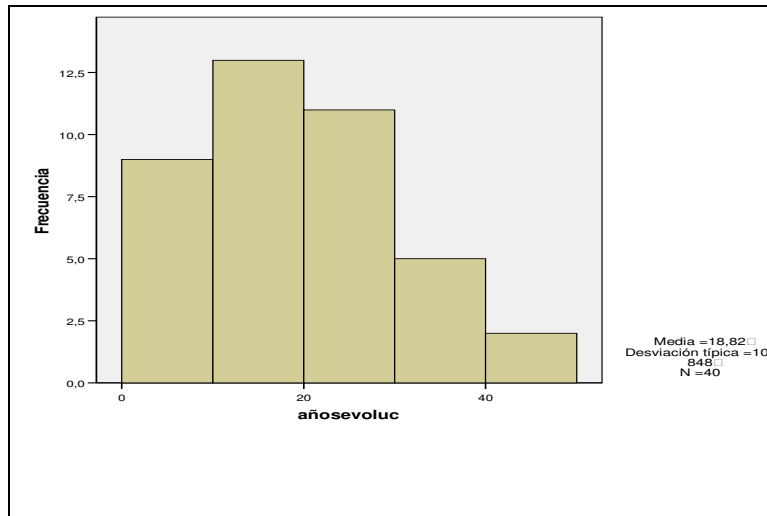
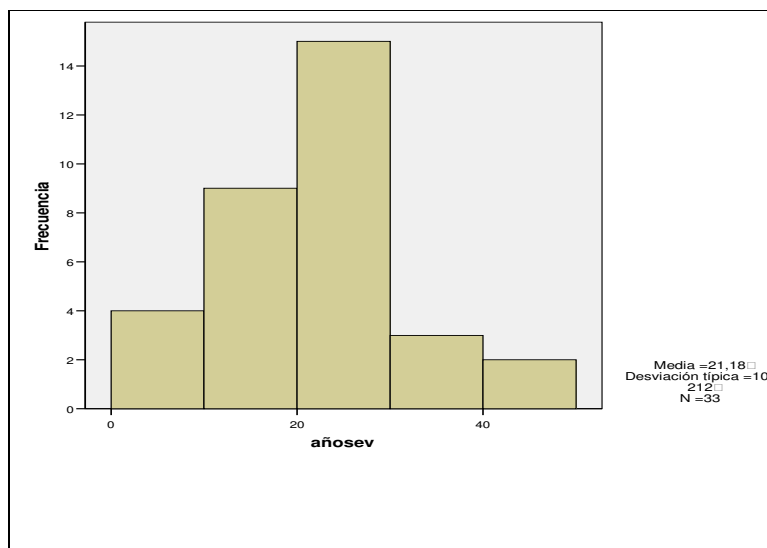


Gráfico 15. Histograma. Años de evolución en bipolares BP-



Finalmente, se ilustra en el siguiente gráfico la diferencia – estadísticamente significativa – en cuanto al número de episodios depresivos (mayor en el grupo BP-):



Gráfico 16. Histograma. Número de depresiones grupo BP+

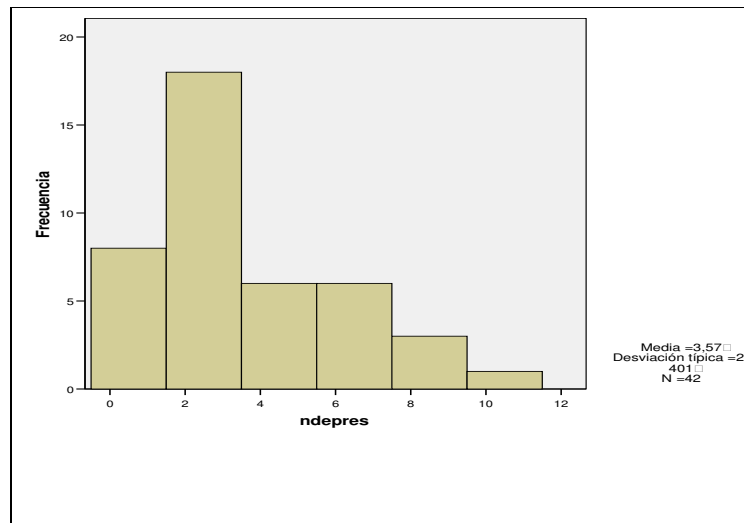
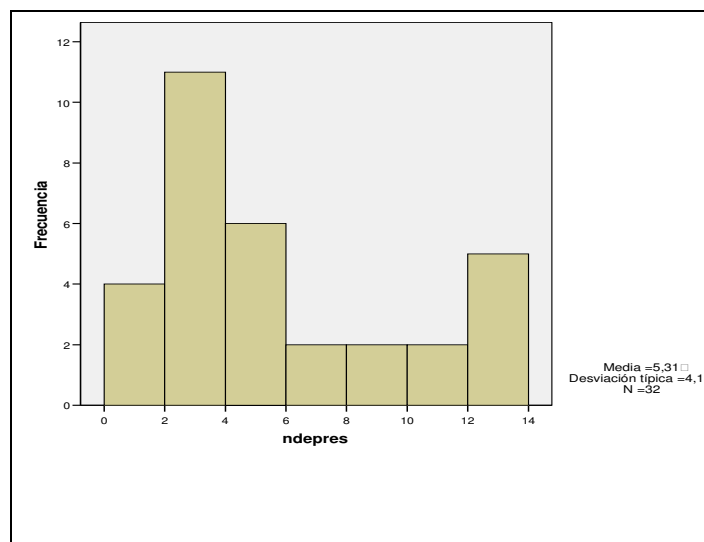


Gráfico 17. Histograma. Número de depresiones grupo BP-



Respecto al tratamiento farmacológico, existen algunas diferencias entre ambos grupos. La media de número de fármacos administrados en el grupo BP+ es de 2,4 y en el grupo BP- de 2,3 (t de student;  $p = 0,84$ ).

En cuanto al tipo de combinación farmacológica, abordaremos los datos de dos formas. Primero, manteniendo los 12 subgrupos ya descritos, exponemos la siguiente tabla de frecuencias:

Tabla 17. Combinaciones de psicofármacos en el grupo BP+ y BP-.

| Combinación de fármacos | BP+<br>n | BP+<br>%    | BP-<br>n | BP-<br>%    |
|-------------------------|----------|-------------|----------|-------------|
| 1 (Estab)               | 8        | <b>21,6</b> | 12       | <b>38,7</b> |
| 2 (AP)                  | 0        | <b>0</b>    | 1        | <b>3,2</b>  |
| 3 (AD)                  | 0        | <b>0</b>    | 0        | <b>0</b>    |
| 4 (Estab + AP)          | 12       | <b>32,4</b> | 5        | <b>16,1</b> |
| 5 (Estab + AD)          | 4        | <b>10,8</b> | 2        | <b>6,5</b>  |
| 6 (Estab + BZD)         | 1        | <b>2,7</b>  | 3        | <b>9,7</b>  |
| 7 (Estab + AP + AD)     | 3        | <b>8,1</b>  | 2        | <b>6,5</b>  |
| 8 (Estab + AP + BZD)    | 6        | <b>16,2</b> | 1        | <b>3,2</b>  |
| 9 (AD + BDZ)            | 0        | <b>0</b>    | 0        | <b>0</b>    |
| 10 (AP + BZD)           | 0        | <b>0</b>    | 0        | <b>0</b>    |
| 11. Estab + AD + BZD    | 1        | <b>2,7</b>  | 3        | <b>9,7</b>  |
| 12 Otros                | 2        | <b>5,4</b>  | 2        | <b>6,5</b>  |

Para analizar las diferencias con suficiente potencia estadística, debemos agrupar los subtipos en los 3 siguientes:

## Teoría de la Mente y desarrollo de síntomas psicóticos en el Trastorno Bipolar

- Estabilizador
- Estabilizador + Antipsicótico
- Otras combinaciones

Observamos las diferencias estadísticamente significativas (test Chi cuadrado;  $p = 0,00$ ) en la siguiente tabla (nº 18):

| Combinación de fármacos           | de BP+<br>n | BP+<br>% | BP-<br>n | BP-<br>% |
|-----------------------------------|-------------|----------|----------|----------|
| 1 (Estabilizador)                 | 8           | 19       | 12       | 36,4     |
| 2 (Estabilizador + Antipsicótico) | 12          | 28,6     | 5        | 15,2     |
| 3 Otras combinaciones             | 22          | 52,4     | 16       | 48,5     |

Los bipolares CON historia de síntomas psicóticos toman en mayor medida la combinación Estabilizador + Antipsicótico, y aquellos SIN historia de síntomas psicóticos toman sólo Estabilizador. Estas diferencias se refieren el tipo y combinación de psicofármacos, pero no al número (variable en la que no hay diferencias).

### 1.2.2. Análisis secundario de otras variables clínicas: inestabilidad afectiva.

Independientemente del desarrollo o no de síntomas psicóticos, se recogió el número de recaídas afectivas de los pacientes bipolares. Siendo la media 8,95, existía una gran dispersión de resultados (DE 5,95). De esta forma, se subdividió la muestra total de bipolares entre aquellos con más de 9 recaídas afectivas y con menos de 9. Realizando esta reagrupación secundaria, se detectaron diferencias significativas que no se observaban con la agrupación BP+/BP-. Esta submuestra no se diferencia en la edad media (49,64 frente a 47,36; t de student;  $p = 0,41$ ), pero destaca una mayor proporción de mujeres (chi cuadrado;  $p = 0,04$ ).

Estos pacientes - con más de 9 recaídas- cuentan con más años de evolución (t de student;  $p = 0,06$ ), mayor número de hospitalizaciones (t de student;  $p = 0,00$ ) y mayor número de fármacos administrados (t de student;  $p = 0,00$ ). No se aprecian diferencias significativas en cuanto a la edad de inicio, con una tendencia en el grupo con mayor número de recaídas a un inicio precoz.

Tabla 19: Características clínicas de pacientes con inestabilidad afectiva.

## Teoría de la Mente y desarrollo de síntomas psicóticos en el Trastorno Bipolar

|   | Años de evolución | Edad de inicio  | Nº de hospitaliz. | Nº de fármacos |
|---|-------------------|-----------------|-------------------|----------------|
| Bipolares sin inestabilidad afectiva (< 9 recaídas) | 18,52<br>(10,6)   | 28,85<br>(9,8)  | 1,34<br>(0,19)    | 2,11<br>(0,17) |
| Bipolares con inestabilidad afectiva (> 9 recaídas) | 23,79<br>(12,9)   | 26,54<br>(11,8) | 4,06<br>(0,76)    | 2,84<br>(0,26) |
| P (t de Student)                                    | P = 0,06          | P = 0,37        | P = 0,00          | P = 0,02       |

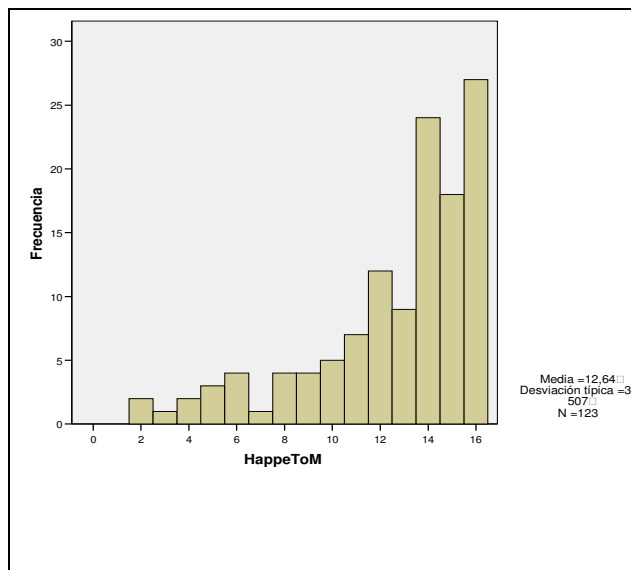
## 1.2 Funciones cognitivas

A continuación se exponen los resultados de la comparación en las distintas pruebas cognitivas empleadas de los 3 grupos: bipolares BP+, BP- y grupo CONTROL, lo que constituye el objetivo principal de esta tesis.

Antes de cualquier contraste de hipótesis, debemos analizar el tipo de distribución de las variables. Para ello, elaboramos los siguientes histogramas y aplicamos el test de Kolmogorov-Smirnov para una muestra:

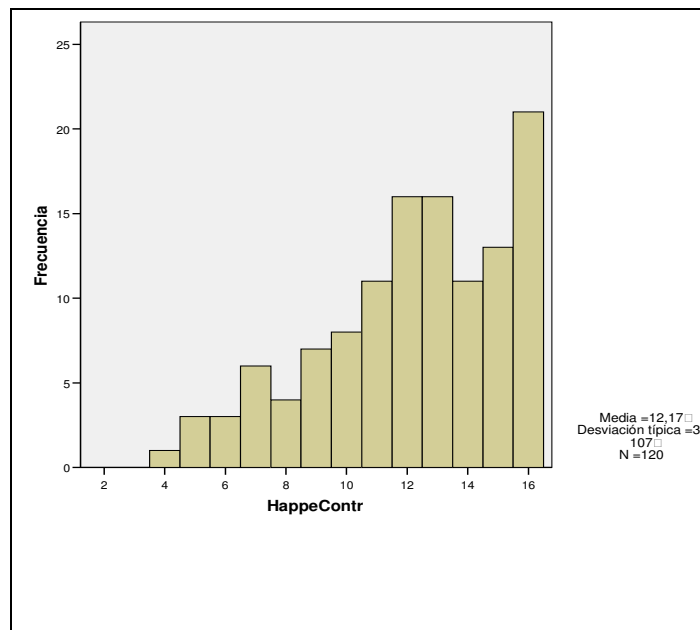
- ToM (test de Happé): Z de K-S = 2,34;  $p = 0,000$ . Distribución no normal.

Gráfico19. Distribución no normal de ToM (test de Happé)



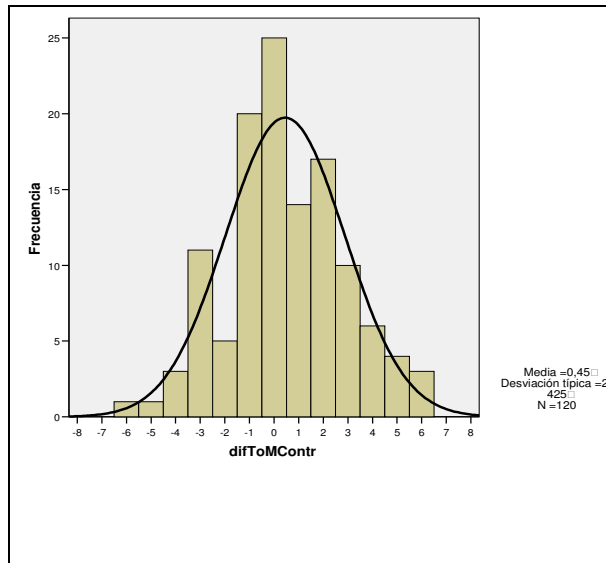
- Viñetas control del test de Happé: Z de K-S = 1,318;  $p = 0,06$ .  
Distribución no normal.

Gráfico 20. Distribución no normal del test control de Happé.



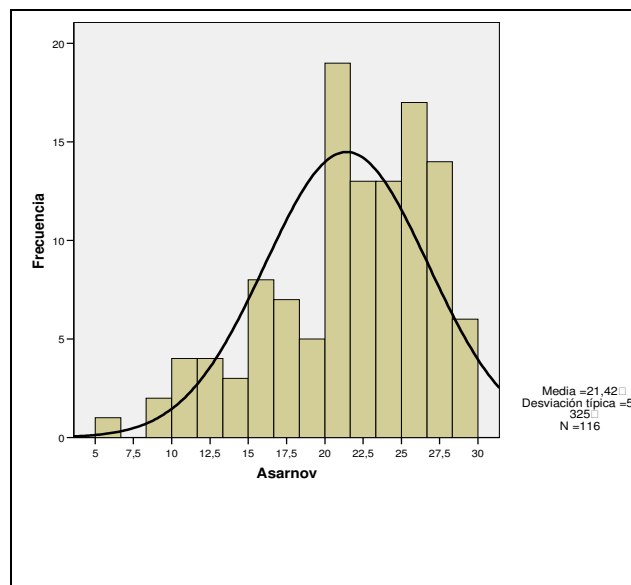
- Diferencial Happé ToM – Happé Control: Z de K-S = 1,35;  $p = 0,051$ . Distribución normal.

Gráfico 21. Distribución normal del diferencial Happé ToM – Happé Control



- Atención sostenida (test de Asarnov): Z de K-S = 1,259;  $p = 0,084$ .  
Distribución normal.

Gráfico 22. Distribución normal de atención sostenida (test de Asarnov)





- Funciones ejecutivas (WCST)

Categorías completadas: Z de K-S = 5,50;  $p = 0,00$ . Distribución no normal

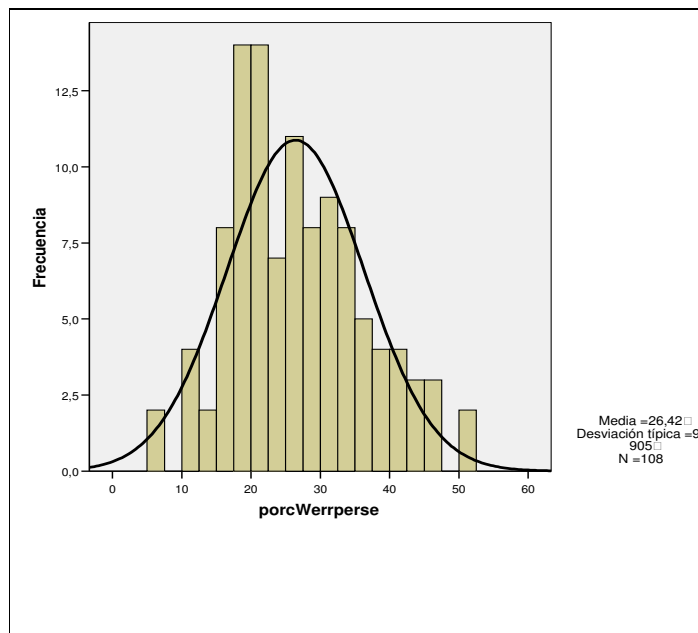
Nº respuestas correctas: Z de K-S = 5,24;  $p = 0,00$ . Distribución no normal

Nº de errores aleatorios: Z de K-S = 1,42;  $p = 0,035$ . Distribución no normal

Nº de errores perseverativos: Z de K-S = 1,28;  $p = 0,072$ . Distribución normal

% de errores perseverativos; Z de K-S = 1,00;  $p = 0,266$ . Distribución normal

Gráfico 23. Distribución normal del % de errores perseverativos del WCST.



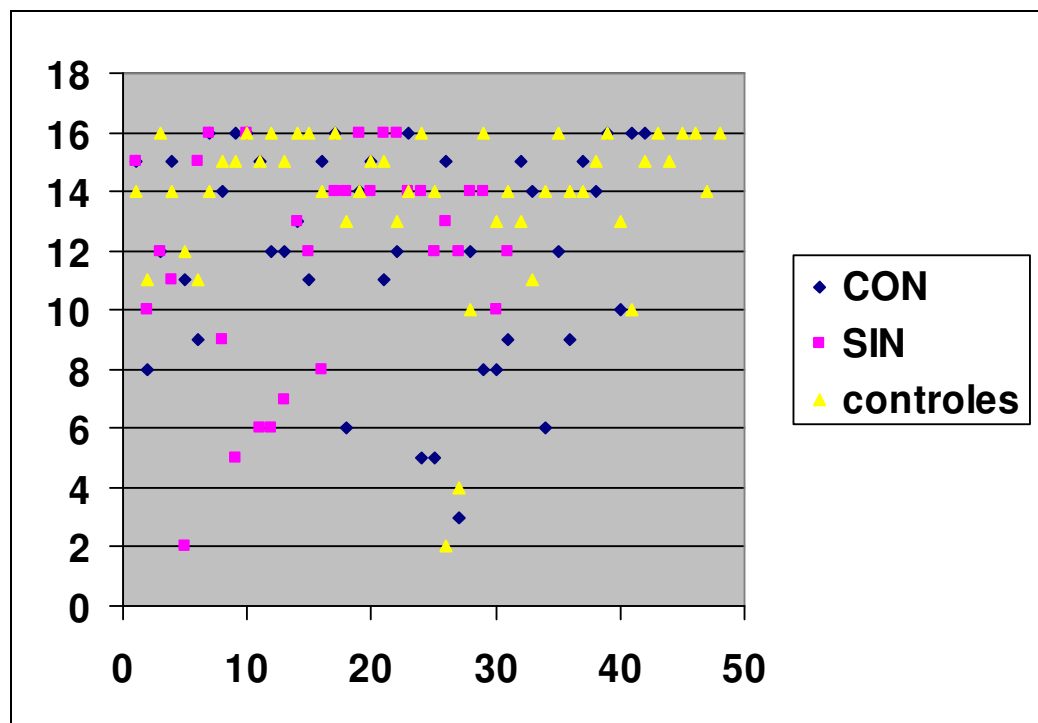
### 1.2.1. Teoría de la Mente (Test de Happé)

Las puntuaciones en el test de ToM de Happé mostraron diferencias significativas entre los 3 grupos, aplicando un análisis no paramétrico de Kruskal Wallis ( $p = 0,028$ ).

Tabla 20. ToM en los grupos BP+, BP- y controles.

|       | Bipolares BP+ | Bipolares BP- | Control      |
|-------|---------------|---------------|--------------|
| Media | <b>12,10</b>  | <b>11,76</b>  | <b>13,73</b> |
| DE    | <b>3,66</b>   | <b>3,89</b>   | <b>2,8</b>   |
| Min   | 3             | 2             | 2            |
| Max   | 16            | 16            | 16           |

Gráfico 24. ToM en grupo BP+, BP- y controles

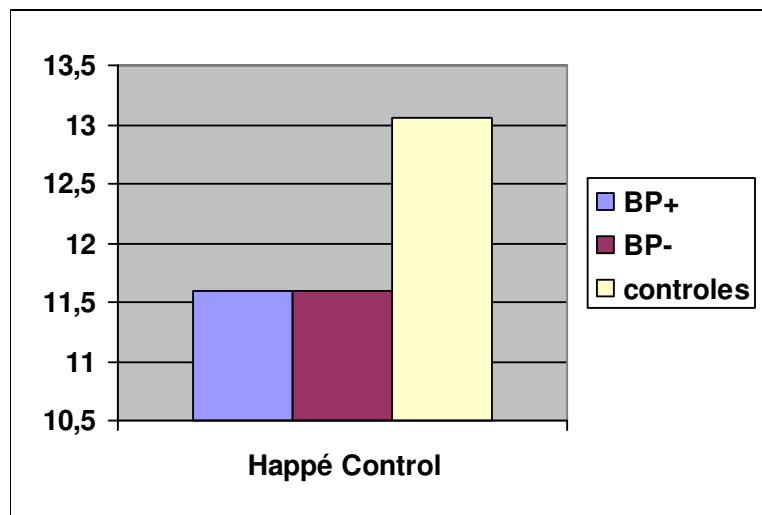


Para discernir la especificidad del déficit de ToM, el instrumento de Happé contiene 16 historias físicas equivalentes que no requiere capacidad de mentalización. A continuación exponemos los resultados en las viñetas control de Happé (tabla 22):

|       | Bipolares BP+ | Bipolares BP- | Control      |
|-------|---------------|---------------|--------------|
| Media | <b>11,59</b>  | <b>11,59</b>  | <b>13,06</b> |
| DE    | <b>2,93</b>   | <b>3,16</b>   | <b>3,06</b>  |
| Min   | 5             | 4             | 5            |
| Max   | 16            | 16            | 16           |

Las diferencias entre estos 3 grupos también fue significativa, aplicando el análisis no paramétrico de Kruskal Wallis ( $p = 0,020$ ).

