

Efecto de la medicación en los patrones de activación cerebral en resonancia magnética funcional, ante un paradigma de memoria de trabajo en pacientes con trastorno bipolar tipo I

Carlos López-Jaramillo¹

Catalina Gil Restrepo²

Andrés Correa-Palacio³

Jorge Delgado⁴

Juan Lopera-Vásquez⁵

Simón Rascovsky⁶

Gabriel Castrillón⁷

Sergio Loaiza⁸

Carlos Alberto Palacio⁹

Resumen

Introducción: Diversos estudios demuestran un aumento en la activación de áreas límbicas y paralímbicas y disminución de la activación en áreas relacionadas con la memoria de trabajo en pacientes con trastorno bipolar. La mayoría de estos estudios se realizan en pacientes que reciben tratamiento farmacológico, lo cual dificulta interpretar hasta qué punto el tratamiento es responsable de las alteraciones encontradas. *Objetivo:* Identificar las posibles diferencias en la respuesta neurofuncional de pacientes con trastorno bipolar en tareas de memoria operativa y establecer el papel de la medicación en estas diferencias. *Metodología:* Estudio descriptivo-correlacional de corte transversal. Se evaluaron 43 indi-

¹ Médico psiquiatra. Coordinador del Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI) y jefe del Departamento de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Médica residente de tercer año de Psiquiatría, Grupo de Investigación en Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ Médico Psiquiatra, Grupo de Investigación en Psiquiatría, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁴ Médico Radiólogo. Director Científico del Instituto de Alta Tecnología Médica de Antioquia (IATM), Medellín, Colombia.

⁵ Psicólogo, Especialista en Neuropsicología, Grupo de Investigación en Psiquiatría, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁶ Médico. Magíster en Ingeniería Biomédica. Coordinador de investigación del Instituto de Alta Tecnología Médica de Antioquia (IATM), Medellín, Colombia.

⁷ Ingeniero biomédico, Instituto de Alta Tecnología Médica de Antioquia (IATM), Medellín, Colombia.

⁸ Médico. Magíster en Ciencias Clínicas.

⁹ Médico psiquiatra, Grupo de Investigación en Psiquiatría, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

viduos, de los cuales 33 fueron pacientes eutímicos con trastorno bipolar tipo I (13 en tratamiento con carbonato de litio, 9 con ácido valproico y 10 sin medicación al menos durante dos meses previos a la evaluación) y 11 controles. La resonancia magnética funcional (RMf) se usó para correlacionar sus procesos de memoria operativa con los cambios vistos en la señal BOLD, usando un paradigma que combina la presentación de bloques y eventos relacionados. *Resultados:* No se encontraron diferencias significativas en las variables clínicas o demográficas entre los grupos, excepto en el puntaje de la Young Mania Rating Scale (YMRS). Se encontraron diferencias en el patrón de activación del cíngulo anterior al comparar los pacientes bipolares y los controles ($p=0,05$). *Conclusión:* Se encontraron diferencias en el patrón de activación del cíngulo anterior en la RMf en una prueba de memoria de trabajo comparando los pacientes bipolares tipo I y los controles.

Palabras clave: Resonancia magnética funcional, memoria operativa, memoria de trabajo, litio, ácido valproico, trastorno bipolar.

Title: Effects of Medication on fMRI Brain Activation Patterns in Bipolar Disorder Type I Patients Challenged with Working Memory Tasks.

Abstract

Background: Patients with bipolar disorder show increased activation in limbic and para-limbic areas whereas they show decreased activity in working memory-related areas. The degree to which pharmacological treatment determines these alterations is hard to gauge, given that most studies have been done on patients already receiving such treatments. *Objective:* We seek to identify differences and the role of treatment in neurofunctional response in patients with bipolar disorder type I compared to controls, specifically while challenged with working memory tasks. *Methods:* Thirty-

three euthymic patients with type I bipolar disorder and 10 controls were evaluated in a cross-sectional study; 13 of them were being treated with lithium, 9 with valproic acid, and 10 had not received treatment for at least 2 months prior to the study. Correlation was established between functional Magnetic Resonance (fMRI) BOLD signal and working memory processes. *Results:* There were no significant differences between the groups in demographics or clinical variables except for YMRS score. Patients and controls showed significantly different patterns of brain activation in the anterior cingulate ($p<0.05$) during working memory tasks. *Conclusion:* There are statistically significant differences in the anterior cingulate BOLD (Blood oxygen level dependent) signal of patients with Type I Bipolar disorder compared to controls.