Gráfico 25. Diferencias de media en historias control de Happé entre bipolares BP+, BP- y controles.



Se creó una variable para determinar concretamente el déficit relativo de ToM respecto a la puntuación en las viñetas control (ToM – control). Se hallaron los siguientes resultados:

Tabla 23: ToM – viñetas control en los grupos BP+, BP- y controles.

| Dif ToM-Contr | Bipolares BP+ | Bipolares BP- | Control       |
|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Media         | <b>+ 0,16</b> | <b>+ 0,5</b>  | <b>+ 0,60</b> |
| DE            | <b>2,16</b>   | <b>2,63</b>   | <b>2,11</b>   |
| Min           | -6            | -5            | -3            |
| Max           | +6            | +6            | +6            |

Las puntuaciones en esta variable diferencial no fueron distintas (Kruskal Wallis;  $p = 0,69$ ).

Dado que existen diferencias en ToM entre los 3 grupos (BP+, BP y controles), cabe preguntarse, como análisis secundario, en cual de los 3 aparece la mayor diferencia. Aplicando el test no paramétrico de U de Mann-Whitney de comparación de medias, con comparaciones múltiples *post hoc*, se obtiene:

- diferencias significativas entre Bipolares BP- y controles;  $p = 0,014$  ( $p = 0,042$  tras corrección de Bonferroni).
- diferencias significativas entre Bipolares BP+ y controles;  $p = 0,041$  ( $p = 0,126$  tras corrección de Bonferroni).
- no diferencias significativas entre Bipolares BP+ y BP-;  $p = 0,70$

Dado que la variable ToM no sigue una distribución normal en la población estudiada, se han utilizado pruebas no paramétricas en el contraste de hipótesis.

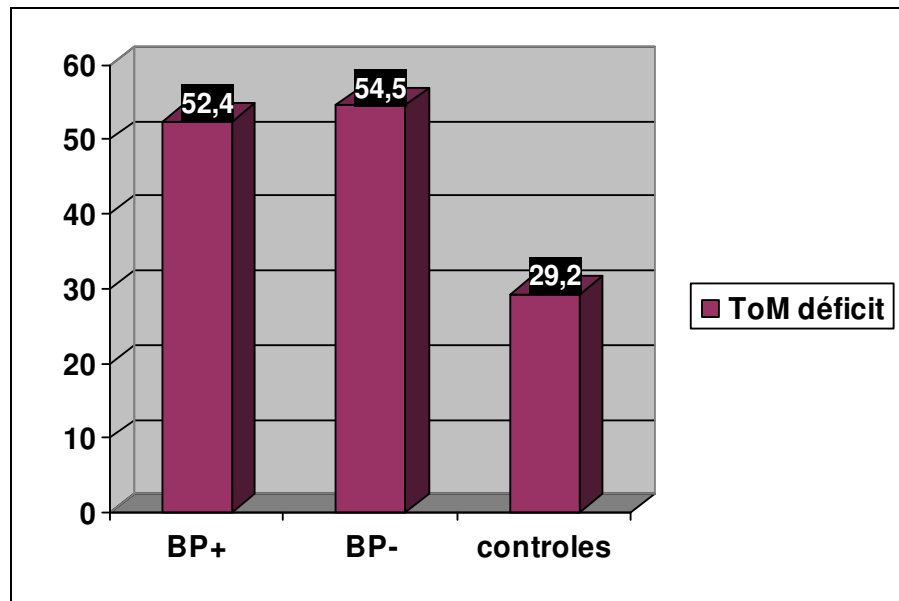
Otra alternativa de análisis consiste en la estratificación. Se eligió un punto de corte la puntuación de 14 en el test de Happé: aquellas puntuaciones inferiores a 14 se consideraron indicativas de “ToM deficitaria”, y aquellas iguales o superiores a 14 como “ToM normal”. En la literatura previa (Rowe, 2001; Janssens, 2003) se tiende a estratificar en estos dos grupos, considerando el efecto “techo” de la distribución de resultados. Puntuaciones iguales o superiores a 14 son consideradas equiparables a la máxima puntuación (16), considerando que alguna de las preguntas contiene problemas de redacción, exposición, etc. Por otro lado la mediana de las puntuaciones de ToM es precisamente 14, añadiendo un argumento estadístico a la elección del punto de corte.

Los resultados por grupo mostraron diferencias significativas (chi cuadrado;  $p = 0,03$ ):

Tabla 24: Déficit de ToM en los grupos BP+, BP- y controles.

| ToM                     | BP+           | BP-           | Controles     |
|-------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Normal (> o igual a 14) | 20<br>(47,6%) | 15<br>(45,5%) | 34<br>(70,8%) |
| Deficit (< 14)          | 22<br>(52,4%) | 18<br>(54,5%) | 14<br>(29,2%) |

Gráfico 26. Déficit de ToM en bipolares BP+, BP-, y controles, segmentando los datos.

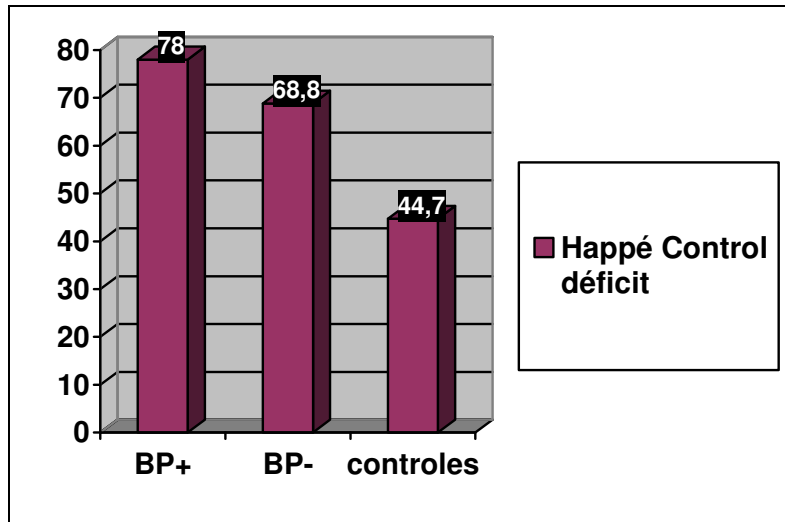


Realizando el mismo proceso de segmentación con las historias control de Happé, encontramos los siguientes resultados, en los que las diferencias alcanzan sobradamente la significación estadística (chi cuadrado;  $p = 0,004$ )

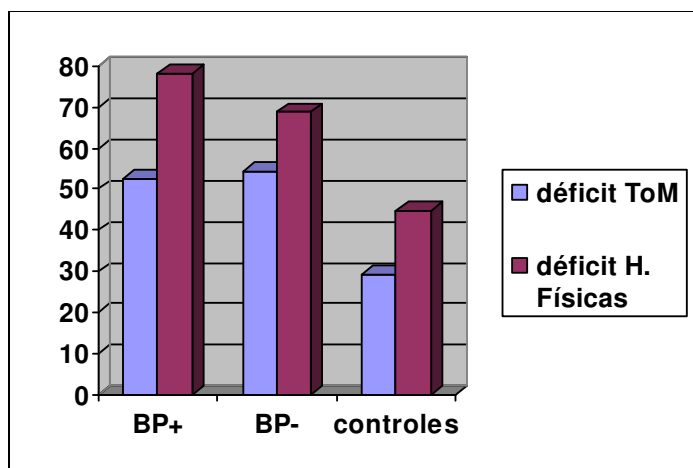
Tabla 25. Déficit de rendimiento en las viñetas físicas (control) de Happé en los grupos BP+, BP- y controles.

| Happé Control           | BP+         | BP-            | Controles      |
|-------------------------|-------------|----------------|----------------|
| Normal (> o igual a 14) | 9<br>(22%)  | 10<br>(31,3%)  | 26<br>(55,3 %) |
| Deficit (< 14)          | 32<br>(78%) | 22<br>(68,8 %) | 21<br>(44,7 %) |

Gráfico 27. Déficit en las historias Happé Control en bipolares BP+, BP- y controles, segmentando los datos.



A continuación indicamos el porcentaje de sujetos por debajo del límite elegido (<14) tanto en las historias ToM de Happé como en las historias físicas (gráfico 28):



Se observa que, en general, el porcentaje de sujetos que realiza mal la tarea es mayor en las historias físicas de Happé que en el test de ToM de Happé. La diferencia entre ambas medidas es equivalente, sobresaliendo en el grupo BP+ (25,6 frente a 14,3 y 15,5).



### 1.2.2. Atención sostenida (Asarnov Sustained Performance Test)

Las puntuaciones en las distintas medidas del test de Asarnov se resumen en la siguiente fórmula:

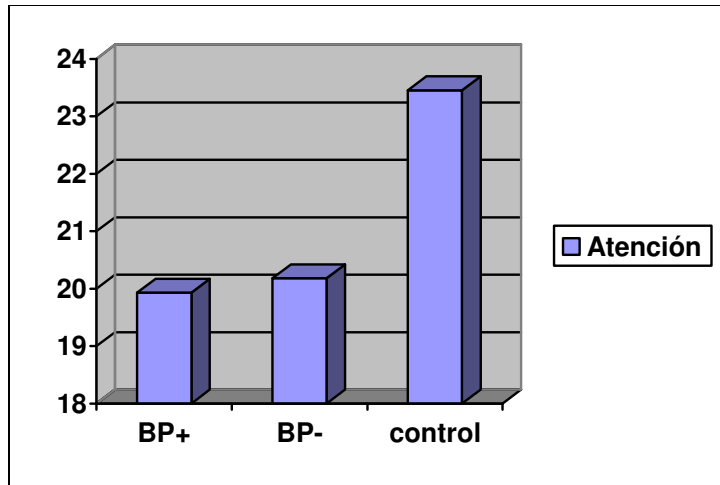
ASARNOV = n° de aciertos – n° de falsas alarmas – n° de respuestas perseverativas

Las puntuaciones en esta variable (que llamamos ASARNOV) mostraron diferencias significativas entre los 3 grupos, aplicando un análisis multivariante ANOVA ( $p = 0,002$ )

Tabla 26. Atención sostenida en los grupos BP+, BP- y controles.

|       | Bipolares BP+ | Bipolares BP+ | Control      |
|-------|---------------|---------------|--------------|
| Media | <b>19,93</b>  | <b>20,18</b>  | <b>23,45</b> |
| DE    | <b>6,3</b>    | <b>4,9</b>    | <b>4,1</b>   |
| Min   | 5             | 10            | 12           |
| Max   | 29            | 29            | 30           |

Gráfico 29. Atención sostenida en bipolares BP+, BP- y controles



Siguiendo el procedimiento anterior, desglosamos las diferencias entre los 3 pares posibles de subgrupos (en esta ocasión se utiliza el test de *student* de comparación de medias):

- diferencias significativas entre Bipolares BP- y controles;  $p = 0,003$  ( $p = 0,009$  tras corrección de Bonferroni).
- diferencias significativas entre Bipolares BP+ y controles;  $p = 0,002$  ( $p = 0,006$  tras corrección de Bonferroni).
- no diferencias significativas entre Bipolares BP+ y BP-;  $p = 0,857$

Analizando de forma pormenorizada las diferencias en cada subvariable, observamos lo siguiente (se aplica análisis ANOVA):

Tabla 27. Puntuaciones en el test de Asarnov de los grupos BP+, BP- y controles.

|                                    | Bipolares BP+ | Bipolares BP- | Control     |
|------------------------------------|---------------|---------------|-------------|
| Nº aciertos bloque 1               | 9,73 (0,87)   | 9,31 (1,93)   | 9,98 (0,15) |
| * p = 0,05                         |               |               |             |
| Nº falsas alarmas bloque 1         | 0,83 (1,81)   | 0,85 (1,31)   | 0,43 (0,91) |
| ** p = 0,35                        |               |               |             |
| Nº aciertos bloque 2               | 5,23 (2,85)   | 5,08 (2,41)   | 7,02 (2,11) |
| * p = 0,001                        |               |               |             |
| Nº falsas alarmas bloque 2         | 1,45 (1,89)   | 1,62 (3,35)   | 1,62 (1,59) |
| ** p = 0,93                        |               |               |             |
| Nº aciertos bloque 3               | 7,85 (2,35)   | 7,92 (2,43)   | 9,12 (1,81) |
| * p = 0,018                        |               |               |             |
| Nº falsas alarmas bloque 3         | 1,35 (1,88)   | 0,92 (0,97)   | 1,14 (1,78) |
| ** p = 0,59                        |               |               |             |
| Nº alarmas perseverativas bloque 3 | 0,40 (0,59)   | 0,38 (0,75)   | 0,50 (0,80) |
| ** p = 0,28                        |               |               |             |

Los datos indican unas puntuaciones significativamente más bajas de los grupos BP- y BP+ respecto a los controles en el número de aciertos de los bloques 1, 2 y 3, no existiendo diferencias en el número de falsas alarmas ni en el número de alarmas perseverativas.

### 1.2.3. Funciones ejecutivas (Wisconsin Card Sort Test)

La tabla presentada a continuación muestra las puntuaciones obtenidas por los 3 grupos indicando las categorías completadas, el número de respuestas correctas, el número de errores aleatorios y respuestas perseverativas. Dado que algunos sujetos no completaron las 5 categorías antes de abandonar la prueba, se añadió la variable % de errores perseverativos respecto a los ejercicios realizados. Se aplicaron los test ANOVA y/o Kruskal Wallis.

Tabla 28. Puntuaciones en el test de Wisconsin de los grupos BP+, BP- y controles.

|                           | Bipolares BP+ | Bipolares BP- | Control   |
|---------------------------|---------------|---------------|-----------|
| WCST categorías           | 4,90          | 4,50          | 5         |
|                           | DE: 0,45      | DE: 0,91      | DE: 0     |
|                           | Min: 3        | Min: 2        | Min: 5    |
| * p = 0,001               | Max: 5        | Max: 5        | Max: 5    |
| WCST respuestas correctas | 24,03         | 21,38         | 24,88     |
|                           | DE: 3,26      | DE: 5,76      | DE: 0,76  |
|                           | Min: 11       | Min: 10       | Min: 20   |
| * p = 0,000               | Max: 25       | Max: 25       | Max: 25   |
| WCST errores aleatorios   | 23,33         | 31,50         | 23,02     |
|                           | DE: 16,39     | DE: 17,93     | DE: 20,86 |
|                           | Min: 2        | Min: 9        | Min: 1    |
| * p = 0,05                | Max: 78       | Max: 73       | Max: 78   |

|                |          |           |           |
|----------------|----------|-----------|-----------|
| WCST errores   | 18,67    | 17,37     | 18,74     |
| perseverativos | DE: 9,82 | DE: 9,45  | DE: 11,81 |
|                | Min: 3   | Min: 3    | Min: 4    |
| ** p = 0,85    | Max: 43  | Max: 44   | Max: 50   |
| WCST % errores | 27,34    | 24, 73    | 26,61     |
| perseverativos | DE: 9,59 | DE: 11,11 | DE: 9,51  |
| sobre el total | Min: 5   | Min: 5    | Min: 12   |
| ** p = 0,57    | Max: 52  | Max: 52   | Max: 46   |

Así pues, se observan diferencias entre los 3 grupos en el número de categorías completadas (Kruskal-Wallis;  $p = 0,001$ ) y de respuestas correctas (Kruskal-Wallis;  $p = 0,000$ ), y en el número de errores aleatorios. Desglosando las diferencias grupo a grupo en cuanto al número de categorías completadas (análisis múltiple *post hoc*), observamos lo siguiente:

- diferencias significativas entre grupo BP+ y BP- (U de Mann Whitney;  $p = 0,015$ ;  $p = 0,045$  tras corrección de Bonferroni)
- diferencias significativas entre grupo BP- y controles (U de Mann Whitney;  $p = 0,000$ ;  $p = 0,045$  tras corrección de Bonferroni)
- no diferencias significativas entre grupo BP+ y controles (U de Mann Whitney = 0,14)

Puede concluirse que el grupo de bipolares BP- consigue puntuaciones más bajas en el número de categorías completadas.

A continuación realizamos el mismo proceso con el número de ejercicios correctos:

- diferencias significativas entre grupo BP+ y BP- (U de Mann Whitney;  $p = 0,015$ ;  $p = 0,045$  tras corrección de Bonferroni)
- diferencias significativas entre grupo BP- y controles (U de Mann Whitney;  $p = 0,000$ ;  $p = 0,00$  tras corrección de Bonferroni)
- no diferencias significativas entre grupo BP+ y controles (U de Mann Whitney = n.s.)

De nuevo el grupo BP- obtiene una puntuación menor en esta variable.

De igual forma, respecto al número de errores aleatorios:

- diferencias significativas entre grupo BP+ y BP- (U de Mann Whitney;  $p = 0,043$ ;  $p = 0,126$  tras corrección de Bonferroni)
- diferencias significativas entre grupo BP- y controles (U de Mann Whitney;  $p = 0,026$ ;  $p = 0,078$  tras corrección de Bonferroni)
- no diferencias significativas entre grupo BP+ y controles (U de Mann Whitney = 0,43)

El grupo BP- muestra mayor número de errores aleatorios que los BP+ y controles, pese a que estas diferencias dejan de ser significativas tras la corrección de Bonferroni.

El resto de medidas del test de Wisconsin (número de respuestas perseverativas, y porcentaje de éstas respecto al total de ejercicios) no obtiene diferencias significativas (aplicando test de Mann-Whitney y/o ANOVA).

### 1.3. Respuesta de potenciales evocados P300

Los resultados de la prueba de potenciales evocados P 300 en los pacientes participantes fueron los siguientes:

Tabla 29. Potenciales evocados P300 de los pacientes bipolares.

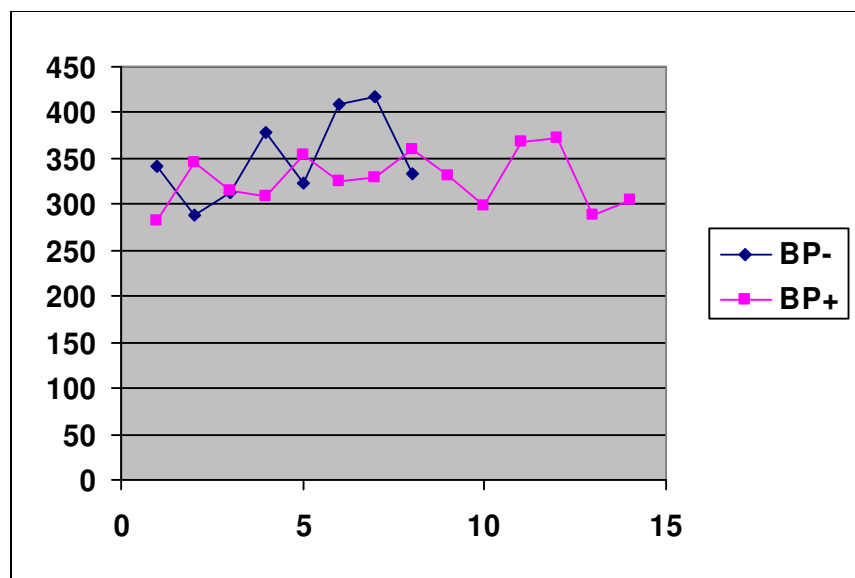
| Nº  | Edad | Sexo | Lat.                | > 2DS | Amplit (uV) |
|-----|------|------|---------------------|-------|-------------|
| P1  | 51   | M    | 288                 | No    | 6           |
| P2  | 32   | V    | 345                 | No    | 12,1        |
| P3  | 29   | V    | 283                 | No    | 8,9         |
| P4  | 51   | M    | Tasa de error > 50% |       |             |
| P5  | 47   | M    | 343                 | No    | 11,8        |
| P6  | 41   | M    | 315                 | No    | 5,19        |
| P7  | 42   | M    | 313                 | No    | -           |
| P8  | 47   | V    | 354                 | No    | -           |
| P9  | 30   | V    | No valorable        |       |             |
| P10 | 47   | M    | 330                 | No    | 7,97        |
| P11 | 19   | V    | 308                 | No    | -           |
| P12 | 29   | V    | 326                 | No    | -           |
| P13 | 63   | M    | 368                 | No    | 16,8        |
| P14 | 45   | M    | 331                 | No    | -           |
| P15 | 37   | V    | 298                 | No    | -           |
| P16 | 40   | V    | 361                 | No    | -           |
| P17 | 53   | M    | 334                 | No    | 7,36        |
| P18 | 44   | M    | 305                 | No    | 15,1        |
| P19 | 42   | M    | 378                 | Si    | -           |
| P20 | 53   | M    | 417                 | Si    | -           |



|     |    |   |     |    |   |
|-----|----|---|-----|----|---|
| P21 | 34 | M | 289 | No | - |
| P22 | 66 | V | 410 | Si | - |
| P23 | 45 | M | 323 | No | - |
| P24 | 61 | M | 372 | No | - |

De estos 22 pacientes bipolares valorables, 14 tenían historia de s.p. y 8 no. No se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos ni en latencia (test de Mann – Whitney;  $p = 0,27$ ) ni en amplitud (test de Mann – Whitney;  $p = 0,15$ ).

Gráfico 30. Latencia de respuesta de la onda P300 en pacientes bipolares BP+ y BP- historia de s.p.



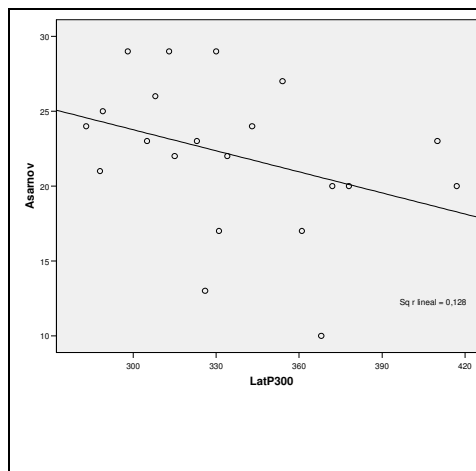
Comparando el tiempo de latencia de la onda P 300 de los pacientes con una población control de similares características sociodemográficas<sup>††</sup> 3

<sup>††</sup> Para realizar esta comparación, se utilizaron los potenciales evocados realizados a sujetos controles de la tesis doctoral “Evaluación neurofisiológica de la encefalopatía hepática mínima y del sueño en

pacientes obtuvieron resultados alejados 2 desviaciones estándar de la media (lo que equivaldría a aumento significativo de la latencia de onda P300 respecto a la población general). Estos 3 pacientes pertenecen al grupo de bipolares BP-.

La amplitud de potenciales evocados se ha relacionado con la capacidad de atención. Comparando los resultados de estos pacientes en la amplitud P300 con la atención sostenida, se observa cierta correlación, aunque no alcanza significación estadística (coeficiente de Pearson = - 0,358;  $p = 0,11$ ), probablemente por el tamaño de la muestra.

Presentamos a continuación un diagrama de dispersión de ambas variables (gráfico 31):



---

pacientes cirróticos” de José Fernández Lorente (Universidad de Alcalá, 2002). Los sujetos control pertenecían a la misma área sanitaria de Madrid y las pruebas se realizaron con el mismo aparato del

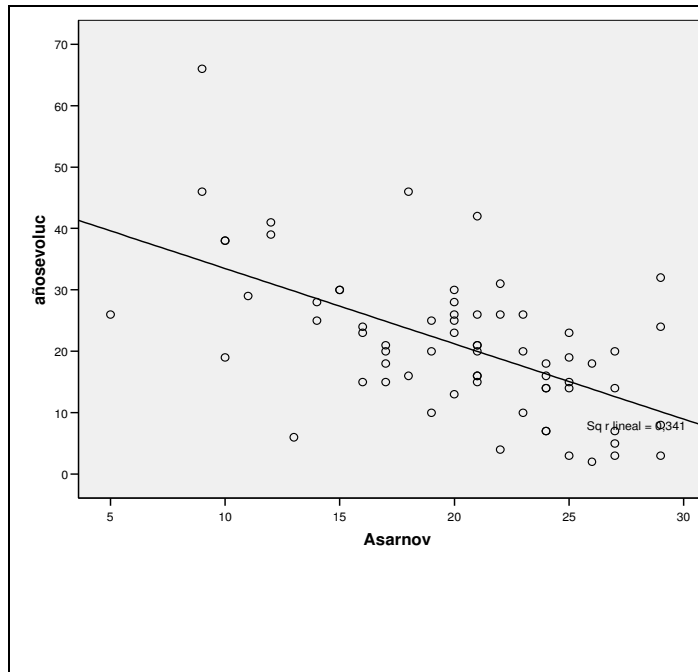
## 2. Correlaciones entre variables clínicas y cognitivas.

Se procedió al análisis de las posibles correlaciones existentes entre las puntuaciones obtenidas en los distintos tests de evaluación neuropsicológica con distribución normal (atención sostenida y funciones ejecutivas) y las características clínicas de la muestra. Para la interpretación de los resultados presentados seguidamente mediante tabla debe tenerse en cuenta que los coeficientes de correlación de signo positivo indican que cuanto menor sea la puntuación obtenida en el test valorado, menor será también el índice clínico analizado.

### 2.1. Correlaciones lineales entre variables cognitivas y clínicas

**2.1.1. Atención sostenida y años de evolución del trastorno bipolar:** existe una correlación negativa ( $P = -0,412$ ;  $p = 0,000$ ). A mayor número de años de enfermedad, menor rendimiento en el test de atención sostenida.

Gráfico 31. Correlación lineal negativa entre atención sostenida y años de evolución.



**2.1.2. Funciones ejecutivas (errores perseverativos en WCST) y años de evolución del trastorno bipolar:** no existe una correlación significativa ( $P = 0,040$ ;  $p = 0,19$ )

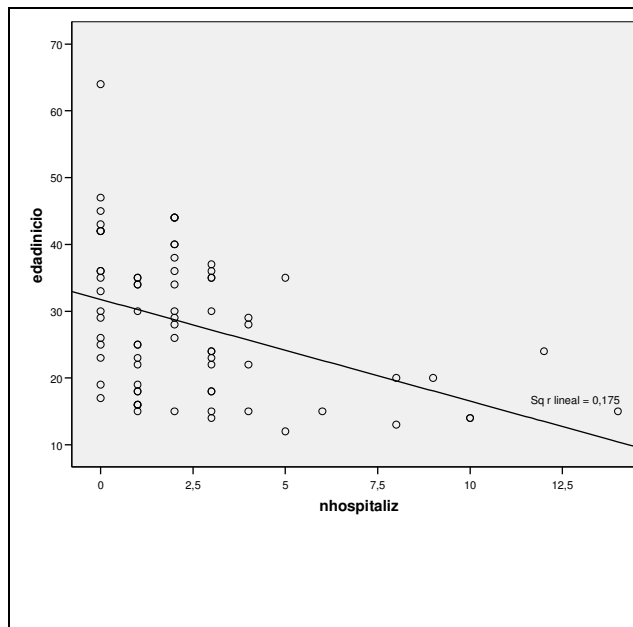
**2.1.3. Atención sostenida y número de episodios afectivos:** no existe una correlación significativa ( $P = -0,083$ ;  $p = 0,13$ )

**2.1.4. Funciones ejecutivas (errores perseverativos en WCST) y número de episodios afectivos:** no existe correlación significativa ( $P = 0,051$ ;  $p = 0,61$ )

## 2.2. Correlaciones entre variables clínicas

**2.2.1. Edad de inicio y número de hospitalizaciones:** existe una correlación negativa ( $P = -0,419$ ;  $p = 0,000$ ). A menor edad de inicio, mayor número de hospitalizaciones a lo largo de la enfermedad.

Gráfico 32: correlación lineal negativa entre la edad de inicio del trastorno bipolar y el número de hospitalizaciones.



**2.2.2. Edad de inicio y número de episodios:** sin correlación significativa ( $P = -0,193$ ;  $p = 0,099$ ).

**2.2.3. Edad de inicio y número de manías:** existe una correlación negativa significativa ( $P = -0,340$ ;  $p = 0,003$ ). A menor edad de inicio, mayor número de episodios maníacos.

### 2.3. Relaciones entre variables cognitivas y clínicas de distribución no normal

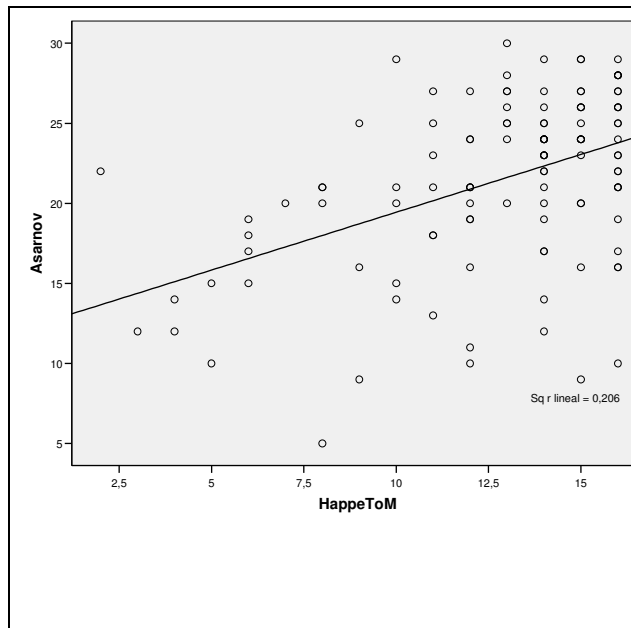
#### 2.3.1. Influencia de la atención sostenida (Asarnov) y la ToM.

Dicotomizando de nuevo la ToM, se obtienen los siguientes resultados (t de student;  $p = 0,001$ ):

Tabla 30. Déficit de ToM y atención sostenida

| <i>Atención sostenida</i> |                   |
|---------------------------|-------------------|
| Déficit ToM (<14)         | <b>19,6 (5,7)</b> |
| ToM normal                | <b>22,8 (4,5)</b> |

Dado que la ToM sigue una distribución no normal, como se ha comentado, observamos en el siguiente diagrama de dispersión la asociación entre ambas variables (gráfico 33):



### 2.3.2. Relación entre el test de Happé de historias físicas y el de ToM

Dicotomizando ambas variables, se observan los siguientes datos (tabla 31):

|                 | Déficit Happé<br>Control < 14 | Happé Control<br>normal |
|-----------------|-------------------------------|-------------------------|
| Déficit ToM <14 | 47 (90,4 %)                   | 5 (9,6 %)               |
| ToM normal      | 28 (41,2 %)                   | 40 (58,8 %)             |

O sea, que el 58,8 % de los sujetos que tienen la ToM preservada, también obtienen buena puntuación en las historias físicas del test. Sin

embargo, si tienen déficit de ToM, el 90,4 % asocia déficit de puntuación en las historias control.



## 2.4. Influencia del tratamiento farmacológico en los resultados

Con el fin de determinar la influencia de la medicación en el rendimiento cognitivo, se crearon 3 grupos:

- Pacientes que tomaban solamente fármacos del tipo “estabilizador del ánimo”.
- Pacientes que tomaban fármacos del tipo “estabilizador + antipsicótico”
- Pacientes que tomaban otras combinaciones (ej. estabilizador + benzodiacepina + antidepresivo; antipsicótico + antidepresivo, etc).

La distribución del tipo de medicación entre los 3 grupos de sujetos, se refleja en la siguiente tabla de contingencia (tabla 32):

|                            | <i>Bipolares BP+</i> | <i>Bipolares BP-</i> | <i>Controles</i> |
|----------------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| <b>Sin tratamiento</b>     | 0                    | 0                    | 48 (100 %)       |
| <b>Estabilizador</b>       | 8 (19 %)             | 12 (36,4 %)          | 0                |
| <b>Estabilizador + AP</b>  | 12 (28,6 %)          | 5 (15,1 %)           | 0                |
| <b>Otras combinaciones</b> | 22 (52,4 %)          | 16 (48,5 %)          | 0                |
| <b>n</b>                   | 42                   | 33                   | 48               |

## Resultados

Los resultados en el test de atención, según el tipo de fármacos que los sujetos estaban recibiendo, mostraron diferencias muy acusadas (ANOVA;  $p = 0,00$ ) (tabla 33):

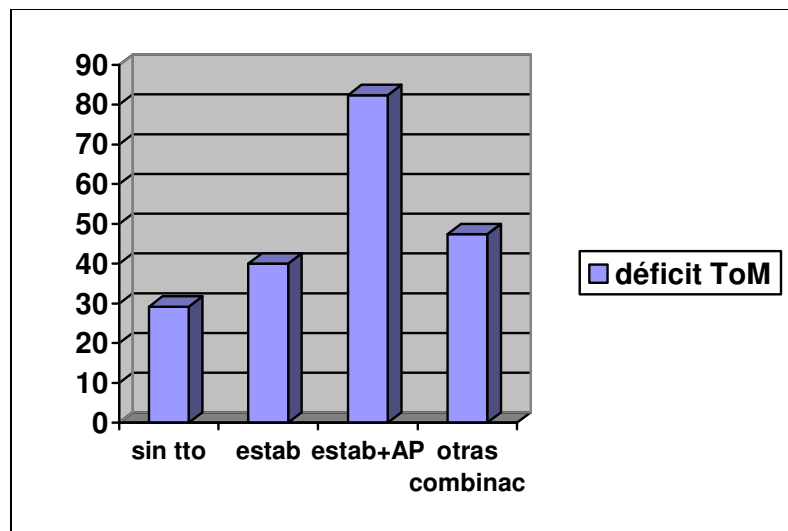
|                            | <i>Atención<br/>sostenida</i> | <i>n</i> |
|----------------------------|-------------------------------|----------|
| <b>Sin tratamiento</b>     | 23,47 (4,1)                   | 47       |
| <b>Estabilizador</b>       | 22,65 (3,1)                   | 17       |
| <b>Estabilizador + AP</b>  | 17,31 (5,1)                   | 16       |
| <b>Otras combinaciones</b> | 20,00 (6,2)                   | 36       |

Con la prudencia obligada (fundamentalmente porque no se tiene en cuenta las dosis farmacológicas), se infiere de estos datos que el grupo que toma sólo “estabilizadores del ánimo” tiene un rendimiento en atención mejor que el resto; aquellos que toman “estabilizador + antipsicóticos”, sin embargo, muestran un rendimiento claramente inferior.

A continuación realizamos el mismo análisis con el rendimiento en ToM (chi cuadrado;  $p = 0,002$ ) (tabla 34):

|                            | déficit ToM (<14) | ToM normal<br>(más de 14) | n  |
|----------------------------|-------------------|---------------------------|----|
| <b>Sin tratamiento</b>     | 14 (29,2 %)       | 34 (70,8%)                | 48 |
| <b>Estabilizador</b>       | 8 (40 %)          | 12 (60 %)                 | 20 |
| <b>Estabilizador + AP</b>  | 14 (82,4 %)       | 3 (17,6 %)                | 17 |
| <b>Otras combinaciones</b> | 18 (47,4 %)       | 20 (52,6 %)               | 38 |

En forma de gráfico (nº 34), se destaca el peor rendimiento en ToM de aquellos pacientes tratados con la combinación “estabilizador + antipsicótico”:



Se observan, pues, resultados similares a los encontrados en atención sostenida. Los pacientes que toman sólo “estabilizadores del ánimo” tienen

mejor rendimiento en ToM que el resto y, por el contrario, aquellos que toman “estabilizador + antipsicóticos” obtienen las peores puntuaciones.

### **2. 5. Determinación de los factores de confusión: Análisis Multivariante**

Como se ha indicado, existen diferencias significativas en la puntuación de ToM entre los 3 grupos de sujetos (bipolares BP+, bipolares BP- y controles), utilizando el análisis univariante ( $\chi^2 = 0,00$ ). Ahora bien, cabe la posibilidad de que estas diferencias sean atribuibles a otras variables cognitivas o a la medicación.

#### **2.5.1 Papel de la atención en las diferencias de ToM entre los 3 grupos**

Para la identificación de variables confusoras, se realizó un análisis estimativo multivariante, con un modelo de regresión logística. Inicialmente el modelo incluyó las siguientes variables:

- Variable dependiente: ToM (dicotomizada en  $< 14$  y  $14$  ó más)
- Covariables:
  - Grupo (bipolares BP+, bipolares BP- y controles): convertidas a variables dicotómicas indicadoras.
  - Atención sostenida (puntuaciones en test de Asarnov)

Los resultados de este modelo se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 35. Modelo máximo de regresión logística.

|                 | <i>B</i> | <i>E.T.</i> | <i>Wald</i> | <i>gl</i> | <i>Sig.</i> | <i>Exp(B)</i> | <i>I.C. 95,0% para<br/>EXP(B)</i> |          |
|-----------------|----------|-------------|-------------|-----------|-------------|---------------|-----------------------------------|----------|
|                 |          |             |             |           |             |               | Inferior                          | Superior |
| Asarnov         | -,175    | ,048        | 13,574      | 1         | ,000        | ,839          | ,764                              | ,921     |
| GrupoABC        |          |             | 5,545       | 2         | ,063        |               |                                   |          |
| GrupoABC<br>(1) | 1,017    | ,582        | 3,055       | 1         | ,081        | 2,765         | ,884                              | 8,649    |
| GrupoABC<br>(2) | 1,225    | ,538        | 5,172       | 1         | ,023        | 3,403         | 1,184                             | 9,777    |
| Constante       | 2,370    | 1,11        | 4,541       | 1         | ,033        | 10,696        |                                   |          |
|                 |          | 2           |             |           |             |               |                                   |          |

Al introducir la variable Atención, se pierde significación estadística en las diferencias de ToM según el grupo ( $p = 0,063$ ). Se observa una Ods Ratio (exponencial B) de 0,839 en la variable Atención Sostenida (Asarnov), de 2,765 en la variable grupo (bipolares BP-) y de 3,403 en la variable grupo (bipolares BP+) –tomando como valor de referencia el grupo de controles sanos. Se obtiene significación estadística para las variables Atención y grupo (bipolares BP+).

A continuación se extrajo la variable Asarnov para comprobar los cambios:

Tabla 36. Modelo de regresión logística tras extraer Atención sostenida.

|             | <i>B</i>   | <i>E.T.</i> | <i>Wald</i> | <i>gl</i> | <i>Sig.</i> | <i>Exp(B)</i> | <i>I.C. 95,0% para<br/>EXP(B)</i> |          |
|-------------|------------|-------------|-------------|-----------|-------------|---------------|-----------------------------------|----------|
|             |            |             |             |           |             |               | Inferior                          | Superior |
| GrupoABC    |            |             | 12,336      | 2         | ,002        |               |                                   |          |
| GrupoABC(1) | 1,549      | ,521        | 8,841       | 1         | ,003        | 4,706         | 1,695                             | 13,062   |
| GrupoABC(2) | 1,609      | ,495        | 10,562      | 1         | ,001        | 5,000         | 1,894                             | 13,198   |
| Constante   | -<br>1,609 | ,387        | 17,269      | 1         | ,000        | ,200          |                                   |          |

Puede observarse que, aunque se recupera la significación estadística ( $p = 0,002$ ), el coeficiente (*B*) del modelo se modifica sustancialmente (de 1,017 a 1,549: un 34,3 %, y de 1,225 a 1,609: un 23,8 %), lo que indica la obligatoriedad de introducir la variable Atención en un modelo explicativo de las diferencias en ToM según el grupo (bipolares BP+, BP- y controles).

Puede concluirse que la Atención es una variable confusora en las diferencias encontradas en la ToM según el grupo (BP+, BP- y controles). En concreto, por cada punto que se reduce la Atención (en la escala 0-30 del test de Asarnov), se reduce un 17 % la probabilidad de obtener una ToM intacta (13 o más en el test de Happé).

### 2.4.2 Papel de la medicación y la atención en las diferencias entre bipolares y sanos.

Existe un déficit de ToM en pacientes bipolares (BP+ y BP-) respecto a controles sanos (chi cuadrado;  $p = 0,003$ ). A continuación vamos a incluir la Atención sostenida y el tipo de fármaco que los pacientes tomaban, para descartar variables confusoras.

El modelo estimativo de regresión múltiple incluyó:

- Variable dependiente: ToM (dicotomizada)
- Covariables: Asarnov (continua 0-30)

Administración de fármaco “estabilizador”: sí / no

Administración de fármaco “estabilizador + antipsicótico”: sí / no

La variable “tratamiento: sí / no” no pudo incluirse por problemas obvios de colinealidad, dado que todos los bipolares toman algún tratamiento, y ningún control lo toma.

En el modelo máximo se encontraron los siguientes resultados:

Tabla 37. Modelo máximo de regresión múltiple.

|                    | B     | E.T.  | Wald   | gl | Sig. | Exp(B) |
|--------------------|-------|-------|--------|----|------|--------|
| Bipolar            | 1,196 | ,760  | 2,478  | 1  | ,115 | 3,306  |
| Estabilizador      | -,286 | ,757  | ,142   | 1  | ,706 | ,752   |
| Estabilizador + AP | ,225  | ,777  | ,084   | 1  | ,772 | 1,252  |
| Asarnov            | -,164 | ,049  | 11,268 | 1  | ,001 | ,849   |
| Constante          | 2,116 | 1,139 | 3,453  | 1  | ,063 | 8,301  |

Destaca la escasa significación estadística de la variable “estabilizador + antipsicótico”, por lo que se extrae del modelo:

Tabla 38. Modelo de regresión múltiple (2).

|               | <i>B</i> | <i>E.T.</i> | <i>Wald</i> | <i>gl</i> | <i>Sig.</i> | <i>Exp(B)</i> |
|---------------|----------|-------------|-------------|-----------|-------------|---------------|
| Bipolar       | 1,346    | ,554        | 5,910       | 1         | ,015        | 3,841         |
| Estabilizador | -,436    | ,550        | ,627        | 1         | ,429        | ,647          |
| Asarnov       | -,165    | ,049        | 11,621      | 1         | ,001        | ,848          |
| Constante     | 2,154    | 1,134       | 3,611       | 1         | ,057        | 8,619         |

La variable grupo (bipolar / controles) y atención, mantienen significación estadística, pero no la variable “estabilizador”. Además el coeficiente (B) del modelo no se ha modificado sustancialmente: de 1,196 a 1,346 (un 11,1 %), considerando una variación significativa > 20 %. Se extrae a continuación la variable “estabilizador” para observar los cambios:

Tabla 39. Modelo de regresión múltiple (3)

|           | <i>B</i> | <i>E.T.</i> | <i>Wald</i> | <i>gl</i> | <i>Sig.</i> | <i>Exp(B)</i> |
|-----------|----------|-------------|-------------|-----------|-------------|---------------|
| Bipolar   | 1,138    | ,490        | 5,391       | 1         | ,020        | 3,120         |
| Asarnov   | -,175    | ,047        | 13,583      | 1         | ,000        | ,840          |
| Constante | 2,360    | 1,109       | 4,527       | 1         | ,033        | 10,596        |

Se observa de nuevo una variación escasa del coeficiente (B): de 1,346 a 1,138 (un 15,4 %), y que se obtiene significación estadística ( $p = 0,020$ ) en las diferencias de ToM según el grupo (bipolar o no).

Aunque ya parece evidente la relevancia de la atención en este modelo, lo comprobamos extrayéndolo:



Tabla 40. Modelo de regresión múltiple (4)

|           | B      | E.T. | Wald   | gl | Sig. | Exp(B) |
|-----------|--------|------|--------|----|------|--------|
| Bipolar   | 1,583  | ,451 | 12,320 | 1  | ,000 | 4,868  |
| Constante | -1,609 | ,387 | 17,269 | 1  | ,000 | ,200   |

El coeficiente (B) se altera de un 28,2 % (de 1,138 a 1,585), por lo que la atención no puede extraerse del modelo estimativo.

En resumen, al analizar las diferencias obtenidas en ToM entre el grupo de bipolares (BP+ y BP-) y controles es preciso considerar la Atención sostenida como factor de confusión. El tipo de tratamiento farmacológico no afecta considerablemente a estas diferencias.

La Ods Ratio “cruda” del modelo inicial (diferencias de ToM en bipolares y controles) es de 4,86, reduciéndose a 3,120 en el modelo final, que incluye la variable confusora Atención sostenida. Este dato implica que los pacientes bipolares tienen un 312 % más de probabilidades de tener una ToM deficitaria respecto a los controles sanos. La Ods Ratio de la Atención, como variable confusora, es de 0,84, lo que explica que por cada punto de reducción del test de Asarnov, se reduce un 16 % las probabilidades de obtener una ToM intacta.