Key words: Functional magnetic resonance image, operative memory, work memory, lithium, valproic acid, bipolar disorder.

Introducción

A pesar de que históricamente la alteración psicopatológica central en el trastorno bipolar se ha ubicado en el dominio afectivo, en la literatura reciente se han identificado otros núcleos afectados, como el del control cognitivo y ejecutivo, incluyendo alteraciones en la atención, la memoria de trabajo, la planeación, la flexibilidad cognitiva y el control inhibitorio (1). Estas alteraciones pueden resultar en problemas para la concentración, la toma de decisiones y la memoria, lo que, a su vez, tiene un gran impacto en las actividades de la vida diaria, la productividad ocupacional y la funcionalidad social.

Los estudios de resonancia magnética funcional son útiles para evaluar las alteraciones mencionadas, ya que mediante ellos se logra obtener información dinámica de la anatomía funcional cerebral mientras se realizan pruebas de evaluación cognitiva, y así se logra evaluar posibles biomarcadores que permitan identificar a individuos en riesgo de desarrollar la enfermedad, para, a su vez, facilitar la intervención temprana e identificar dianas de tratamiento y marcadores de respuesta (2).

Utilizando estas técnicas de neuroimagen se han identificado anomalías en los pacientes bipolares en la activación cerebral durante tareas cognitivas y emocionales localizadas en regiones corticales, subcorticales y límbicas (3).

Uno de los aspectos más estudiados en este campo es el de la memoria de trabajo; en él diversos estudios han señalado que los pacientes bipolares presentan diferentes patrones de activación en relación con los controles, pues muestran un aumento en la activación de áreas límbicas, paralímbicas y de la corteza ventrolateral frontal, y, por el contrario, una disminución de la activación en el área orbitofrontal medial y áreas fusiformes; todo ello indica una utilización de redes emocionales en tareas no emocionales (4).

La mayoría de los estudios se realizan en pacientes que reciben tratamiento farmacológico, lo cual dificulta interpretar hasta qué punto el tratamiento es el responsable

de las alteraciones encontradas. Hasta la fecha hay pocos estudios disponibles acerca del efecto de los medicamentos psicotrópicos en las funciones cognitivas, y estos reportan resultados contradictorios, como disminución en el desempeño cognitivo, disminución en la activación de áreas involucradas en las tareas de memoria de trabajo (3), y normalización de los patrones de activación detectados en los pacientes bipolares (5,6); y, por otro lado, estudios que reportan no encontrar efectos relacionados con la medicación (7).

Es fundamental, entonces, realizar estudios que incluyan a pacientes sin medicación, como una estrategia que permita evaluar el efecto real de la enfermedad sin factores de confusión, como el tratamiento farmacológico.

Este artículo tiene como objetivo identificar las posibles diferencias en pacientes eutímicos con trastorno bipolar (TB) y sujetos sin trastornos psiquiátricos, en cuanto a las características de respuesta neurofuncional durante la ejecución de tareas de memoria operativa, medidos por cambios en la intensidad de la señal BOLD en la RMNf, y analizar el posible papel de la medicación en estas diferencias.

Métodos

El proyecto fue evaluado y aprobado por el comité de ética en investigación de la Fundación Instituto de Alta Tecnología Médica de Antioquia.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado después de que se les explicaron los riesgos y los beneficios de participar en el estudio.

El realizado es un estudio descriptivo-correlacional de corte transversal. Se evaluó a 43 individuos: 33 pacientes eutímicos con trastorno bipolar tipo I (13 de ellos, en tratamiento con carbonato de litio; 9, con ácido valproico; y 10, sin medicación durante al menos 2 meses previos a la evaluación) y 11 controles pareados por sexo, edad y nivel educativo para los pacientes con TB-I (Tabla 1).