## **Discusión**

## DISCUSIÓN

El objetivo del presente trabajo de investigación era aportar datos relevantes en relación a la naturaleza de los síntomas psicóticos, particularmente en el marco del trastorno bipolar. Como ya se ha señalado en la revisión teórica, hay autores que conceptualizan los síntomas psicóticos como integrantes del espectro esquizofrénico. De esta forma, este espectro (genético – psicométrico – clínico) se solaparía con el espectro afectivo o bipolar, dando lugar al trastorno esquizoafectivo o, si predomina lo afectivo, al trastorno bipolar con síntomas psicóticos. En esta línea se posicionan los estudios que encuentran una agregación genética entre el trastorno bipolar con síntomas psicóticos y la esquizofrenia (Potash et al, 2002). La implicación de este modelo es la existencia de algún marcador de rasgo que diferenciaría a estos pacientes bipolares como “potenciales psicóticos”, a la manera de la vulnerabilidad de la esquizotaxia (sólo que añadido a la presencia de un trastorno bipolar). Estos marcadores de vulnerabilidad a la psicosis - a falta de mayor conocimiento genético- serían: el déficit cognitivo, la alteración de potenciales evocados, las alteraciones estructurales, los dermatoglifos, las alteraciones en los movimientos sacádicos, etc. Los estudios genéticos centrados en el síntoma (p.ej. los trabajos sobre alucinaciones auditivas, independientemente de la entidad categórica que las encuadre; Sanjuán, 2006) tratan, en esta línea, de identificar genotipos y frecuencias alélicas, que predigan qué sujetos pueden desarrollar psicosis.

La segunda corriente de opinión considera que el desarrollo de síntomas psicóticos es una respuesta universal e inespecífica del cerebro humano frente a determinadas *noxa*, a la manera de la fiebre en la patología respiratoria. Según este modelo, la psicosis (recordemos, de nuevo, que referida fundamentalmente a delirios y alucinaciones) es un mecanismo que recorre la

nosología psiquiátrica e incluso la médica no psiquiátrica (recordemos los delirios por intoxicación o privación, o las alucinaciones del estado confusional agudo). No habría, en este sentido, un marcador de rasgo que identifique a aquel sujeto potencialmente psicótico, dado que el material genético que permite delirar o alucinar es intrínseco al hombre (de la misma forma que no hay genes específicos que predigan el desarrollo de fiebre en las infecciones; o mejor dicho, *todos* los seres humanos tenemos esos genes).

Planteado este apasionante debate, se incorpora otro suplementario, relativo al concepto de Teoría de la Mente, y su relación con la psicosis. Todavía sigue abierta la pregunta de si, en la esquizofrenia, el déficit de ToM constituye un marcador de rasgo o de estado. Introducida la idea de la ToM – rasgo con gran entusiasmo por C. Frith, otros estudios encontraron que tras la remisión de los delirios y las alucinaciones el paciente recuperaba su ToM habitual, y que no era, además, necesariamente inferior a la del resto de la población. Cuando aparece un déficit de ToM asociado a sintomatología negativa lo hace de forma inespecífica y asociada a un déficit cognitivo general (Pousa et al, 2006).

Ante estos dos debates, cabía hacerse una pregunta: ¿existe un déficit de ToM que se asocie a la historia de síntomas psicóticos en el trastorno bipolar? La respuesta aclararía: 1. si el déficit ToM constituye un marcador de vulnerabilidad a la psicosis; y 2. en caso afirmativo, si el grupo de bipolares que desarrollan síntomas psicóticos tienen características identificatorias (resultantes de unos genes propios, por tanto).

Los resultados de esta tesis, adelante, no disipan todas estas dudas, pero sí aportan unas (limitadas) evidencias al respecto. Para discutir los resultados, seguiremos una estructura análoga a la utilizada hasta ahora:

## **1. Características sociodemográficas**

Como en otros estudios, el porcentaje de mujeres entre los pacientes y sujetos control es superior al de hombres, lo que se ha explicado en base a las diferencias de género en la vivencia de la enfermedad (p.ej. mayor asistencia a los recursos asistenciales) y en la voluntad para participar en estudios de investigación. Recordemos que un requisito para entrar en el estudio era permanecer en seguimiento en el CSM, lo cual es más frecuente en mujeres. La edad media está entre los 45 y 51 años, siendo ligeramente mayor en el grupo BP-. La edad es un dato determinado en parte por el requisito de haber tenido 3 ó más recaídas afectivas, por lo que se excluye a pacientes bipolares jóvenes con 1 ó 2 recaídas. El grupo de bipolares BP- muestra, de inicio, unas características propias (más edad, más años de evolución, mayor cronicidad...) que tendrán su influencia en los resultados de los tests cognitivos.

El nivel educativo no muestra diferencias significativas entre los grupos, lo cual es indispensable si se quieren medir diferencias cognitivas. Sin embargo, se observa la tendencia de una mayor proporción de estudios universitarios y primarios en la muestra control (lo cual se deriva de el reclutamiento del grupo: en un 70 % acompañantes de pacientes de Atención Primaria de un área periférica de Madrid, y en un 30 % personas relacionadas con los investigadores). Se detecta también la tendencia del grupo BP+ a un nivel menor de estudios. Este dato sociodemográfico coincide con la característica clínica de una edad de inicio algo inferior, lo cual sugiere que la aparición precoz de la enfermedad en etapas juveniles del desarrollo influye negativamente en la progresión académica de los pacientes: sólo el 16,7 % de

los pacientes BP+ acabó una carrera universitaria, frente al 30,3 % de los pacientes SIN y el 45,8 % de los controles.

En la misma línea, se aprecian diferencias en cuanto al estado civil: un mayor proporción de pacientes BP+ está soltero, frente a los otros grupos (BP- y controles). Este hecho concuerda con la asociación, propuesta por Rosen et al (1983) y Tohen et al (2000), entre los síntomas psicóticos en el trastorno bipolar y un peor funcionamiento social, incluso tras la estabilización afectiva –contando que estar soltero implique un peor funcionamiento social, lo cual no es siempre verdad. Puede inferirse que la irrupción de la enfermedad con síntomas psicóticos es más temprana y disruptiva (la aceptación social de los delirios y alucinaciones es menor que la de la depresión o, incluso, la manía), lo cual produce un decisivo desajuste psicosocial en los primeros años de enfermedad, con un abandono de los estudios académicos y una dificultad para encontrar pareja. La literatura refleja que este desajuste inicial en los primeros 5 años se acusa a los 10 siguientes, reflejando sus efectos multiplicadores (el no tener estudios dificulta el acceso al mercado laboral, el carecer de pareja reduce la red de apoyo social, etc).

## 2. Características clínicas

El primer dato a considerar es el porcentaje de pacientes bipolares clasificados como “BP+.”. Éste fue del 57,3 %, lo que concuerda con las cifras aportadas por Goodwin y Jamison en su revisión de 26 publicaciones al respecto: entre el 47 y 75 %. En nuestro caso, se utilizó la escala SADS (ver Instrumentos), que enfatiza la presencia de delirios paranoides, alucinaciones auditivas y fenómenos de difusión de los límites del yo. Al ser un dato retrospectivo, cabe considerar la posibilidad de errores de recuerdo por parte del paciente y dificultades para reconocer haber perdido –incluso puntualmente– el juicio de realidad. Por tanto, la detección de historia de síntomas psicóticos es más específica que sensible: raramente un paciente va a “recordar” haber tenido alucinaciones cuando no las ha tenido, mientras que la operación inversa (no recordar o no reconocer síntomas que han existido) es más plausible. Se concluye, por tanto, que el porcentaje de bipolares BP+ puede ser incluso mayor al 57,3 % encontrado.

Los pacientes bipolares estudiados referían una media de 20 años de evolución, con 9 recaídas y una edad de inicio de 28 años. La media de recaídas maniacas fue ligeramente superior (4,56) a las depresivas (4,32). El 76 % de los pacientes había requerido hospitalización en algún momento de su vida, siendo la media de ingresos de 2,5.

No se hallaron diferencias clínicas significativas entre el grupo BP+ y BP-, salvo en el número de recaídas depresivas (mayor en el grupo BP-). Sin embargo se refleja la tendencia en el grupo BP+ hacia un inicio precoz y un mayor número de hospitalizaciones, y en el grupo BP- hacia un mayor número de episodios afectivos y más años de evolución. En concreto, la media de recaídas depresivas en este grupo es de 5,3, frente a las 3,6 del grupo BP+.

Aparece un prototipo de paciente bipolar que, sin tener historia de síntomas psicóticos, alcanza un grado elevado de cronicidad debido a su inestabilidad afectiva y, especialmente, al gran número de depresiones bipolares. Actualmente son conocidos los efectos devastadores sobre la adaptación social y la calidad de vida que produce la depresión bipolar (Sáiz-Ruiz & Montes, 2005), por lo que este grupo BP- sin síntomas psicóticos - pero con gran número de depresiones- destaca por su gravedad clínica. En el estudio teóricamente se excluyeron los pacientes con trastorno bipolar tipo II, si bien la diferenciación de manía versus hipomanía, realizado de forma retrospectiva, es cuestionable. Por tanto, este grupo BP-, gran número de depresiones, alta cronicidad y años de evolución e inicio tardío puede estar representado, en parte, por trastorno bipolar tipo II mal diagnosticados por la escala SADS retrospectiva.

Respecto a la diferencia de edad de inicio (que no alcanza significación estadística), el grupo BP+ comienza a los 26,3 años y el grupo BP- a los 30. Esto concuerda con varios estudios –referenciados ya en la revisión teórica- que defienden la asociación entre edad de comienzo temprana y psicosis. En estudios transversales encontraron, también, que los cuadros polimorfos con mayor número de síntomas psicóticos y presentaciones esquizoafectivas se dan con mayor frecuencia en comienzos juveniles. En nuestra muestra esta tendencia se confirma, y el mayor número de hospitalizaciones no es más que una consecuencia de ello. El abordaje ambulatorio del paciente bipolar BP- es en general más factible que cuando se añaden delirios y alucinaciones. La vivencia de la familia en relación a estos síntomas suele también ser más alarmada y ello se traduce en un deseo de ingreso hospitalario. Otro factor añadido es la conciencia de enfermedad: la psicosis, por definición, implica una anosognosia, una ausencia de conciencia del propio síntoma. Ello implica una alta probabilidad de abandono del tratamiento del trastorno bipolar, lo que



conduce al empeoramiento clínico que hace inevitable el ingreso. En esta misma dirección aparece la correlación negativa significativa entre la edad de inicio del trastorno y el número de hospitalizaciones y, en concreto, entre la edad de inicio y el número de fases maníacas.

El número de episodios afectivos aparece como una variable clínica decisiva. Realizando un análisis secundario a través de la reagrupación de la muestra en dos, con el punto de corte en 9 recaídas (media total = 8,95), se perfila un subgrupo con gran inestabilidad afectiva (estos pacientes no cumplen criterios de ciclación rápida - es decir, 4 ó más recaídas al año- dado que se les pregunta por toda la historia de su enfermedad, pero el número absoluto de recaídas se diferencia claramente). Este subgrupo presenta un mayor número de hospitalizaciones, más fármacos administrados y mayor cronicidad o años de evolución. Destaca la presencia mayoritaria de mujeres, sin diferencias en la edad media. Estos resultados deben ser evaluados con la prudencia que obliga todo reanálisis, pero nos aportan datos acerca de *la importancia de la inestabilidad afectiva en la evolución clínica de los pacientes bipolares, independientemente de la presencia o ausencia de síntomas psicóticos.*

### 3. Funciones cognitivas: ToM

#### 3.1. Déficit de ToM: ¿marcador de rasgo o estado?

Desde un modelo teórico neuropsicológico - cognitivo de la psicosis, se considera nuclear, para el desarrollo de síntomas psicóticos, un déficit previo de metarrepresentación. De esta forma, por ejemplo, sin conciencia de las propias intenciones hay ausencia de autocontrol superior y aparecen vivencias de control externo (delirios de control, inserción y robo de pensamiento...) y sin conciencia de las intenciones de los demás hay delirios de persecución y referencia (Frith, 1992). Podría derivarse de ello que aquellas personas que desarrollan síntomas psicóticos en las descompensaciones bipolares tienen un déficit representacional previo, a la manera de un marcador - rasgo. Nuestros resultados *contradicen esta hipótesis*, dado que *la ToM de los pacientes CON historia de s.p. es similar a la de los pacientes SIN historia de síntomas psicóticos*.

La evaluación de la ToM de los pacientes bipolares estudiados muestra diferencias entre los 3 grupos: BP+, BP- y controles (ver Resultados). Pero tras comparar los resultados por pares de grupos, se concluye que la diferencia se encuentra entre los dos grupos de bipolares (BP+ y BP-) y el grupo control de voluntarios sanos, dado que la ToM de los pacientes BP+ es similar a la de los pacientes BP-. Ello hace concluir que la ToM, evaluada mediante el test avanzado de Happé, no se asocia a una historia pasada de psicosis y, por tanto, no constituye un marcador de vulnerabilidad a ella.

Como se ha comentado en la revisión, salvo los estudios de Herold et al (2002) y Janssen et al (2003), las recientes evaluaciones de la ToM en

esquizofrénicos en fase de remisión muestran resultados equivalentes a la población sana (Pousa et al, 2006), lo que apoya que el déficit de ToM es estado – dependiente, inherente al estado psicótico, más que una disfunción permanente del desarrollo a la manera del autismo. En otras palabras, cuando el paciente delira pierde su capacidad para la ToM (por definición del delirio), pero luego la recupera. Nuestros resultados son *totalmente concordantes con esta concepción de la ToM como marcador de estado, no de rasgo*. Los pacientes bipolares, tras pasar por un cuadro psicótico, vuelven a una normalidad “mentalizadora” como la de aquellos que no lo han pasado.

Ahora bien, tras observar la similitud de ToM entre el grupo BP+ y BP-, observamos que ambos sí difieren del grupo control, lo cual plantea que el déficit de ToM está presente en bipolares eutímicos y está en relación con otros factores distintos a la psicosis.

### 3.2. Déficit de ToM en trastorno bipolar.

Nuestros resultados revelan un déficit de ToM en la muestra total de bipolares eutímicos frente a los voluntarios sanos, pero también un déficit equivalente en las historias control o viñetas físicas del instrumento de Happé. Estas historias incluyen a gente y también precisan realizar inferencias, pero en vez de sobre los estados mentales de los personajes, sobre otros elementos como p.ej. causa física. La razón de ser de esta segunda parte del instrumento es detectar aquellos déficit de ToM que no sean específicos, o sea, que aparezcan en un contexto general de déficit cognitivo (p.ej. lingüístico, de atención, etc). Al crear la variable (ToM – Happé Control), se cuantifica el posible déficit específico de ToM. No se obtuvieron diferencias entre los 3

grupos. Los 3 obtuvieron puntuaciones ligeramente superiores en las viñetas ToM que en los controles (BP-: +0,16; BP+: + 0,5; sanos: + 06). Todo ello indica que *el déficit de ToM en los pacientes bipolares eutímicos aparece en el contexto de un déficit cognitivo general (relacionado a su vez con la propia enfermedad y con el tratamiento)*.

En esta línea, en el análisis multivariante se utilizó un modelo de regresión múltiple que identificó a la atención sostenida como factor de confusión relevante. Las diferencias encontradas en ToM entre los 3 grupos (BP+, BP- y controles) son atribuibles, pues, en parte, a las diferencias en atención. El tipo y número de psicofármacos administrados no constituyeron factores de confusión reseñables. Al incluir en el modelo el principal indicador de disfunción ejecutiva (errores perseverativos en el test de Wisconsin), no apareció como variable confusora de las diferencias encontradas.

Es interesante el acomodo teórico de nuestros resultados en la reciente bibliografía sobre el tema. Kerr et al (2003) encontró alterada la ToM en bipolares descompensados pero no en remisión. En cambio, Inoue et al (2004) sí encontró un déficit en remisión, así como Olley et al (2005) y Bora et al (2005). Todos se hacen la pregunta sobre la relación entre ToM y los síntomas psicóticos, pero ninguno diseña específicamente el estudio para responderla.

Una de las cuestiones fundamentales en la investigación de la ToM –y que afectan a nuestro estudio– es la heterogeneidad de las pruebas de evaluación y la escasa evidencia en relación a sus propiedades psicométricas. En nuestro uso del test de Happé de evaluación avanzada de ToM encontramos los siguientes problemas:

- La distribución de los resultados de ToM y las viñetas control no siguieron una distribución normal, en ninguna de las muestras. Una mayoría de sujetos (especialmente en los voluntarios sanos) obtuvo las máximas puntuaciones (entre 14 y 16), por lo que puede decirse que, definitivamente, el instrumento “avanzado” de Happé es poco sensible, y detecta solamente los déficit severos de ToM, lo cual seguramente proviene de su uso originario en pacientes autistas o con daño cerebral orgánico.
- Para algunos participantes las historias resultaban demasiado fáciles y reiterativas para calibrar la capacidad de ToM –ver Anexo-; por ejemplo, las viñetas 1y 3 de ToM exploran exactamente la misma habilidad mentalizadora (detección de engaño), igual que la 5 y 6 (detección de una “mentira piadosa” para no herir los sentimientos de los demás), igual que la 7 y 8 (detección de falsa creencia de primer orden). Raramente un sujeto acertaba una y fallaba la segunda, dada su similitud, por lo que la segunda viñeta midió más bien la paciencia y adecuación social del participante que su ToM.
- Una pregunta de las viñetas control (nº 8), cuya respuesta teórica (“Juan compra las 6 bombillas Phillips porque salen más baratas”, dada por buena en la hoja de respuestas) puede considerarse netamente ilógica (se da arbitrariamente por supuesto una oferta de ahorro al comprar 6 en vez de 1, que no tiene por qué existir).
- La excesiva dependencia del instrumento de la comprensión lectora del sujeto. Por añadido, las historias son relatadas sin concisión ni total corrección sintáctica, lo que interfiere ocasionalmente en la comprensión. En la versión de E. Pousa se detecta un fenómeno de

diglosia catalano – castellana, con expresiones como: “hay mucha niebla en las montañas donde se tienen que luchar”, un gato emite un “mugido”, Pedro tiene “dinero de sobras”, etc.

- Pese al meritorio esfuerzo de adaptación cultural de la versión del test, que trata de acercar las situaciones sociales al sujeto español o catalán, permanecen condicionantes socio – ambientales que hacen errar las respuestas. Por ejemplo, en la viñeta Control nº 5, al preguntarles por qué pagarían a plazos y no al contado el precio de un coche, en vez de realizar el oportuno cálculo aritmético, algunos sujetos afirmaron que “porque al contado pierdes el servicio post-venta”. En la viñeta de ToM nº 4, algunos participantes asumían con absoluta naturalidad el hecho de sacrificar una camada de gatos, dado que lo habían hecho personalmente en varias ocasiones; la posibilidad de que fuera una insinuación que nunca llegara a realizarse carecía, para ellos, de verosimilitud.

Por todo ello, sería conveniente, para futuros estudios, el desarrollo de un instrumento de detección avanzada de ToM que fuera más sensible (más “exigente” en la población sana), menos dependiente del componente verbal y con menor número de elementos culturales específicos. Este test debería, además, explorar todas las subfunciones incluidas en la ToM (creencias de primer y segundo orden, detección de engaño e insinuaciones, comprensión del chiste, la ironía y la doble intención, reconocimiento de la emoción / cognición / intención a través del rostro y la conducta no verbal, etc).



### 4. Funciones cognitivas: atención sostenida y función ejecutiva

#### 4.1. ¿existe un subgrupo psicométrico de trastorno bipolar con síntomas psicóticos?

Además del déficit de ToM en los dos grupos de pacientes bipolares respecto a los sujetos controles, se observa *un significativo déficit de atención sostenida*. De nuevo las diferencias entre los bipolares CON y SIN historia de síntomas psicóticos es nula, *rebatando la hipótesis de un subgrupo con déficit atencional selectivo*.

Recientemente ha surgido un interés por delimitar el perfil psicométrico del subgrupo de pacientes bipolares con síntomas psicóticos, en vistas a una posible relación con la esquizofrenia. Albus et al (1996) encontraron que estos síntomas eran la variable decisiva en el rendimiento cognitivo, independientemente de la categoría diagnóstica. Sin embargo, Goldberg et al (1993) no encontraron diferencias entre el grupo CON y SIN s.p. Recientemente, Selva et al (2006) analizaron el rendimiento en atención, memoria verbal, fluencia verbal y funciones ejecutivas, sin encontrar diferencias entre ambos grupos, proponiendo, en cambio, que el número de episodios maníacos puede ser una variable más relevante a los efectos. Nuestros resultados serían en gran parte concordantes con este estudio. Hemos detectado *un significativo déficit de atención sostenida en bipolares frente a sanos, sin diferencias en relación a la existencia de síntomas psicóticos*. Curiosamente, las diferencias entre bipolares y sanos radican en el menor número de aciertos y no en el mayor de falsas alarmas. El hecho de utilizar rigurosos criterios de eutimia parece influir en ello, dado que los sujetos



hipomaniacos tienen un perfil con gran número de falsas alarmas en esta prueba.

Respecto a las funciones ejecutivas, los resultados son más difíciles de interpretar. No aparecen diferencias significativas entre bipolares BP+, BP- y controles en el número de errores perseverativos. Sin embargo, el grupo BP- tiene menos categorías completadas, menor número de respuestas correctas y más errores aleatorios que el grupo BP+ y los controles. Este dato es sorprendente, dado que precisamente las funciones ejecutivas se han postulado como marcador asociado a los síntomas psicótico (Zubieta et al, 2001). La explicación puede ser la siguiente: 1. la variable más utilizada en el test de Wisconsin es el número de errores perseverativos, como medida de disfunción frontal y falta de flexibilidad y abstracción; y en esta variable no se observan diferencias. 2. como hemos descrito previamente, el grupo BP- tiene algunos indicadores de cronicidad: mayor número de episodios afectivos, más años de enfermedad...que pueden afectar a su rendimiento cognitivo. 3. siendo igual el número de errores perseverativos y mayor el de errores aleatorios, parece inevitable pensar que estos paciente *abandonaron* el test antes de tiempo, dando más respuestas al azar. Más que con la perseveración hipofrontal o la inflexibilidad en la toma de decisiones, este hecho puede relacionarse con mayor fatigabilidad y tendencia al abandono. De todas formas, en cualquier caso, *no aparecen marcadores cognitivos ni de atención sostenida ni de funciones ejecutivas que identifique selectivamente a los bipolares CON historia de síntomas psicóticos.*

El déficit de ToM de los pacientes bipolares, hemos dicho, se asocia al déficit de atención sostenida y funciones ejecutivas, existiendo una correlación positiva significativa entre la ToM y dichas variables. De nuevo se demanda, para la investigación futura, un instrumento de cognición social más exigente

(más sensible), pero con menor dependencia de las funciones cognitivas generales. Si el instrumento es más complejo pero se requiere gran capacidad lingüística o de razonamiento abstracto, tendrá un alto número de falsos positivos (seleccionados por el test como enfermos –deficitarios de ToM– cuando en realidad la baja puntuación se debe a funciones cognitivas no sociales). Entre las aproximaciones que se han realizado en este sentido cabe destacar el Test de los Ojos de Baron-Cohen (2001) y el Test del Reconocimiento Emocional de Ekman (1999). En ambas pruebas el sujeto debe reconocer la emoción de unos actores a través de fotografías de la mirada y la expresión facial completa. La participación limitada del lenguaje es su principal virtud, pero miden sólo una modalidad de reconocimiento emocional, desatendiendo la información proporcionada por el tono de voz, los gestos de las manos, la actitud corporal o la misma expresión facial, pero en movimiento.

## 5. Respuesta de potenciales evocados P300

### 5.1. la onda P300 como endofenotipo de psicosis y trastorno bipolar

Se ha hipotetizado en los últimos años que una alteración en el procesamiento de la información y de la neurofisiología de los potenciales evocados cognitivos podría constituir un endofenotipo de la psicosis y, en otros trabajos, del trastorno bipolar. Para ambas hipótesis, debería cumplir los requisitos que propusieron Gershon & Goldin (1986) para la noción de endofenotipo para las enfermedades genéticas complejas:

- debe ser un marcador asociado a la enfermedad en la población
- deber ser heredable
- debe ser estado – independiente (presente también cuando la enfermedad no es activa)
- debe co-segregar la enfermedad en las familias afectadas.

En nuestro trabajo, el objetivo de medir las alteraciones de la onda P300 en bipolares eutímicos era comprobar si el subgrupo con historia de síntomas psicóticos (BP+) tenía alteraciones específicas respecto al subgrupo que no (BP-), de forma que se cumpliera uno de los citados requisitos: los síntomas psicóticos ya no están activos, pero el marcador endofenotípico está presente. Los resultados no confirmaron esta hipótesis. De los 22 pacientes bipolares valorables, 14 tenían historia de síntomas psicóticos y 8 no, y no se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos ni en latencia ni en amplitud. Más aún, tampoco se

encontraron diferencias entre los 22 pacientes y los valores de referencia de una población control análoga.

Estos resultados pueden deberse al relativamente reducido tamaño de la muestra, pero parecen indicar que las alteraciones de la onda P300 pueden acompañar a las fases sintomáticas de las enfermedades psiquiátricas graves, tanto en la esquizofrenia como en el trastorno bipolar (Vilela et al, 1998), y a las fases posteriores de remisión parcial. Si se restringen los criterios de eutimia o remisión total, las alteraciones neurofisiológicas se reducen hasta hacerse equivalentes a la normalidad estadística.

Definitivamente, la búsqueda de marcadores subclínicos de vulnerabilidad de las enfermedades mentales es un camino arduo. Muchas de las prometedoras propuestas de endofenotipo (alteración de la P300 y de los ritmos circadianos, respuesta a la privación de sueño, respuesta a sustancias estimulantes o depresoras, anormalidades en la neuroimagen...) son finalmente desechadas por ser hallazgos casuales, o estado – dependientes, o meros cambios compensatorios a la fisiopatología *real* de la enfermedad (Lenox et al, 2002). En otras ocasiones los hallazgos responden a las condiciones ambientales diferenciales que tienen los pacientes y familiares respecto a la población general (p.ej. hábitos diarios, dieta, toma de medicación...) u obedecen a falta de motivación o desinterés en la realización del test.

Por todo ello, no resulta fácil identificar estos marcadores de vulnerabilidad. Nuestros resultados sobre la P300 como posible endofenotipo de la psicosis juegan *en contra* de su candidatura, aunque no dan por zanjado el debate. Sin duda alguna es preciso seguir

indagando en esta línea de análisis genético, con el propósito de complementar los tradicionales estudios de *linkage*.

### 6. Limitaciones del estudio

Ya se han señalado algunas limitaciones del presente estudio, pero a continuación las enumeramos:

1. la delimitación de los grupos (BP+ y BP-) se realizó en base a la historia clínica y a una entrevista clínica retrospectiva, con especial énfasis y exhaustividad en la detección de historia de síntomas psicóticos. Ello concede un amplio margen de error dado que la historia clínica puede ser incompleta o poco precisa, el paciente puede haber olvidado la sintomatología desarrollada o puede evocarla impropriamente, dando lugar a equívoco. El límite entre delirio megalomaniaco y la sensación de omnipotencia propia de la manía constituyó, concretamente, una fuente de confusión. Algunos pacientes refirieron haberse sentido “como si fueran Dios” y otros “con la convicción de ser Dios”, ilustrando que los matices son vitales para la descripción psicopatológica. La ideación delirante paranoide pudo confundirse, en ocasiones, con la irritabilidad maniaca (“creía que había un complot para acabar conmigo” frente a “pensaba que todos estaban en mi contra...”). Pese a los esfuerzos de los entrevistadores (todos ellos profesionales en formación en Psiquiatría), resulta inevitable pensar en la posibilidad de errores diagnósticos retrospectivos (infra o sobreestimar el recuerdo de sintomatología psicótica durante las descompensaciones).

2. El diseño del estudio exigía haber tenido 3 ó más recaídas afectivas SIN síntomas psicóticos para pertenecer al grupo BP-. Existe la posibilidad de que un paciente desarrolle síntomas psicóticos en su cuarta o quinta descompensación, lo que le haría cambiar de grupo. He aquí, por tanto, otra posibilidad de error diagnóstico, evidentemente sólo subsanable si llegara a

realizarse un estudio prospectivo (para asegurar la precisión diagnóstica) y durante toda su vida (para asegurar la pertenencia inequívoca al grupo BP+ o BP-).

3. Los investigadores no fueron ciegos a la clasificación de los pacientes en los grupos BP+ y BP-. Sin embargo, la realización de las pruebas de atención sostenida y funciones ejecutivas, al ser computarizadas, apenas requieren la participación del entrevistador. Los investigadores encargados de la prueba P300 sí fueron ciegos al diagnóstico, por lo que la única fuente de sesgo radica en el test de Happé de ToM.

4. El instrumento de ToM de Happé tiene unas deficiencias que ya han sido referidas (baja sensibilidad, alta dependencia de la función lingüística, no validación en español...). Algunos autores (Sarfati et al, 1999), sin embargo, encontraron similares resultados de ToM utilizando distintos tests y modalidades de respuesta (ej. verbal versus visual), restándole importancia a las características propias del test.

5. Pese a existir criterios relativamente estrictos de eutimia (Hamilton < 8; Young < 8), cabe la posibilidad de cierta sintomatología subsindrómica, difícil de controlar. Algunos pacientes, sin presentar clínica depresiva, referían subjetivamente una lentitud cognitiva que pudiera interferir en las pruebas, y otros, también aparentemente eutímicos, referían dificultad para concentrarse.

6. Los resultados en las pruebas de ToM, atención, función ejecutiva y P300 pueden estar alterados por la presencia de medicación. En la discusión se ha tratado de controlar este factor de confusión, pero indudablemente constituye una limitación. El acceso a pacientes similares sin medicación actual resulta del todo imposible. Por otro lado, se controló el tipo y el número

de psicofármacos administrados, sin especificar la dosis. Otro factor de confusión inherente a toda prueba neuropsicológica es la motivación en la participación de la tarea. Algunos autores han llegado a cuestionar la validez de los constructos neuropsicológicos debido a ello.

7. No se registró el tipo de sintomatología psicótica (congruente o incongruente con el estado de ánimo), lo cual podría haber añadido una información adicional, con la hipótesis de un mayor déficit cognitivo en el segundo grupo.



## 7. Implicaciones conceptuales de esta tesis

La principal implicación conceptual del presente trabajo consiste en considerar el *estado psicótico* como una posibilidad potencial de todo cerebro, *cuando es sometido a una determinada condición extrema* (y no un “destino” de aquellos sujetos con marcadores específicos de vulnerabilidad)<sup>‡‡</sup>. Al pensar en los síntomas psicóticos *como respuesta*, tropezamos aquí con la controvertida diferenciación entre delirio primario y secundario. Jaspers (1913) remarcó la “incomprensibilidad absoluta” de los delirios primarios (ej. en la esquizofrenia), frente a los delirios de la manía, la depresión o la paranoia, pero sin embargo la experiencia clínica diaria y los recientes trabajos fenomenológicos (Peralta 1999) demuestran que las alucinaciones y delirios “esquizofrénicos” no son patognomónicos en absoluto, sino más bien indiferenciables de aquellos fenómenos psicóticos surgidos de otras entidades patológicas.

Más allá de los delirios de persecución y de las alucinaciones auditivas, existen otros elementos de la esquizofrenia mucho más específicos (aunque más difíciles de aprehender): el vivenciar “esquizofrénico”, el extrañamiento, la dificultad para establecer asociaciones conceptuales, la soledad autista... (por nombrar conceptos clásicos de Bleuler o Konrad). En cuanto al delirio y las alucinaciones, en concreto, es posible que no sean primarios en ningún caso, y que hayamos heredado de Jaspers un error y lo hayamos “sepultado por capas y capas de consideraciones diagnósticas” (Cutting, 2001).

De esta forma, en el trastorno bipolar, muchos pacientes, sometidos a la tormenta de neurotransmisores que supone una manía o una depresión aguda,

desarrollan delirios y alucinaciones, como podrían hacerlo los pacientes en estado confusional, demenciados o intoxicados. La descarga o deplección aminérgica de las descompensaciones afectivas actuarían, de hecho, como fenómenos de “autointoxicación”, análogos a la ingesta masiva de cocaína o ketamina.

En condiciones normales, el cerebro social humano establece un “orden” en su entorno a través de la afectivización. Esto es, algunas personas son catalogadas, a través de la interacción repetida, de “afines, confiables, familiares...”, mientras que determinados elementos de otras personas (gestos, actitudes, palabras...) nos animan a la “desconfianza, inquietud, alarma...”. El registro de interacciones pasadas actúa de “catalogador” de las interacciones presentes, según el modelo del *marcador somático* de Antonio Damasio (1995). En ocasiones puede surgir un súbito *paranoidismo adaptativo*, que nos libra de situaciones comprometidas, y en otras se activa una intuitiva confianza que impulsa a la interacción social. Esta continua, automática e inconsciente “catalogación” de las interacciones sociales es fundamentalmente de tipo emocional, y requiere el buen funcionamiento de las estructuras cerebrales encargadas de las emociones. Cuando aparecen cambios externos en nuestro entorno, y aparecen estímulos sociales que carecen de precedente mnésico (ante los cuales no hay recuerdo de su “benignidad” o “malignidad”), surge el paranoidismo, la prevención y la suspicacia (ver, por ejemplo, las reacciones paranoides de los inmigrantes o de aquellos incluidos en la “pseudocomunidad paranoide” de Cameron). Si esos cambios no aparecen en el entorno sino en la experiencia interna (p.ej. cambios perceptivos, emociones extremas injustificadas, cambios en la orientación espacio - tiempo...), el sujeto activará igualmente el paranoidismo referido, si cabe de manera más

---

<sup>‡‡</sup> Es preciso aclarar que el contenido de este capítulo de la tesis es de naturaleza especulativa y no todas las afirmaciones se sustentan en las pruebas empíricas de la investigación. Pretenden constituir un complemento teórico encaminado a abrir interrogantes y nuevas líneas de trabajo.

acusada, dado que parece encontrarse en una nueva realidad. En ese caso se aparece una percepción distorsionada de la realidad –la *experiencia anómala*–, frente a la cual el sujeto afectiviza todo en grado extremo y, al no encontrar referentes pasados de la situación actual, dispara *programas emocionales extremos aberrantes*. El correlato clínico de ello es la ansiedad extrema y la emoción inclasificable de persecución. El siguiente paso es la racionalización pragmática de esta emoción extrema<sup>§§</sup>, que culmina en la cristalización del delirio.

El ser humano no es consciente de los complejos mecanismos automáticos que articulan su experiencia. Por tanto, cuando éstos fallan no acude al médico con la queja de que “algo en la conciencia de la realidad no funciona”, sino que atribuye al exterior el problema (utiliza el estilo atribucional externo de los delirantes). A partir de sentir, por ejemplo, la emoción extrema de miedo social e inseguridad, se “busca” en el exterior el causante, es decir, el perseguidor. Se reinterpreta la realidad buscando señales y pistas que den coherencia a esa experiencia intensa e íntima de miedo social, hasta que se encuentra una explicación racional (pragmática): el delirio. Esto explica la irrefutabilidad del delirio y su correspondiente anosognosia.

Este modelo cognitivo del delirio se basa en 2 supuestos:

---

<sup>§§</sup> Gerrans, (2001<sup>§§</sup>), en su estudio de los modelos de formación de creencias racionales, diferencia el tipo de racionalidad *propositiva* (basada en inferencias probabilísticas de la realidad, sometida a una continua confirmación o disconfirmación) de la racionalidad *pragmática*, que está al servicio de explicar y ser coherente con una premisa básica. Esto explica la racionalidad de los paranoicos, minuciosa y perfecta salvo en el hecho de que no tienen razón.

1. la experiencia humana normal requiere el funcionamiento de un sofisticado mecanismo cerebral -automático e inconsciente- de cognición social.

2. el delirio es la respuesta a la experiencia anómala que produce el daño de dichos mecanismos cerebrales.

El pilar básico de la cognición social es la ToM. Si se dañan los circuitos implicados en ella (amígdala – cortex somatosensorial derecho – ínsula – cortex prefrontal ventromedial), aparece como respuesta automática la ideación delirante (por ejemplo, un paciente con un cuadro maniaco agudo que desarrolla ideas de persecución). Si esos circuitos vuelven a funcionar correctamente (p.ej. el cuadro maniaco remite totalmente), el paciente dejará de delirar –de hecho los pacientes bipolares critican sus delirios pasados- y su ToM se recuperará totalmente, igual que si no hubiera sufrido un síntoma psicótico. De ahí que el grupo bipolar CON historia de s.p. (BP+) tenga una ToM similar al grupo bipolar SIN (BP-).

Para finalizar, admitir una insuficiencia. Este modelo conceptual se ciñe bien a los delirios paranoides, pero no tanto a los delirios megalomaniacos o bizarros. Tampoco explica la aparición de alucinaciones. Ambos fenómenos permanecen como dianas de futuras aproximaciones investigadoras.

## 8. Futuras direcciones de investigación

### 7.1. Elaboración de un test avanzado de cognición social

Tras llevar a cabo esta investigación sobre la ToM, y constatar las deficiencias del instrumento, proponemos las características que tendría que tener un nuevo test de ToM:

1. se fundamentaría en el reconocimiento de emociones, ideas e intenciones de otros sujetos (hombres y mujeres de distintas edades).
2. el participante debería seleccionar en algunos ejercicios la opción correcta de entre varias (para reducir la variabilidad de respuestas) y, en otros, proponer la opción que cree más aproximada (para reducir el número de respuestas “por eliminación”).
3. los participantes deberían inferir el resultado (la ToM) a partir de:
  - la mirada, expresión facial y actitud corporal, por medio de fotografías;
  - la comunicación no verbal en movimiento, por medio de grabaciones visuales de situaciones conversacionales (sin contenido lingüístico)
  - la comunicación pragmática compleja de la conversación, por medio de grabaciones de situaciones conversacionales (con contenido lingüístico). Se incluirían metáforas, símiles, ironías, insinuaciones, etc.
  - La comprensión de interacciones sociales, por medio de viñetas de situaciones (a la manera del test de Happé).

4. Pretendería medir la ToM de la población general, partiendo de la hipótesis de una distribución *gaussiana*. Establecería la existencia de “superdotados mentalizadores” y “deficientes mentalizadores”, según las puntuaciones obtenidas.
5. Podría aplicarse con facilidad a población psiquiátrica.
6. Los resultados serían relativamente independientes de la cognición general.

La elaboración, puesta a prueba y validación de este hipotético instrumento avanzado de cognición social constituiría, a nuestro juicio, un decisivo paso adelante en la investigación de los trastornos mentales y en una definición más precisa de los rasgos de personalidad.

### **7.2. Determinación integral de la cognición social en pacientes bipolares y esquizofrénicos.**

El problema fundamental de los pacientes con enfermedad mental grave es su falta de integración en la sociedad. Para ello es preciso desarrollar una red integral de intervención en la que destaquen los recursos de rehabilitación y, de manera paralela, avanzar en el conocimiento de la etiopatogenia y fisiopatología de las enfermedades, para finalmente delimitar con precisión su fenotipo. El nexo entre el daño neurobiológico, y la consecuente producción de síntomas, y la desadaptación social puede radicar en las dificultades de cognición social. Un avance sólido en el conocimiento de este déficit del *cerebro social* de los pacientes puede explicar mejor los desajustes psicosociales y modificar las estrategias de rehabilitación, actualmente más enfocadas a la terapia de conducta o a la rehabilitación cognitiva general.

### **7.3. Neuroimagen funcional de la ToM en pacientes bipolares psicóticos.**

A partir de nuestros datos, que avalan que el déficit de ToM constituye un marcador de estado psicótico, podrían diseñarse estudios para localizar las estructuras cerebrales activadas específicamente cuando el sujeto trata de utilizar su ToM intacta (ej. voluntarios sanos, bipolares eutímicos...) o dañada (bipolares descompensados con síntomas psicóticos activos). Nuestro trabajo señala a los bipolares eutímicos como una muestra privilegiada para estudiar el desarrollo de síntomas psicóticos, dado que son sujetos con alta probabilidad de desarrollarlos, posibilitando medidas pre / durante / post. Ello aportaría información sobre el estado psicótico transitorio, asociado a las descompensaciones afectivas.

## **Conclusiones**



## **CONCLUSIONES**

- 1. No existen diferencias en el rendimiento de ToM entre pacientes bipolares eutímicos CON (BP+) y SIN (BP-) historia de síntomas psicóticos. Por lo tanto, el déficit de ToM (medido con el instrumento de Happé) no constituye un marcador – rasgo de vulnerabilidad a la psicosis, en el contexto del trastorno bipolar.**
- 2. Los pacientes bipolares eutímicos (CON y SIN historia de síntomas psicóticos) presentan un déficit de ToM frente a la población general.**
- 3. Las diferencias encontradas en ToM entre bipolares y controles son atribuibles, en parte, a las diferencias encontradas en atención sostenida, que constituye un determinante factor de confusión.**
- 4. No existe un perfil clínico ni cognitivo que identifique el subgrupo de bipolares CON historia de síntomas psicóticos. No existen diferencias entre el grupo BP+ y BP- en atención ni en funciones ejecutivas.**
- 5. Los pacientes bipolares eutímicos (CON y SIN historia de síntomas psicóticos) presentan un déficit de atención sostenida y funciones ejecutivas frente a la población general.**
- 6. La mayoría de los bipolares eutímicos estudiados no presentan alteraciones significativas en la amplitud y latencia de la onda P300.**

## **Bibliografía**

- Abrams R and Taylor MA. Importance of schizophrenic symptoms in the diagnosis of mania. *Am J Psychiatry* 1983;138: 658-661
- Abrams R, Taylor MA. Catatonia: a prospective clinical study. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 579-581
- Abu-Akel A, Abushua'leh K. 'Theory of mind' in violent and nonviolent patients with paranoid schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004 Jul 1;69(1):45-53.
- Abu-Akel, A and Bailey, AL. The possibility of different forms of theory of mind. *Psychological Medicine*, 2000; 30:735–738
- Abu-Akel, A. Impaired theory of mind in schizophrenia. *Pragmatics and Cognition*, 1999; 7:247–282.
- Adachi T, Koeda T, Hirabayashi S, Maeoka Y, Shiota M, Charles Wright E. and Wada A. The metaphor and sarcasm scenario test: a new instrument to help differentiate high functioning pervasive developmental disorder from attention deficit/hyperactivity disorder. *Brain and Development*, Volume 26, Issue 5, August 2004, Pages 301-306
- Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML et al. Gender, temperament and clinical picture of dysphoric mixed mania: findings in a French National Study. *J Affect Disord* 1998; 50: 175 - 186
- Akiskal HS, Puzantian VR. Psychotic forms of depression and mania. *Psychiatr Clin North Am* 1979; 2: 419-439.
- Akiskal HS. Characterologic manifestations of affective disorders: Toward a new conceptualization. *Integrative Psychiatry* 1984; 2, 83-88
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed 3. Washington DC: American Psychiatric Press 1994
- Andreasen NC. Methods for assessing positive and negative symptoms. In: NC Andreasen (Ed), *Modern problems of pharmacopsychiatry: Positive and negative symptoms and syndromes* (vol 24, 73-88). Basel: Karger, 1990
- Andreasen N. Thought, language and communication disorders: Diagnostic significance. *Arch. Gen. Psychiatry* 1979; 36, 1325–1330.
- Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord* 1998; 50: 143-151.
- Aronson TA, Shukla S, Gujavarty K, Hoff A, DiBuono M, Khan E. Relapse in delusional depression: A retrospective study of the course of treatment. *Comprehensive Psychiatry*, 1988, 29, 12 - 21

- Baldwin RC. Delusional and non-delusional depression in late life: Evidence for distinct subtypes. *Br J Psychiatr*, 1988; 152: 39-44
- Ballenger JC, Reus VI, Post RM. The atypical clinical pictures of adolescent mania. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 602-606
- Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs*. 2004;18(1):37-48.
- Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2001 Feb;42(2):241-51.
- Baron-Cohen, Golan *Mind Reading: A Systematic Guide to Emotions*. Wheelwright, & Hill, 2004
- Baron-Cohen, S., Ring, H. A model of the mindreading system: neuropsychological and neurobiological perspectives. In Mitchell, P. and Lewis, C. *Origins of an understanding of mind*. Hillsdale, NJ: Erlbaum, 1994
- Baron-Cohen, S., Ring, H. A., Wheelwright, S. Bulimore, E. T., Brammer, M. J., Simmons, A. and Williams, S. C. R. Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *European Journal of Neuroscience*, 1999; 11, 1891-8
- Baron-Cohen, S., Ring, H., Moriarty, J., Schmidt, C., Costa, D. and Ell, P. Recognition of mental state words: a functional neuroimaging study of normal adults and a clinical study of children with autism. *British Journal of Psychiatry*, 1994; 165, 640-9.
- Baron-Cohen, S., Tager-Flusberg, H. and Cohen, D. J. (ed.). *Understanding Other Minds: perspectives from developmental cognitive neuroscience*. (2<sup>nd</sup> edition) Oxford: Oxford University Press, 2000.
- Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord*. 2001 Jun;3(3):106-50; discussion 151-3.
- Begleiter, H. and Porgesz, B.,. The P300 component of the event-related brain potential in psychiatric patients. In: Cracco, R. and
- Bobes J, González MP, Sáiz PA, Bousoño M, Iglesias C, Bascarán MT et al. La MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview): una familia de entrevistas de ayuda diagnóstica en Psiquiatría y Atención Primaria. En: Gutiérrez M, Ezcurra J, González A, Pichot P, editores. *Psiquiatría y otras especialidades médicas*. Madrid: Grupo Aula Médica; 1998; 401-19.
- Bodis-Wollender, I. Editors, 1986. Liss A.R. *Evoked Potentials*, New York, 1986; pp. 529–535.

- Beigel A, Murphy DL. Assessing clinical characteristics of the manic state. *Am J Psychiatry* 1971; 128: 688 - 694
- Bentall RP, Kinderman P, Kaney S. The self, attributional processes and abnormal beliefs: towards a model of persecutory delusions. *Behav Res Ther.* 1994 Mar;32(3):331-41.
- Bertelsen A, Gottesman II. Schizoaffective psychoses: genetical clues to classification. *Am J Med Genetics* 1995; 60: 7-11
- Birgit A. Völlm, Alexander N.W. Taylor, Paul Richardson, Rhiannon Corcoran, John Stirling, Shane McKie, John F.W. Deakin and Rebecca Elliott . Neuronal correlates of theory of mind and empathy: A functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *NeuroImage*, Volume 29, Issue 1, 1 January 2006, Pages 90-98
- Black DW, Nasrallah A. Hallucinations and delusions in 1715 patients with unipolar and bipolar affective disorders. *Psychopathology* 1989; 22: 28-34
- Blacker D, Tsuang MT. Contested boundaries of bipolar disorder and the limits of categorical diagnosis in psychiatry. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1473-1483
- Blair et al., 1996 J. Blair, C. Sellars, I. Strickland, F. Clark, A. Williams, M. Smith and L. Jones, Theory of mind in the psychopath, *J. Forensic Psychiatry* 7; 1996; 15–25.
- Blanco Fernández, L.; Herrán L. Barrasa J. Sierra Biddle D. Vázquez-Barquero J.L. Estudio de la P300 en el trastorno de angustia. *INTERPSIQUIS*. 2003;
- Bleuler Eugen: "*Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien*", *Traité d'Aschaffenburg*, 1911. Traducción española: *Demencia precoz o el grupo de las esquizofrenias*. Buenos Aires: Hormé, 1993
- Bora E, Vahip S, Gonul AS, Akdeniz F, Alkan M, Ogut M, Eryavuz A. Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2005 Aug;112(2):110-6.
- Breiter, H.C., Etcoff, N.L., Whalem, P.J., Kennedy, W.A., Rauch, S.L., Buckner, R.L., Strauss, M.M., Hyman, S.E., and Rosen, B.R. Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron*, 1996; 17, 875-87
- Brockington IF, Hillier VF, Francis AF, Helzer JE, Wainwright S. Definitions of mania: concordance and predictions of outcome. *Am J Psychiatr* 1983; 140: 435-439
- Brothers, L. The social brain: A project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain. *Concepts in Neuroscience*, 1990; 1, 27-51
- Brown, R., Hobson, R.P., Lee, A., Stevenson, J. Are there "autistic-like" features in congenitally blind children? *J. Child. Psychol. Psychiatry* 1997 Sep, 38:6, 693-703

- Bruder, G.E., Towey, J.P., Stewart, J.W., Friedman, D., Tenke, C. and Quitkin, F.M. Event-related potentials in depression: Influence of task, stimulus hemifield and clinical features on P3 latency. *Biol Psychiatry* 1991; 30, pp. 233–246
- Brune M. "Theory of mind" in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophr Bull.* 2005 Jan;31(1):21-42..
- Brüne, M. Theory of mind and the role of IQ in chronic disorganized schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2003; 60:57–64
- Brunet, E, Sarfati, Y, Hardy-Baylé, M, Decety, J. Abnormalities of brain function during a nonverbal theory of mind task in schizophrenia. *Neuropsychologia* 2003; 41:1574–1582
- Byrne, R. W. and Whiten, A. (Eds). *Machiavellian Intelligence: Social expertise and the evolution of intellect in monkeys, apes and humans*. Oxford, England: Clarendon Press, 1988.
- Cannon M, Jones P, Gilvarry C, Rifkin L, McKenzie K, Foerster A, Murray RM. Premorbid social functioning in schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1544-1550
- Carlson GA, Bromet EJ, Sievers S. Phenomenology and outcome of subjects with early- and adult-onset psychotic mania. *Am J Psychiatry* 2000; 157; 213-219
- Carlson GA, Goodwin FK. The stages of mania: A longitudinal analysis of the manic episode. *Arch Gen Psychiatry*, 1973; 28: 221-228
- Carlson, S., Moses, L. J. and Hix, H.R. The role of inhibitory processes in young children's difficulties with deception and false belief. *Child Development*, 1998; 69: 672-91
- Cassidy F, Forest K, Murry E, Carroll BJ. A factor analysis of the signs and symptoms of mania. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 27-32
- Clark DC, Clayton PJ, Andreasen NC, Lewis C, Fawcett J, Scheftner WA. Intellectual functioning and abstraction ability in major affective disorders. *Compr Psychiatry*. 1985 Jul-Aug;26(4):313-25.
- Cloninger R, Bayon C, Svrakic D. Measurement of temperament and character in mood disorders: a model of fundamental states as personality types. *Journal of affective disorders* 51 (1998) 21-32
- Cohen SM, Alen MG, Pollin W y Hrubec Z. Relationship of schizo-affective psychosis to manic depressive psychosis and schizophrenia: findings in 15.909 veterans pairs. *Arch Gen Psychiatry*, 1972, 26: 539-546
- Colom F; Vieta E; Martínez-Arán A; Garcia-Garcia M; Reinares M; Torrent C; Goikolea JM; Banús S; Salamero M Spanish version of a scale for the assessment of mania:

- validity and reliability of the Young Mania Rating Scale Med Clin (Barc). 2002; 119(10):366-71
- Corcoran R. Theory of mind and schizophrenia. In: Corrigan P. & Penn D. Social cognition and schizophrenia. APA, Washington, 2001.
- Corcoran, R and Frith, CD. Autobiographical memory and theory of mind: Evidence of a relationship in schizophrenia. *Psychological Medicine* 2003; 33:897–905
- Corcoran, R, Cahill, C, Frith, CD. The appreciation of visual jokes in people with schizophrenia. A study of ‘mentalizing’ ability. *Schizophrenia Research* 1997; 24:319–327
- Corcoran, R, Mercer, G, Frith, CD. Schizophrenia, symptomatology and social inference: Investigating ‘theory of mind’ in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1995; 17:5–13
- Corcoran, R. Theory of Mind in other clinical conditions: is a selective ‘theory of mind’ deficit exclusive to autism?. In Baron-Cohen, S., Tager-Flusberg, H., and Cohen, D.J. *Understanding Other Minds. Perspectives from Developmental Cognitive Neuroscience*. (2<sup>nd</sup> ed.) Oxford: Oxford University Press, 2000.
- Coryell W, Endicott J, Keller. Outcome of patients with chronic affective disorder: a five-year follow-up. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1627-1633
- Coryell W, Lavori P, Endicott J, Keller M, VanErdewegh M. Outcome in schizoaffective, psychotic and non-psychotic depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1984; 41: 787-791
- Coryell W, Norten SG. Mania during adolescence: the pathoplastic significance of age. *J Nerv Ment Dis*, 1980, 168: 611 - 613
- Coryell W, Pfohl B, Zimmerman M. The clinical and neuroendocrine features of psychotic depression. *J Nerv Ment Dis*, 1984; 172: 521-528
- Coryell W, Leon AC, Turvey C, Akiskal H, Mueller T, Endicott J. The significance of psychotic features in manic episodes: a report from the NIMH collaborative study. *J Affect Dis* 2001; 67: 79-88
- Coryell W, Séller M, Lavori P, Endicott J. Affective síndromes, psychotic features and prognosis, II: Mania. *Arch Gen Psychiatry*, July 1990; 47: 658-662
- Coryell W, Tsuang MT. Major depresión with mood-congruent or mood-incongruent psychotic features: outcome after 40 years. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 479 - 482
- Crow T, The failure of the binary concept and the psychosis gene. In: A. Kerr and H. McClelland, Editors, *Concepts of Mental Disorder: A Continuing Debate*, Gaskell, London, 1991.

- Cutting J. Delirios primarios y secundarios. En: Vallejo J. Sánchez Planell L. Actualización en delirios. Ed Aula Medica, Madrid, 2001
- Daban C, Amado I, Bayle F, Gut A, Willard D, Bourdel MC, Loo H, Olie JP, Millet B, Krebs MO, Poirier MF. Correlation between clinical syndromes and neuropsychological tasks in unmedicated patients with recent onset schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2002 Dec 15;113(1-2):83-92.
- Damasio A. El error de Descartes. Ed. Critica, Madrid, 2006.
- Davies, M and Stone, T. *Mental Simulations: Evaluations and Applications* Oxford, U.K. Blackwell, 1995.
- Davies, M and Stone, T. *Mental Simulations: Evaluations and Applications* Oxford, U.K. Blackwell, 1995.
- De Leon J, González-Pinto A, Mosquera F, Gutiérrez M, De Heredia JLP, Escurra J. Psicosis and bipolar disorder. New Research Abstracts of the American Psychiatric Association Annual Meeting, Chicago, IL, May 2000 (abstr 431)
- Del Río Vega JM. Psicosis esquizoafectivas. En: Chinchilla A (ed). Las esquizofrenias. Barcelona: Masson 1996, 215-232
- Dell Osso L, Akiskal HS, Freer P et al. Psychotic and nonpsychotic bipolar mixed states: comparisons with manic and shizoffective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993; 243: 75 - 81
- Dennett, D.C. Styles of mental representation. *Proceedings of the Aristotelian Society New Series*, 1982; 83: 213-26
- Dennett, DC. *Brainstorm: Philosophical Essays on Mind and Psychology* Cambridge, MA MIT Press, 1978.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision.. *American Psychiatric Association, 2000.*
- Dion GL, Tohen M, Anthony WA, Waternaux CS. Symptoms and functioning of patients with bipolar disorder six months after six months after hospitalization. *Hosp Community Psychiatry.* 1988 Jun;39(6):652-7.
- Disolver SC, Chen YW, Swann AC et al. Suicidality, panic disorder and psychosis in bipolar depression, depressive mania and pure mania. *Psychiatry Res*, 1997; 73: 47 - 56
- Doody, GA, Götz, M, Johnstone, EC, Frith, CD, Owens, DG. Theory of mind and psychoses. *Psychological Medicine* 1998; 28: pp. 397-405
- Double DB. The factor structure of manic rating scales. *J Affect Disord* 1990; 18: 113-118



- Drury, VM, Robinson, EJ, Birchwood, M. 'Theory of mind' skills during an acute episode of psychosis and following recovery. *Psychological Medicine* 1998; 28:1101–1112
- Dunayevich E, Keck P. Prevalence and description of psychotic features in bipolar mania. *Current Psychiatry Reports* 2000, 2: 286-290
- Duncan, C.C. Event-related brain potentials: A window on information processes in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988; 14, pp. 199–203
- Ekman, P. Basic emotions. In Tim Dalgleish and Mick J. Power (Ed.), *Handbook of Cognition & Emotion* (pp. 301–320). New York: John Wiley, 1999.
- Endicott J, Spitzer RL. A diagnostic interview: the schedule for affective disorders and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1978 Jul;35(7):837-44.
- Farrant A, Morris RG, Russell T, Elwes R, Akanuma N, Alarcon G, Koutroumanidis M. Social cognition in frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2005 Nov;7(3):506-16.
- Faux, S., McCarley, R.W., Nestor, P.G., Shenton, M.E., Pollak, S.D., Penhune, V. *et al.*. P300 topographic asymmetries are present in unmedicated schizophrenics. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 88, pp. 32–41
- Faux, S.F., Shenton, M.E., McCarley, R.W., Nestor, P., Marcy, B. and Ludwig, A.. Preservation of P300 event-related potential topographic asymmetries in schizophrenia with use of either linked-ears or nose reference sites. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 75, pp. 378–391.
- Fennig S, Bromet EJ, Karant MT et al. Mood-congruent versus mood-incongruent psychotic symptoms in first admission patients with affective disorders. *J Affect Disord* 1996; 37: 23-29
- Ferrando L, Bobes J, Gibert J, Lecrubier Y. Mini International Neuropsychiatric Interview. En: Bobes J, Bousoño M, González MP, editores. *Manejo de los trastornos mentales y del comportamiento en Atención Primaria*. 2ª ed. Oviedo: Gofer; 1997.
- Flavell, J.H. and Miller, P.H. Social Cognition. In Kuhn, P.K., & Siegler, R.S. (eds). *Handbook of Child psychology, Vol 2: Cognition, Perception and Language*. New York. Wiley. (5<sup>th</sup> edition), 1998.
- Flavell, J.H., Miller, P.H., and Miller S.A. Cognitive Development. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall. 3<sup>rd</sup> ed, 1993.
- Fletcher, P., Happé, F., Frith, U., Baker, S. C., Dolan, D. J., Frackowiak, R. S. J. and Frith, C. D. Other minds in the brain: a functional imaging study of 'theory of mind' in story comprehension. *Cognition*, 1995; 57, 109-28

- Fleming K. and Green M.F. Backward masking performance during and after manic episodes. *J. Abnorm. Psychol.* 1995; 104, 63–68
- Flint AJ, Rifat SL. Two years outcome of psychotic depression in late life. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 178 - 183
- Fodor, Jerry A. *Modularity of Mind: An Essay on Faculty Psychology*. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1983.
- Fonagy P. Attachment and theory of mind: Overlapping constructs? *Association for Child Psychology and Psychiatry Occasional Papers*, 1997; 14, 31-40.
- Fonagy P. Bateman A. Mentalization based treatment of borderline personality disorder *Journal of Personality Disorders*, 2004; 18(1), 36-51.
- Fonagy P. The understanding of mental states, mother-infant interaction and the development of the self. *Les Cahiers Psychiatriques*, 1999; 26, 37-50
- Ford JM, Mathalon DH, Marsh L, Faustman WO, Harris D, Hoff AL, Beal M, Pfefferbaum A. P300 amplitude is related to clinical state in severely and moderately ill patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999 Jul 1;46(1):94-101.
- Ford, J.M., White, P.M., Csernansky, J.G., Faustman, W.O., Roth, W.T. and Pfefferbaum, A. ERPs in schizophrenia: Effects of antipsychotic medication. *Biol Psychiatry* 1994; 36, pp. 153–170.
- Frith U. and Frith C.D. Development and neurophysiology of mentalizing *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 2003; Volume 358, Number 1431 / March 29.
- Frith, C. D. *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Lawrence Erlbaum Associates, Hove, 1992.
- Frith, CD and Corcoran, R. Exploring ‘theory of mind’ in people with schizophrenia. *Psychological Medicine* 1996; 26:521–530
- Frith, CD and Corcoran, R. Exploring ‘theory of mind’ in people with schizophrenia. *Psychological Medicine* 1996; 26:521–530
- Gallese, 2003 V. Gallese, The roots of empathy: the shared manifold hypothesis and the neural basis of intersubjectivity, *Psychopathology* 36, 2003; pp. 171–180
- Gallese, V and Goldman, A. Mirror neurons and the simulation theory of mind-reading. *Trends in Cognitive Sciences* 2:493–501, 1998
- Gangadhar, B.N., Ancy, J., Janakiramaiah, N. and Umapathy, C. P300 amplitude in non-bipolar, melancholic depression. *J Affect Disord* 1993; 28, pp. 57–60

- Gastó C, Vieta E, Guillamat R, Pérez de Heredia. Manía Psicótica. En: Actualización en psicosis. P.Pichot (ed).Aula Médica ed, Madrid, 2000
- Gayubo L, García A, Vírveda A, Portela M. La interacción social en esquizofrenia y trastornos generalizados del desarrollo: del autismo a la teoría de la mente. *Psiquiatr Biol* 2003; 10 (3): 99-108
- Gershon ES, Goldin LR. Clinical methods in psychiatric genetics. I. Robustness of genetic marker investigative strategies. *Acta Psychiatr Scand*. 1986 Aug;74(2):113-8.
- Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ, Dibble E, Leckman JF, Sceery W, Targum SD, Nurnberg JI, Goldin LR, Bunney WE. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 1157 - 1167
- Gillham RA, Williams N, Wiedmann KD, Butler E, Larkin JG, Brodie MJ. Cognitive function in adult epileptic patients established on anticonvulsant monotherapy. *Epilepsy Res*. 1990 Dec;7(3):219-25.
- Goel, Y, Grafman, J., Sadato, N. and Hallett, M. Modelling other minds. *Neuroreport*, 1995; 6, 1741-6
- Gold JM, Goldberg TE, Kleinman JE, Weinberg DR. The impact of symptomatic state and pharmacological treatment on cognitive functioning of patients with schizophrenic and mood disorders. In: Mohr E, Brouwers T. Ed: Handbook of clinical trials. Amsterdam: Sweets, 1991, 185-214
- Goldberg J. and Ernst C. The economic and social burden of bipolar disorder: a review. In: Maj, M., Akiskal A., Lopez-Ibor JJ and Sartorius N. Bipolar Disorder. John Wiley & sons ltd, West Sussex, 2002.
- Goldman, A. "In Defense of the Simulation Theory," *Mind and Language*, 1992; 7: 104-9
- González Pinto A. First episode in bipolar disorders: misdiagnosis and psychotic symptoms. *J Affect Disord* 1998; 50(1): 41 - 44
- Goodwin FK y Jamison KR. Manic depressive illness. New York: Oxford University Press 1990
- Greig TC, Bryson GJ, Bell MD Theory of mind performance in schizophrenia: diagnostic, symptom, and neuropsychological correlates. *J Nerv Ment Dis*. 2004 Jan; 192(1):12-8.
- Grossman LS, Harrow M, Fudala JL, Meltzer HY. The longitudinal course of schizoaffective disorders: A prospective follow up study. *J Nerv Ment Dis* 1984; 172 ; 140 - 149
- Gutiérrez Fraile M, Segarra Echevarria, González-Pinto Arrillaga A. Trastorno Esquizoafectivo. En: Roca Bennasar M (ed). Trastornos del Humor.Ed Médica Panamericana, Madrid, 1999.

- Hafner H, Van der Heiden W, Behrens S, Gattaz WF, Hambrecht M, Löffler W, Maurer K, Munk-Jorgensen P, Nowotny B, Riecher-Rossier A, Stein A. Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998; 24: 99-113
- Hamilton M. J A rating scale for depression. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23:56-62.
- Hansenne, M., Pitchot, W., Moreno, A.G., Torrecillas, J.G., Mirel, J. and Ansseau, M. Psychophysiological correlates of suicidal behavior in depression. *Neuropsychobiology* 1994; 30, pp. 1-3
- Hardy-Baylé, MC, Sarfati, Y, Passerieux, C. The cognitive basis of disorganization symptomatology in schizophrenia and its clinical correlates: Toward a pathogenetic approach to disorganization. *Schizophrenia Bulletin*, 2003; 29:459-471
- Harrington L, Langdon R, Siegert RJ, McClure J. Schizophrenia, theory of mind, and persecutory delusions. *Cognit Neuropsychiatry*. 2005 Mar; 10(2):87-104.
- Harris, P. From simulation to folk psychology: The case for development. *Mind and Language*, 1992; 7, 120-144
- Harrow M, Goldberg JF, Grossman LS, Meltzer HY. Outcome in manic disorders: A naturalistic follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*, 1990; 47: 665-671
- Hartman DE. Neuropsychological toxicology. Identification and assesment of human neurotoxic syndromes. 2 nd edition. New York: Plenum Press, 1995
- Harvey A. Optimizando la función cognitiva en pacientes esquizofrénicos, 1997. En: Cuesta M, Peralta V. Déficits cognitivos en la esquizofrenia.. Resolución de problemas en el manejo de la esquizofrenia. Edipharma, 2002
- Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test: manual. Odessa (FL): Neuropsychological Assesment Resources, 1981.
- Helms PM, Smith RE. Recurrent psychotic depression: Evidence of diagnostic stability. *J Affect Disord* 1983; 5: 51-54
- Herold, R, Tényi, T, Lenard, K, Trixler, M. Theory of mind deficit in people with schizophrenia during remission. *Psychological Medicine* 2002; 32:1125-1129
- Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, Dickey CC, Fischer IA, Mazzoni P, P, Kisler T, Arakaki H, Kwon JS, Anderson JE, Yurgelun-Todd D, Tohen M, McCarley RW. Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first-episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects. *Am J Psychiatry*. 1998 Oct;155(10):1384-91.

- Hirschfeld R. Schizoaffective disorder and psychotic mania. *Psychiatric Annals*, 1996 July, 26:7
- Hughes, C. Executive function in preschoolers: links with theory of mind and verbal ability. *British Journal of Developmental Psychology*, 1998; 16:233-53
- Humphrey N.K. The social function of intellect. In Bateson, P.P.G; Hinde R. A (eds). *Growing points in Ethology*. Cambridge: Cambridge University Press, 1976.
- Inoue Y, Tonooka Y, Yamada K, Kanba S. Deficiency of theory of mind in patients with remitted mood disorder. *J Affect Disord*. 2004 Nov 1; 82(3):403-9.
- Janssen, I, Krabbendam, L, Jolles, J, van Os, J. Alterations in theory of mind in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2003; 108:110–117
- Jaspers K. *Allgemeine Psychopathologie*. Springer Verlag, Berlin, 1913; Traducción: Jaspers K. *Psicopatología General*. México, Fondo de Cultura Económica, 1996
- Jeon YW, Polich J. Meta-analysis of P300 and schizophrenia: patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology*. 2003 Sep;40(5):684-701.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, Coryell W, Maser JD, Keller MB. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Dec;62(12):1322-30.
- Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry 9<sup>th</sup> edition Lippincott, 2003
- Keck PE: Stanley Foundation Bipolar Network, 1998. Unpublished data.
- Kelemen O, Erdelyi R, Pataki I, Benedek G, Janka Z, Keri S. Theory of mind and motion perception in schizophrenia. *Neuropsychology*. 2005 Jul; 19(4):494-500.
- Kendler KS, Gruenberg AM, Tsuang MT. A DSM-III family study of the nonschizophrenic psychotic disorders. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 1098-1105
- Kendler KS. Mood incongruent psychotic affective illness: a historical and empirical review. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 362-369
- Kerr N, Dunbar RI, Bentall RP. Theory of mind deficits in bipolar affective disorder. *J Affect Disord*. 2003 Feb; 73(3):253-9.
- Kisler T, Arakaki H, Kwon JS, Anderson JE, Yurgelun-Todd D, Tohen M, McCarley
- Krasa NR, Tolbert HA. Adolescent bipolar disorder: a nine year experience. *J Affect Disord*, 1994; 30: 175-184

- Langdon, R, Coltheart, M, Ward, PB, Catts, SV. Disturbed communication in schizophrenia: The role of poor pragmatics and poor mind-reading. *Psychological Medicine* 2002; 32:1273–1284
- Langdon, R, Coltheart, M, Ward, PB, Catts, SV. Mentalising, executive planning and disengagement in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry* 2001; 6:81–108
- Langdon, R, Michie, PT, Ward, PB, McConaghy, N, Catts, S, Coltheart, M. Defective self and/or other mentalising in schizophrenia: A cognitive neuropsychological approach. *Cognitive Neuropsychiatry* 1997; 2:167–193
- Lenox RH, Gould TD, Manji HK. Endophenotypes in bipolar disorder. *Am J Med Genet.* 2002 May 8;114(4):391-406.
- Leonhard K. Classification of endogenous psychosis and their differentiated etiology. Ed 2<sup>nd</sup>, New York: Springer-Verlag Wein, 1999
- Leslie A.M. *Pretending and believing*: issues in the theory of ToM Cognition, 50, 1994; 211-238
- Leslie, A. M. Pretence and Representation: the Origins of 'Theory of Mind'. *Psychological Review*, 1987; 94 (412- 426).
- Leslie, A. M. ToMM, ToBy, and Agency: Core architecture and domain specificity. In L.A. Hirschfeld and S.A. Gelman (Eds.), *Mapping the Mind: Domain specificity in cognition and culture*. New York: Cambridge University Press, 1994
- Leslie, A.M. Pretending and believing: Issues in the theory of ToMM. *Cognition*, 1994; 50, 211–238.
- Liu SK, Chiu CH, Chang CJ, Hwang TJ, Hwu HG, Chen WJ. Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 975 - 982
- Liu SK, Hwu HG, Chen WJ. Clinical symptom dimensions and deficits on the Continuous Performance Test in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 25: 211-219
- Lowe GR. The phenomenology of hallucinations as an aid to differential diagnosis. *Br J Psychiatry* 1973; 123: 621 – 633
- Llopis, B. «La psicosis única», *Archivos de Neurobiología*, 1954, 17 (1): 1-41 y (2): 141-63
- Lucy J. Robinson<sup>a</sup>, Jill M. Thompson<sup>a</sup>, Peter Gallagher<sup>a</sup>, Utpal Goswami<sup>b</sup>, Allan H. Y A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder *Journal of Affective Disorders* July 2006; Volume 93, Issues 1-3.
- Luria, A. R. Higher cortical functions in man. Nueva York: Basic Books, 1966

Maeda H, Morita K, Kawamura N, Nakazawa Y. Amplitude and area of the auditory P300 recorded with eyes open reflect remission of schizophrenia Biol Psychiatry. 1996 Apr 15; 39 (8):743-6.

Magbagbeola JA. A comparison of lorazepam and diazepam as oral premedicants for surgery under regional anaesthesia. Br J Anaesth. 1974 Jun;46(6):449-51.

Maj M. Clinical course and outcome of chizoaffective disorders: A three- year follow up study. Acta Psychiatr Scand 1985 ; 72 : 542-550

Maj MD. Lithium prophylaxis of bipolar disorder in ordinary clinical conditions: Patterns of long term outcome. En: Goldberg JF, Havrow M (eds): Bipolar Disorders: clinical course and outcome. London: American Psychiatric Press, 1999; 21-37

Marjoram D, Gardner C, Burns J, Miller P, Lawrie SM, Johnstone EC. Symptomatology and social inference: a theory of mind study of schizophrenia and

Marjoram D, Tansley H, Miller P, MacIntyre D, Owens DG, Johnstone EC, Lawrie S. A theory of mind investigation into the appreciation of visual jokes in schizophrenia. BMC Psychiatry. 2005 Feb 24; 5(1):12.

Martínez-Arán A, Goodwin GM, Vieta E. El mito de la ausencia de disfunciones cognitivas en el trastorno bipolar. En: Trastornos Bipolares. Avances clínicos y terapéuticos. Ed Panamericana, Madrid, 2001

Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Gasto C, Salamero M Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. Psychother Psychosom. 2000; 69(1):2-18.

Martinez-Aran A, E. Vieta, F. Colom, M. Reinares, A. Benabarre, C. Torrent, J.M. Goikolea, B. Corbella, J. Sánchez-Moreno, M. Salamero Neuropsychological Performance in Depressed and Euthymic Bipolar Patients *Neuropsychobiology* 2002; 46 (Suppl. 1):16-21 normal subjects. Am J Psychiatry 1998;155:1384-91.

Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Gasto C, Salamero M. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. Psychother Psychosom. 2000; 69(1):2-18.

Martínez-Arán, A. Deterioro cognitivo y trastorno bipolar. I Congreso Virtual de Psiquiatría 1 de Febrero - 15 de Marzo 2000 (citado 17 de Agosto 2006); Conferencia 31-CI-A.

Disponible en:

[http://www.psiquiatria.com/congreso/mesas/mesa31/conferencias/31\\_ci\\_a.htm](http://www.psiquiatria.com/congreso/mesas/mesa31/conferencias/31_ci_a.htm)

Mazza, M, De Risio, A, Tozzini, C, Roncone, R, Casacchia, M. Machiavellianism and theory of mind in people affected by schizophrenia. *Brain and Cognition* 2003; 51:262-269

- Mazza, M, DeRisio, A, Surian, L, Roncone, R, Casacchia, M. Selective impairments of theory of mind in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2001; 47:299–308.
- Mazziade M, Roy MA, Martínez M et al. Negative psychoticism and disorganized dimensions in patients with familial schizophrenia or bipolar disorder: continuity and discontinuity between the major psychosis. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1348 - 1363
- McCabe R, Leudar I, Antaki C. Do people with schizophrenia display theory of mind deficits in clinical interactions? *Psychol Med*. 2004 Apr; 34(3):401-12.
- McCarley RW, Faux SF, Shenton ME, Nestor PG, Adams J. Event-related potentials in schizophrenia: their biological and clinical correlates and a new model of schizophrenic pathophysiology. *Schizophr Res*. 1991 Mar-Apr;4(2):209-31.
- McCarley RW, Shenton ME, O'Donnell BF, Faux SF, Kikinis R, Nestor PG, Jolesz FA. Auditory P300 abnormalities and left posterior superior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1993 Mar;50(3):190-7.
- McGlashan TH. Adolescent versus adult onset of mania. *Am J Psychiatry*, 1988; 145: 221 - 223
- Meehl PE: Schizotaxia, schizotypy schizophrenia. *Am Psychol* 1962;17:827-838.
- Mehler, J and Dupoux, E. *What infants know: the new cognitive science of early development*. Oxford: Blackwell, 1994.
- Miklowitz DJ, Goldstein MJ, Nuechterlein KH, Snyder KS, Mintz J. Family factors and the course of bipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 225-231
- Miklowitz DJ. Longitudinal outcome and medication noncompliance among manic patients with and without mood-incongruent psychotic features. *J nerv Ment Dis* 1992; 180: 703-711
- Minkowsky E. La esquizofrenia. *Psicopatología de los esquizoides y los esquizofrénicos*. Buenos Aires, Paidós, 1980
- Mishara AL, Goldberg TE. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry*. 2004 May 15;55(10):1013-22.
- Mitchell P. Introduction to theory of mind. Children, autism and apes. Ed. Arnold. London, 1997.
- Mitchley, NJ, Barber, J, Gray, YM, Brooks, N, Livingston, MG. Comprehension of irony in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry* 1998; 3:127–138.
- Mizrahi R, Korostil M, Starkstein SE, Zipursky RB, Kapur S. The effect of antipsychotic treatment on Theory of Mind. *Psychol Med*. 2006 Nov 9;;1-7.



- Morstyn, R., Duffy, F. and McCarley, R.W.. Altered P300 topography in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40, pp. 729–734
- Muir WJ, St Clair DM, Blackwood DH. Long-latency auditory event-related potentials in schizophrenia and in bipolar and unipolar affective disorder. *Psychol Med.* 1991 Nov;21(4):867-79.
- Mur Laín M, Batalla Ilordés I, González Segura L, Pifarré J. Efectos cognitivos de los fármacos. En: Tabarés-Seisdedos R, Martínez-Arán A. Trastornos Cognitivos en las psicosis. Aula Médica, Madrid, 2005.
- Murphy FC, Sahakian BJ. Neuropsychology of bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2001 Jun;178(Suppl 41):S120-7.
- Nuechterlein K, Dawson M, Ventura J, Miklowitz D. and Konishi G. Information processing abnormalities in the early course of schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr. Res.* 5, 1991; pp. 195–196.
- Nutt D, Adinoff B, Linnoila M. Benzodiazepines in the treatment of alcoholism. In: Recent Developments in Alcoholism, vol. 8: Ed: Galanter M. new York, American Society of Addiction, Medicine and research society of alcoholism / Plenum Press, 1989, 283-313
- Obiols J & Pousa E. La Teoría de la Mente como módulo cerebral evolutivo. En: Sanjuán J. Cela Conde C. La profecía de Darwin. Ars Medica, Barcelona, 2005.
- Olley AL, Malhi GS, Bachelor J, Cahill CM, Mitchell PB, Berk M. Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2005; 7 Suppl 5:43-52.
- Oltmanns T.F. and Neale J.M. Distractability in relation to other aspects of schizophrenic disorder. In: S. Schwartz, Editor, *Language and Cognition in Schizophrenia*, Earlbaum, Hillsdale, NJ, 1978.
- Ostrom, T.M. The sovereignty of social cognition. In Wyer, R.S., and Srull, T.K. (eds). *Handbook of social cognition*. Hillsdale, N.J.: Erlbaum, 1984.
- Osugi IJ, Cullum CM. Cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2005 Jun;28(2):427-41.
- Pandurangi AK, Sax KW, Pelonero AL, Goldberg SC. Sustained attention and positive formal disorder in schizophrenia. *Schizophr Res* 1994; 13: 109 - 116
- Pearlson GD, Wong DF, Tune LE, Ross CA, Chase GA, Links JM, Dannals RF, Wilson AA, Ravert HT, Wagner HNJ. In vivo D2 dopamine receptor density in psychotic and nonpsychotic patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 471-477

- Peralta V, Cuesta MJ. Diagnostic significance of Schneider's first-rank symptoms in schizophrenia. Comparative study between schizophrenic and non-schizophrenic psychotic disorders. *Br J Psychiatry*. 1999 Mar;174:243-8.
- Perner, J. *Understanding the Representational Mind* Cambridge, MA MIT Press, 1991.
- Perrett, D., Harries, M., Mistlin, A., Hietanen, J., Benson, P., Bevan, R., Thomas, S., Oram, M., Ortega, J., and Brierley, K. Social signals analysed at the single cell level: someone is looking at me, something touched me, something moved! *International Journal of Comparative Psychology*, 1990; 4, 25-55
- Perris C. Morbidity suppressive effect of lithium carbonate in cycloid psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 438-451
- persecutory delusions. *Behav Res Ther*. 1994 Mar;32(3):331-41.
- Peterson, CC, Seigal M. "Deafness, conversation and theory of mind." *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 1995; 36(3):459-74
- Pfefferbaum, A., Ford, J.M., White, P.M. and Roth, W.T.. P3 in schizophrenia is affected by stimulus modality, response requirements, medication status, and negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46, pp. 1035–1044.
- Pickup, GJ and Frith, CD. Theory of mind impairments in schizophrenia: Symptomatology, severity and specificity. *Psychological Medicine* 2001; 31:207–220
- Pierson A, Jouvent R, Quintin P, Perez-Diaz F, Leboyer M. Information processing deficits in relatives of manic depressive patients. *Psychol Med*. 2000 May;30(3):545-55.
- Pope HG, Lipinski JF Jr. Diagnosis in schizophrenia and manic-depressive illness. A reassessment of the specificity of “schizophrenic” symptoms in the light of current research. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 811-828
- Portela Vicente M; A. Vírseda Antoranz; L. Gayubo Moreo. Revisión sobre el estudio de la «teoría de la mente» en trastornos generalizados del desarrollo y esquizofrenia. *Actas Españolas de Psiquiatría*. 2003 Nov; 31(6):339-346.
- Potash JB, Willour VL, Chiu YF, Simpson SG, Mackinnon DF, Pearlson GD, DePaulo JR, McInnis MG. The familial aggregation of psychotic symptoms in bipolar disorder pedigrees. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1258 - 1264
- Pousa E, Duñó R, Brébion G, David A, Ruiz A, Obiols J. Theory of mind deficits in chronic schizophrenia: evidence for state dependence. Aceptado por *Psychiatry Research*. Pendiente de publicación.
- Pousa E. Measurement of Theory of Mind in healthy adolescents: translation and cultural adaptation of F. Happé's Theory of Mind Stories (1999) Trabajo de doctorado. Programa de

doctorado en Psicopatología infanto juvenil y del adulto. Departamento de Psicología de la salud y Psicología Social. Universidad Autónoma de Barcelona. Director: Jordi Obiols Llandrich.

Pousa, E., Obiols, J.E., Barrantes, N., Vicens, J., Subirà, S., 2003. Are theory of mind deficits in adolescence related to risk markers for schizophrenia spectrum disorders? A pilot study. Poster Session. "The Social Brain" Conference, Göteborg (Sweden).

Premack, D and Woodruff, G. Does the chimpanzee have a 'theory of mind'? *Behavioral and Brain Sciences* 4:515–526,1978.

Pritchard, W.S. Cognitive event-related potential correlates of schizophrenia. *Psychol Bull* 1986; 100, pp. 43–66.

Pylyshyn, Z.W. When is attribution of beliefs justified? *Behavioral and Brain Sciences*, 1978; 4, 492-593

Ramos-Brieva JA, Cordero Villafafila A. Validation of the Castilian version of the Hamilton Rating Scale for Depresión Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines. 1986 Jul-Aug;14(4):324-34.

Rao, K.M.J., Ananthnarayanan, C.V., Gangadhar, B.N. and Janakiramaiah, N. Smaller auditory P300 amplitude in schizophrenics in remission. *Neuropsychobiology* 1995; 32, pp. 171–174.

Reite M, Teale P, Rojas DC, Arciniegas D, Sheeder J. Bipolar disorder: anomalous brain assymetry associated with psychosis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1159 - 1163

Rice JP, Rochberg N, Endicott J, Lavori PW, Miller C. Stability of psychiatric diagnosis. An application to affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 824-830

Rivière, A, Sarriá, E y Nuñez, M (1994). El desarrollo de las capacidades interpersonales y la teoría de la mente . En Rodrigo, M.J. Contexto y desarrollo social. Madrid: Síntesis, 1994;

Rizolatti, G. Las neuronas espejo. Los mecanismos de la empatía emocional. Ed. Paidós, Madrid, 2006.

Roncone, R, Falloon, RH, Mazza, M, DeRisio, A, Pollice, R, Necozone, S, Morosini, P, Casacchia, M. Is theory of mind in schizophrenia more strongly associated with clinical and social functioning than with neurocognitive deficits? *Psychopathology* 2002; 35:280–288

Röschke, J., Wagner, P., Mann, K., Fell, J., Grözinger, M. and Frank, C. Single trial analysis of event related potentials: A comparison between schizophrenics and depressives. *Biol Psychiatry* 1996; 40, pp. 844–852

- Rosen LN, Rosenthal NE, Van Dusen PH, Dunner DL, Fieve RR. Age at onset and number of psychotic symptoms in bipolar I and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 1523-1524
- Rosen NL, Rosenthal NE, Dunner DL, Fieve RR. Social outcome compared in psychotic and nonpsychotic bipolar I patients. *J Nerv Ment Dis* 1983 ; 171: 272-275
- Rosenthal D, Wender PH, Kety SS, Welner J, Schulsinger F. The adopted-away offspring of schizophrenics. *Am J Psychiatry*. 1971 Sep;128(3):307-11.
- Rosenthal NE, Rosenthal LN, Stallone F, Dunner DL, Fieve RR. Toward the validation of RDC schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatr* 1980; 37: 804-810
- Rosenthal NE, Rosenthal LN, Stallone F: Psychosis as a predictor of response to lithium maintenance treatment in bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 1979; 1: 237-245
- Roth WT, Cannon EH. Some features of the auditory evoked response in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 1972; 27:466-471.
- Rowe, AD, Bullock, PR, Polkey, CE, Morris, RG. 'Theory of mind' impairments and their relationship to executive functioning following frontal lobe excision. *Brain*, 2001; 124:600–616
- Rümke H. The nuclear symptom of schizophrenia and the praecox feeling. 1941. *History of Psychiatry* 1990; 1: 331-41
- Russell TA, Reynaud E, Herba C, Morris R, Corcoran R. Do you see what I see? Interpretations of intentional movement in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006 Jan 1;81(1):101-11.
- Sáiz-Ruiz J; Montes J.M.. *La depresión bipolar*. EMISA, Madrid, 2005
- Salisbury, D.F., O'Donnell, B.F., McCarley, R.W., Nestor, P., Faux, S. and Smith, R.S. Parametric manipulations of auditory stimuli differentially affect P3 amplitude in schizophrenics and controls. *Psychophysiology* 1994; 31, pp. 29–36
- Salisbury, D.F., Shenton, M.E. and McCarley, R.W. P300 topography differs in schizophrenia and manic psychosis. *Biol. Psychiatry* 1999; 45, pp. 98–106
- Salisbury, D.F., Shenton, M.E., Sherwood, A.R., Fischer, I.A., Yurgelun-Todd, D.A., Tohen, M. *et al*. First-episode schizophrenic psychosis differs from first-episode affective psychosis and controls in P300 amplitude over left temporal lobe. *Arch. Gen. Psychiatry* 1998; 55, pp. 173–180
- Salisbury, D.F., Voglmaier, M.M., Seidman, L.J. and McCarley, R.W. Topographic abnormalities of P300 in schizotypal personality disorder. *Biol Psychiatry* 1996; 40, pp. 165–172

- Sanjuan J, Tolosa A, Gonzalez JC, Aguilar EJ, Perez-Tur J, Najera C, Molto MD, de Frutos R. Association between FOXP2 polymorphisms and schizophrenia with auditory Hallucinations *Psychiatr Genet.* 2006 Apr;16(2):67-72.
- Santosh PJ, Malhotra S, Raghunathan M, Mehra YN. A study of P300 in melancholic depression--correlation with psychotic features. *Biol Psychiatry.* 1994 Apr 1;35(7):474-9.
- Sarfati Y, Hardy-Bayle MC, Brunet E, Widlocher Investigating theory of mind in schizophrenia: influence of verbalization in disorganized and non-disorganized patients. *Schizophr Res.* 1999 May 25;37(2):183-90.
- Sarfati, Y, Hardy-Baylé, MC, Besche, C, Widlöcher, D. Attribution of intentions to others in people with schizophrenia: A non-verbal exploration with comic strip. *Schizophrenia Research* 1997; 25:199–209
- Sarfati, Y, Hardy-Baylé, MC, Nadel, J, Chevalier, JF, Widlöcher, D. Attribution of mental states to others in schizophrenic patients. *Cognitive Neuropsychiatry*, 1997; 2:1–17.
- Sarfati, Y, Passerieux, C, Hardy-Baylé, M. Can verbalization remedy the theory of mind deficit in schizophrenia? *Psychopathology* 2000; 33:246–251
- Sato T, Bottlender R, Kleindienst N, Möller HJ. Syndromes and phenomenological subtypes underlying acute mania: a factor analytic study of 576 manic patients. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 968-974
- Savitz, M. Solms and R. Ramesar, Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion, *Bipolar Disorder* 2005; 7
- Sax KW, Strakowski SM, McElroy SL, Keck PE Jr, West SA. Attention and formal thought disorder in mixed and pure mania. *Biol Psychiatry.* 1995 Mar 15; 37 (6):420-3.
- Schoptf J, Rust B. Follow up and family study of post partum psychosis. Part I: overview. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1994, 244: 101-111
- Schürhoff F, Szöke A, Meary A, Bellivier F, Rouillon F, Pauls D, Leboyer M. Familial aggregation of delusional proneness in schizophrenia and bipolar pedigrees. *Am J Psychiatr* 2003; 160: 1313 - 1319
- Serper M.R. Visual controlled information processing resources and formal thought disorder in schizophrenia and mania. *Schizophr. Res.* 1993; 9, 59–66
- Shallice, T. From Neuropsychology to mental structure. Cambridge: University Press, 1988
- Shelley Channon, Asa Pellijeff and Andrea Rule. Social cognition after head injury: Sarcasm and theory of mind *Brain and Language*, Volume 93, Issue 2, May 2005, Pages 123-134
- Siegal M, Varley R. Neural systems involved in “theory of mind.” *Nat Rev Neurosci*, 2002

- Sigurdsson E, Fombonne E, Sayal K, Checkley S. Neurodevelopmental antecedents of early-onset bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 121-127
- Simpson SG y Jamison KR. The risk of suicide in patients with bipolar disorders. *J Clin Psychiatry*, 1999; 45: 98 - 106
- Souza VB, Muir WJ, Walker MT, Glabus MF, Roxborough HM, Sharp CW, Dunan JR, Blackwood DH. Auditory P300 event-related potentials and neuropsychological performance in schizophrenia and bipolar affective disorder.
- Stefánsson, S.B. and Jónsdóttir, T.J. Auditory event-related potentials, auditory digit span, and clinical symptoms in chronic schizophrenic men on neuroleptic medication. *Biol Psychiatry* 1996; 40, pp. 19-27
- Stone VE, Baron-Cohen S. and Knight RT, Frontal lobe contributions to theory of mind. *Journal of Cognitive Neuroscience* 10, 1998, pp. 640-656
- Strakowski SM, Shelton RC, Kolbrener ML. The effect of race and comorbidity on clinical diagnosis in patients with psychosis. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 96 - 102
- Strakowski SM, Flaum M, Amador X et al. Racial differences in the diagnosis of psychosis. *Schizophrenia Res* 1996, 21; 117-221
- Strakowski SM, Keck PE, McElroy SL et al. Chronology of comorbid and principal syndromes in first-episode psychosis. *Compr Psychiatry*, 1995; 6: 1-8
- Strakowski SM, Williams JR, Sax KW, Fleck DE, Del Bello MB, Bourne ML. Is impaired outcome following a first manic episode due to mood-incongruent psychosis? *J Affect Disord* 2000; 61: 87-94
- Strik W.K.; Fallgater A.J.; Heidrich A.; Kulke H.; Mueller Th.J; Dierks T. Características de la onda auditiva p300 en la clasificación de Leonhard. *Alcmeon*. 2001 sep;10(2)
- Strik WK, Ruchow M, Abele S, Fallgatter AJ, Mueller TJ. Distinct neurophysiological mechanisms for manic and cycloid psychoses: evidence from a P300 study on manic patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1998 Dec;98(6):459-66.
- Strober MA. Outcome studies of mania in children and adolescents. En: Shulman, Tohen y Kuttcher (eds): *Mood disorders across the life span*. New York: Wiley – Lys, 1996
- Swanwick, G.R.J., Rowan, M., Coen, R.F., O'Mahony, D., Lee, H., Lawlor, B.A. *et al.*. Clinical application of electrophysiological markers in the differential diagnosis of depression and very mild Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60, pp. 82-86.
- Tohen M, Greenfield SF, Weiss RD et al. The effect of comorbid substance use disorders on the course of bipolar disorder: a review. *Harv Rev Psychiatry* 1998; 6: 133-141

- Tohen M, Hennen J, Zarate C, Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll A, Faeda GL, Suppes T, Gebre-Mehdin P, Cohen B. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 220-228
- Tohen M, Tsuang MT, Goodwin DC. Prediction of outcome in mania by mood-congruent or mood-incongruent psychotic features. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1580-1584
- Tohen M, Watenaux CM, Tsuang MT. Outcome in mania: a 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1990, 47: 1106- 1111
- Vallès V, Guillamat R, Campillo M, Fañanás L. Historia familiar y herencia de la psicosis. En: *Trastornos Bipolares. Avances clínicos y terapéuticos*. Ed. Médica Panamericana, Madrid, 2001.
- Vallès V, Van Os J, Guillamat R, Gutiérrez B, Campillo M, Gento P, Fañanás L. Increased morbid risk for schizophrenia in families of in-patients with bipolar ionos. *Scizophrenia Research* 42 (2000) 83-90
- Van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 Jan;55(1)
- Van Os, Takei N, Castle DJ, Wessely S, Der G, Murray RM. Premorbid aabnormalities in mania, schizomania, acute schizophrenia and cronic schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995; 30: 274-278
- Velakoulis D, Pantelis C, McGorry PD, Dudgeon P, Brewer W, Cook M, Desmond P, Bridle N, Tierney P, Murrie V, Singh B, Copolov D.. Hippocampal volume in first-episode psychoses and chronic schizophrenia: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:133-41.
- Vilela C, Vallet M, Salazar J, Tabares R, Selva G, Valanza V, Leal C. P300 and neuropsychological tests in schizophrenia and bipolar patients. *Rev Neurol*. 1999 Mar 16-31;28(6):608-12.
- Weickert TW, Goldberg TE, Gold JM, Bigelow LB, Egan MF, Weinberger DR. Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Sep;57(9):907-13.
- Whiten, A. Social complexity and social intelligence. *Novartis Foundation Symposium* 233: pp. 185–196, 2000.
- Wimmer, H and Perner, J. Beliefs about beliefs: Representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition*, 1983; 13:103–128.

- Winokur C, Clayton PJ, Reich T. Manic depressive illness. St Louis: CV Mosby, 1969
- Winokur G, Black D, Nasrallah A. The schizoaffective continuum: non psychotic, mood-congruent and mood-incongruent. In: Marneros A, Tsuang MT (eds), Schizoaffective and affective disorders: similarities and differences (pp. 23 – 32). New York: Springer Verlag, 1990
- Winokur G, Scharfetter C, Agst J. A family study of psychotic symptomatology in schizophrenia, schizoaffective disorder, unipolar depression and bipolar disorder. Eur Arch Psychiatr Neurol Sci 1985; 234: 295-298
- Wykes, T, Hamid, S, Wagstaff, K. Theory of mind and executive functions in the non-psychotic siblings of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2001; 49: pp. 148
- Yildiz A and Sachs GS. Age onset of psychotic versus non-psychotic bipolar illness in men and in women. *J Affect Dis* 2003; 74: 197-201
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978 Nov;133:429-35.
- Zerbin-Rudin E. Scizoaffective and other atypical psychoses: The genetical aspect. En: Marneros A y Tsuang MT (eds): Schizoaffective psychoses, pag. 225 – 231. Springer, Berlin, 1986



## **Anexos**

## **Anexo 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO para casos**

Título del estudio: Déficit de atención y cognición social en pacientes bipolares con y sin historia de síntomas psicóticos.

Responsable del estudio: Guillermo Lahera Forteza. Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España.

El estudio en el que se le invita a participar es un trabajo de investigación que pretende medir la capacidad de atención y la capacidad para entender situaciones sociales en pacientes con trastorno bipolar y en sujetos sanos. Queremos averiguar si existen diferencias en estos aspectos según los síntomas que ha desarrollado el paciente a lo largo de su enfermedad.

La participación en el estudio consta de dos fases: la primera se realizará en el centro de Salud Mental de Alcalá o de Torrejón de Ardoz o en la Unidad de Litio del Hospital Ramón y Cajal de Madrid (según su conveniencia). Será atendido por un médico especialista o residente en Psiquiatría o por un psicólogo residente. Recibirá una evaluación psiquiátrica completa y posteriormente se le aplicarán dos tests: el Test de Tarea Continua, que mide su atención sostenida, y el test de Teoría de la Mente de Happé, que mide su capacidad para inferir lo que piensan otras personas en situaciones sociales. Esta primera cita puede durar aproximadamente 1 hora – 1 hora y media. La segunda cita se realizará en el departamento de Neurofisiología del hospital Ramón y Cajal de Madrid y consistirá en una prueba llamada Registro de Potenciales Evocados, que es un método electrofisiológico que mide su capacidad de atención a través de la velocidad con la que procesa usted a información en su cerebro. Esta prueba tan sólo mide la velocidad del impulso

eléctrico, es decir, no se le aplica ninguna electricidad. La prueba suele durar 20 - 30 minutos.

Participar en el estudio es voluntario y no debe recibir ninguna presión para hacerlo. No recibirá ninguna compensación económica. Aunque en principio decidiera participar, siempre puede decidir parar y salirse del estudio, o posponer la decisión.

El estudio no entraña ningún riesgo, dado que sólo consta de cuestionarios y una prueba llamada Registro de Potenciales Evocados (p300), que no suponen ningún riesgo esperable.

Los datos obtenidos en el estudio son confidenciales y sólo serán utilizados de forma estadística, con fines científicos. El estudio no incluye ninguna forma de tratamiento, es sólo una evaluación de su capacidad de atención y cognición social.

Si tuviera alguna duda sobre este estudio, pregunte al profesional responsable que le atiende, antes de firmarlo.

Consentimiento: he comprendido el contenido de este documento y acepto participar en este estudio:

Firma del paciente:

Firma del médico responsable:

Fecha:

## **Anexo 2. Tarea de ToM. Historias Happé 1999, versión en castellano.**

### **Instrucciones:**

Este test consiste en dos tipos de historias:

- \* Sociales- historias que tienen que ver con estados mentales (ToM)
- \* Físicas- historias que tienen que ver con acontecimientos físicos (Control)

Hay 8 ejemplos de cada tipo de historias. Las historias se administran seguidas y de forma intercalada (social-física-social-física, etc.). Cada historia viene seguida por una pregunta, que debe aparecer en una página separada. Se empieza la administración con una historia de práctica y indicándose la siguiente consigna:

*"En cada página encontrará(s) una historieta para leer. Una vez haya(s) leído y entendido la historia, deberá(s) pasar la página. Aparecerá entonces una pregunta referida a la historia que acaba(s) de leer, y su (tu) tarea consiste en contestar a esa pregunta. Tenga (Ten) en cuenta que no está permitido mirar de nuevo la historia, así que asegúrese(rate) que la ha(s) entendido bien antes de pasar la página".*

### **Puntuaciones:**

1) Se contabiliza el tiempo que el sujeto tarda en leer la historia, es decir el tiempo comprendido entre la presentación de la historia y el momento en que el sujeto pasa la página.

2) Las respuestas dadas por el sujeto a cada pregunta se puntúan con 0, 1 ó 2 según el siguiente criterio:

0 Respuesta incorrecta

1 Respuesta correcta parcial o expresada de forma implícita

2 Respuesta correcta completa o expresada de forma explícita

Así pues, las puntuaciones para cada tipo de historias (sociales y físicas) oscilan entre un mínimo de 0 puntos y un máximo de 16.

### Práctica

El día de nochevieja Rosa va con su mamá a un centro comercial en el centro de la ciudad. Van a pasear por la planta de juguetes. Cuando llegan ven a un señor que va vestido de Papa Noel y va dando caramelos a todos los niños. Rosa enseguida cree reconocer a su vecino, el señor López, así que corre hacia él y le pregunta "¿Quién es usted?" . El señor López le contesta "soy Papá Noel".

¿Por qué responde así el señor López?

### **Control 1**

Dos ejércitos enemigos están en guerra desde hace mucho tiempo. Cada ejército ha vencido en diferentes batallas, pero ahora llega la batalla definitiva y cualquiera de los dos podría ser el vencedor. Los dos ejércitos están igualados en recursos, aunque el ejército azul es más fuerte en soldados de tierra y artillería, mientras que el ejército amarillo supera al azul en fuerzas aéreas. En el día de la batalla final, hay mucha niebla en las montañas donde se tienen que luchar. Hay nubes bajas cubriendo todo el campo de batalla. Al final del día el ejército azul sale ganador.

¿Por qué gana el ejército azul?

### **Control 2**

Un ladrón está a punto de entrar a una joyería a robar. Con gran habilidad logra romper silenciosamente la cerradura de la puerta de la joyería. Después se arrastra por el suelo para no tocar el dispositivo de infrarrojos que activa la alarma. Si se activa, este dispositivo hace sonar la sirena. El ladrón abre la caja

de seguridad y ve las joyas y los relucientes diamantes. En el momento de salir con el botín, tropieza contra algo blando. Oye un mugido y algo pequeño y peludo sale corriendo delante de él, hacia la puerta de la joyería. Inmediatamente empieza a sonar la alarma.

¿Por qué se activó la alarma?

### Control 3

La señora Rodríguez, la bibliotecaria, recibe un libro muy especial que tiene que catalogar y colocar en una estantería de la biblioteca. Tiene que decidir en qué sección ponerlo. La biblioteca es muy grande y tiene muchas secciones sobre diferentes temas. El nuevo libro trata de plantas y de sus usos medicinales, y está repleto de ricas ilustraciones. No obstante, la señora Rodríguez no lo coloca en la estantería de los libros de botánica. Tampoco lo coloca con los libros de medicina. En lugar de ello, lo guarda cuidadosamente en una habitación anexa a la biblioteca. En esta habitación todos los libros se conservan dentro de unas cajas especiales y bajo una temperatura constante.

¿Por qué hace esto la señora Rodríguez?

### Control 4

Enrique ha invitado a sus amigos a merendar a su casa. Él es famoso por sus deliciosos bocadillos de jamón. En casa de Enrique siempre hay un jamón "pata negra", porque sus padres son de un pueblo donde producen jamones curados de los mejores. Su madre le dice, "para preparar un buen bocadillo, corta el jamón bien finito y sácale cuidadosamente los trozos de más grasa". Enrique prepara los bocadillos, y al terminar va a buscar el plato de "Yucu", su perro. Enrique es de los que no desaprovecha nada.

¿Por qué va Enrique a buscar el plato de su perro?



**Control 5**

Pedro es muy rico y hoy va a comprarse un coche nuevo y muy caro. Está pensando si pagarlo todo de golpe o bien pagarlo a plazos durante un año. Si paga a plazos, el concesionario le cobrará un 5% de intereses por el préstamo. Su banco le está dando actualmente un 8% de intereses por el dinero que tiene ahorrado en su cuenta. Aunque Pedro tiene dinero de sobras para pagarlo al contado, decide pagarlo a plazos.

¿Por qué lo hace?

**Control 6**

La señora Pérez es una viejecita muy frágil. Un día resbala en el escalón húmedo de su casa y se cae. Se levanta inmediatamente, a pesar de sentir el dolor del golpe. Al día siguiente casi no puede andar, así que decide ir al médico. Tan pronto el médico se entera de que se ha caído y le ve el morado, le dice "vaya inmediatamente a Urgencias". En el servicio de Urgencias le sacan una radiografía.

¿Por qué le sacan una radiografía?

**Control 7**

Sara tiene dificultades para ver de cerca. Sólo tiene unas gafas y siempre las va perdiendo. Hoy ha vuelto a perder las gafas y necesita encontrarlas como sea. Las tenía ayer por la noche cuando estuvo mirando la tele. Por lo tanto,

debe haberlas perdido en algún lugar esta mañana. Sara le pide a Raúl que le busque las gafas. Le cuenta que esta mañana ha ido a su clase de gimnasia, luego ha ido a la academia de repaso a hacer los deberes de matemáticas, y finalmente ha ido a la floristería. Raúl va directamente a buscarlas a la academia de repaso.

¿Por qué cree Raúl que la academia de repaso es el lugar más probable de encontrarlas?

### **Control 8**

Juan ha ido de compras. Ha comprado una bonita lámpara de mesa para su escritorio. Ahora necesita una bombilla para su nueva lámpara. Entra en una ferretería. El dependiente le indica que tiene dos marcas de bombillas para su lámpara. Las bombillas Osram cuestan menos por unidad que las Phillips. Sin embargo, solamente las Phillips vienen en paquetes de 6. Juan decide comprar el paquete, aunque solo necesita una bombilla.

¿Por qué compra Juan las bombillas Phillips?

### **ToM 1**

Pedro es un gran mentiroso. Su hermano Luís sabe de sobras que Pedro nunca dice la verdad! Ayer Pedro cogió la pala de ping-pong de Luís y Luís sabe que Pedro la escondió en alguna parte, por eso no logra encontrarla. Está muy

enfadado. Así que va hacia Pedro y le pregunta "¿dónde está mi pala de ping-pong? La debes haber escondido en el armario o debajo de tu cama, porque he mirado por todos los demás rincones. Dime, ¿Dónde está? ¿En el armario o debajo de tu cama?" Pedro le dice que la pala esta debajo de su cama.

¿Por que irá Luis a buscar la pala en el armario?

### **ToM 2**

Durante la guerra, el ejercito rojo captura a un miembro del ejercito azul. Quiere que les diga donde tiene su ejercito escondidos los tanques, si en el mar o en la montaña. Los rojos saben que el prisionero no les va a decir la verdad para proteger a los suyos, así que piensan que va a mentir en su respuesta. Pero el prisionero es muy astuto y listo y no permitirá que sus enemigos encuentren sus tanques. En realidad los tanques están en la montaña. Cuando los del bando contrario le preguntan dónde están los tanques, él responde " Están en la montaña".

¿Por qué responde eso el prisionero?

### **ToM 3**

Alex siempre tiene hambre. Hoy en el colegio toca su comida favorita-hamburguesa con patatas. Él es un chico muy avaricioso y le gustaría que le pusieran más hamburguesas que a los demás, aún sabiendo que su madre tiene preparada una buena cena para cuando él llegue a casa! Pero a cada niño le corresponde una sola hamburguesa y no más. Cuando le toca su turno, Alex dice "Por favor, ¿podrían ponerme dos hamburguesas?, es que hoy no voy a tener nada para cenar en casa".

¿Por qué Alex dice eso?

#### **ToM 4**

Julia quería comprarse un gatito, así que fue a ver a la señora Alonso, que tenía muchos gatitos que no quería. La señora Alonso amaba a los gatitos y era incapaz de hacerles ningún daño, pero no podía mantenerlos a todos. Cuando Julia fue a visitarla no estuvo muy segura de querer uno de los gatitos de la señora Alonso, porque todos los que tenía eran machos, y ella siempre había querido una hembra. Pero la señora Alonso le dijo "Si nadie compra los gatitos no tendré mas remedio que ahogarles"

¿Por qué dijo eso la señora Alonso?

#### **ToM 5**

Hoy tía Amelia ha venido a visitar a Pedro. Pedro quiere mucho a su tía pero hoy lleva un nuevo peinado que Pedro encuentra muy feo. Pedro cree que su tía está horrorosa con este pelo y que le quedaba mucho mejor el que llevaba antes. Pero cuando tía Amelia le pregunta a Pedro "¿Qué te parece mi nuevo peinado?" Pedro dice "Oh! estás muy guapa!"

¿Por qué le dice eso Pedro?

### **ToM 6**

Elena estuvo todo el año deseando que llegaran las Navidades porque sabía que en Navidad podría pedir un conejo a sus padres. Elena estaba loca por tener un conejo. Finalmente llegó el día de Navidad y Elena corrió a desenvolver la gran caja que sus padres le habían regalado. Ella estaba segura de que sería un conejito en una jaula. Pero cuando abrió el paquete, con toda la familia a su alrededor, se dio cuenta de que su regalo era una aburrida enciclopedia que ella no quería para nada! Aún así, cuando los padres de Elena le preguntaron si le había gustado su regalo de Navidad ella dijo "Es precioso, gracias. Es justo lo que quería".

¿Por qué dijo esto?

### **ToM 7**

Una noche la señora García se dirige hacia su casa. No le gusta caminar sola en la oscuridad porque siempre teme que alguien la atraque. Es una persona muy miedosa! De repente, aparece la sombra de un hombre. Éste tiene la intención de pedirle la hora a la señora García, así que se dirige hacia ella. Cuando ella ve que un hombre se le acerca, empieza a temblar y dice "Tome mi monedero, pero no me haga daño por favor!".

¿Por qué le dice esto?

### **ToM 8**

Un ladrón sale corriendo después de robar en una tienda. Mientras corre un policía que está de servicio observa que se le cae un guante. Él no sabe que ese

hombre es un ladrón, solo quiere avisarle que ha perdido el guante. Pero cuando el policía grita: "¡ Eh Usted, pare!" El ladrón se gira, ve al policía y se entrega. Levanta hacia arriba sus manos y reconoce que acaba de robar en la tienda.

¿Por qué hace esto el ladrón?

### Anexo 3. Hoja de respuestas. Historias de Happé, 1999

#### Hoja de respuestas Happé 1999

Nombre .....

Fecha de nacimiento .....

Fecha administración Test .....

| Respuesta<br>dada   | Puntuación<br>(0,1,2) | Tiempo<br>o | Palabras con<br>dificultad | Frases con<br>dificultad | Observaciones |
|---|-----------------------|-------------|----------------------------|--------------------------|---------------|
| <b>Control 1</b> Ejércitos: ¿Por qué gana el ejército azul?                 |                       |             |                            |                          |               |
|   |                       |             |                            |                          |               |
| <b>Control 2</b> Ladrón: ¿Por qué se activó la alarma?                      |                       |             |                            |                          |               |
|   |                       |             |                            |                          |               |
| <b>Control 3</b> Bibliotecaria: ¿Por qué hace esto la señora Rodríguez?     |                       |             |                            |                          |               |
|   |                       |             |                            |                          |               |
| <b>Control 4</b> Bocado: ¿Por qué va Enrique a buscar el plato de su perro? |                       |             |                            |                          |               |
|   |                       |             |                            |                          |               |

| Respuesta dada   | Puntuación (0,1,2) | Tiempo           | Palabras con dificultad | Frases con dificultad | Observaciones |
|--|--------------------|------------------|-------------------------|-----------------------|---------------|
| <b>Control 5</b> Coche: ¿Por qué lo hace?  |                    |                  |                         |                       |               |
|  |                    |                  |                         |                       |               |
| <b>Control 6</b> Resbalón: ¿Por qué le sacan una radiografía?  |                    |                  |                         |                       |               |
|  |                    |                  |                         |                       |               |
| <b>Control 7</b> Gafas: ¿Por qué cree Raúl que la academia de repaso es el lugar más probable de encontrarlas? |                    |                  |                         |                       |               |
|  |                    |                  |                         |                       |               |
| <b>Control 8</b> Bombillas: ¿Por qué compra Juan las bombillas Phillips?                                       |                    |                  |                         |                       |               |
|  |                    |                  |                         |                       |               |
| <b>Puntuaciones Totales Control</b>  | <b>TOTAL / 8</b>   | <b>TOTAL / 8</b> |                         |                       |               |
|  |                    |                  |                         |                       |               |





**Hoja de respuestas Happé 1999**

| Respuesta<br>dada  | Puntuación<br>(0,1,2) | Tiempo | Palabras con<br>dificultad | Frases con<br>dificultad | Observaciones |
|--|-----------------------|--------|----------------------------|--------------------------|---------------|
| <b>ToM 1</b> Hermanos: ¿Por qué irá Luis a buscar la pala en el armario? |                       |        |                            |                          |               |
|  |                       |        |                            |                          |               |
| <b>ToM 2</b> Prisionero: ¿Por qué responde eso el prisionero?            |                       |        |                            |                          |               |
|  |                       |        |                            |                          |               |
| <b>ToM 3</b> Hamburguesas: ¿Por qué Alex dice eso?                       |                       |        |                            |                          |               |
|  |                       |        |                            |                          |               |
| <b>ToM 4</b> Gatitos: ¿Por qué dijo eso la señora Alonso?                |                       |        |                            |                          |               |
|  |                       |        |                            |                          |               |

## Teoría de la Mente y desarrollo de síntomas psicóticos en el Trastorno Bipolar

| Respuesta dada                                     | Puntuación (0,1,2) | Tiempo           | Palabras con dificultad | Frases con dificultad | Observaciones |
|--|--------------------|------------------|-------------------------|-----------------------|---------------|
| <b>ToM 5</b> Peinado: ¿Por qué le dice eso Pedro?  |                    |                  |                         |                       |               |
|  |                    |                  |                         |                       |               |
| <b>ToM 6</b> Conejo: ¿Por qué dijo esto?           |                    |                  |                         |                       |               |
|  |                    |                  |                         |                       |               |
| <b>ToM 7</b> Señora García: ¿Por qué le dice esto? |                    |                  |                         |                       |               |
|  |                    |                  |                         |                       |               |
| <b>ToM 8</b> Ladrón: ¿Por qué hace esto el ladrón? |                    |                  |                         |                       |               |
|  |                    |                  |                         |                       |               |
| <b>Puntuaciones Totales ToM</b>                    | <b>TOTAL / 8</b>   | <b>TOTAL / 8</b> |                         |                       |               |
|  |                    |                  |                         |                       |               |

**ANEXO 4. Registro del análisis de potenciales evocados  
P300**

## ANEXO 5. ABREVIATURAS

AD Antidepresivo

Ampl Amplitud

AP Antipsicótico

APA American Psychiatric Association

BP- Bipolares sin historia de síntomas psicóticos

BP+ Bipolares con historia de síntomas psicóticos

BPRS Brief Psychosis Rating Scale

CEIC Comité Ético de Investigación Clínica

CI Coeficiente Intelectual

CPT Continuous Performance Test

CSM Centro de Salud Mental

CVLT California Verbal Learning Test

Db Decibelio

DE Desviación Estándar

DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders

DSST Digit Symbol Substitution Test

HAM-D Escala de Hamilton para la Depresión

Hz Hertzio

ISRNA Inhibidor de la Recaptación de la Noradrenalina

ISRS Inhibidor de la Recaptación de la Serotonina

Lat Latencia

MINI Mini International Neuropsychiatric Interview

Ms Milisegundo

NIMH National Institute of Mental Health

OMS Organización Mundial de la Salud

RDC Research Diagnostic Criteria

S.P. Síntomas Psicóticos

SADS Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia

SCWT Stroop Colour Word Test

SNOC Síntomas no congruentes con el estado del ánimo

SPSS Statistical Product for Service Solutions

TCI Temperament and Character Inventory

TMT Trail Making Test

ToM Theory of Mind

VIH Virus de la Inmunodeficiencia Humana

WCST Wisconsin Card Sorting Scale

YMPS Young Mania Rating Scale