Se incluyó en el estudio a sujetos entre los 18 y los 60 años (para evitar así el sesgo de deterioro cognitivo asociado a la edad), que contaran con niveles educativos entre los 5 y 16 años de educación, y, además, diestros (para evitar el sesgo de la dominancia cerebral). Los pacientes fueron reclutados de la base de datos del grupo de pacientes bipolares del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Antioquia.

La muestra poblacional fue sometida a una valoración psiquiátrica, con el fin de observar la condición actual del paciente usando un examen clínico por parte de un psiquiatra, con base en los criterios diagnósticos del DSM-IV TR, y la utilización de escalas clínicas específicas, para valorar síntomas característicos de los episodios de depresión y manía, tales como las escalas de manía de Young (YMRS) y de depresión de Hamilton (HAM-D-17), las cuales

permiten controlar la presencia de síntomas subsindrómicos.

Se definió a los pacientes como eutímicos cuando el HAM-D y el YMRS eran iguales o menores de 6. El día de la resonancia se obtuvo una muestra sanguínea, con el fin de medir niveles terapéuticos de la medicación que tomaban (litio o ácido valproico). Los controles también fueron evaluados por personal entrenado, para descartar trastorno psiquiátrico mediante las escalas YMRS y HAM-D.

No fueron incluidos pacientes o controles que presentaran historia de lesiones neurológicas estructurales, epilepsia, antecedente de terapia electroconvulsiva, diagnóstico de trastornos psiquiátricos diferentes del TB-I (incluyendo abuso de sustancias), o que hubieran recibido benzodiacepinas u otros medicamentos psicotrópicos durante los 6 meses previos al estudio. Por las alteraciones que pueden generar en el proceso de resonancia, y buscando evitar riesgos para los participantes en el estudio, no se incluyó a personas con marcapasos o prótesis metálicas.

Posteriormente se realizó un entrenamiento en el paradigma, en el cual se garantizara que los sujetos comprendían las actividades por realizar dentro del resonador, y teniendo la precaución de utilizar ejercicios diferentes de la prueba. Finalmente, en la resonancia se ejecutaron tareas centradas en la evaluación de la memoria operativa, descritas a continuación.

Tabla 1. Variables demográficas por grupos de estudio

Características clínicas y demográficas	Bipolares tratados con litio			Bipolares tratados con ácido valproico			Bipolares sin tratamiento			Grupo control			p
	Mediana ICR			Mediana ICR			Mediana ICR			Mediana ICR			
Edad (en años)	38	30	44	41,5	31	49	40	32,5	45	42	37	47	0,75
Sexo													0,72*
Hombres (%)	46			33			36			30			
Mujeres (%)	54			67			64			70			
Estado civil													21,7*
Casado (%)	23			11			27			30			
Soltero (%)	54			78			36			30			
Unión libre (%)	15			11			27			40			
Separado (%)	8			0			9			0			
Estrato	2	1,5	3	3	2	3	3	1,5	3	2	1	2	12,7*
Nivel educativo (años)	13	11	15	11	11	13	11	7,5	13	11	5,5	13	0,46

ICR=Rangos Intercuartiles; * Likelihood ratio.

Descripción del paradigma

Las imágenes fueron proyectadas desde un *videobeam* a una pared localizada en la parte posterior del resonador; el paciente pudo observar las imágenes a través de un espejo localizado en la parte superior de la bobina receptora. Además, todos los estímulos presentados eran negros y tenían el tamaño suficiente para garantizar que un sujeto sin dificultades visuales pudiera percibirlo adecuadamente, también se tuvo en cuenta que el fondo de la pantalla fuera totalmente blanco, con el fin de evitar activaciones que no se relacionaran con los estímulos presentados.

Paradigma de memoria operativa

Se utilizó un paradigma de memoria de trabajo previamente probado por el grupo a cargo de esta investigación en un estudio anterior (8). Dicho estudio consiste en un paradigma mixto que combina bloques con eventos relacionados, el cual se presentó de forma visual, y las respuestas dadas por el paciente se capturaron mediante un panel de respuestas compatible con RMN, sincronizado con el resonador.

Se realizaron 2 sesiones del paradigma. En la primera de ellas se solicitó al paciente memorizar una serie de 3 números, los cuales permanecieron en pantalla por 0,5 se-

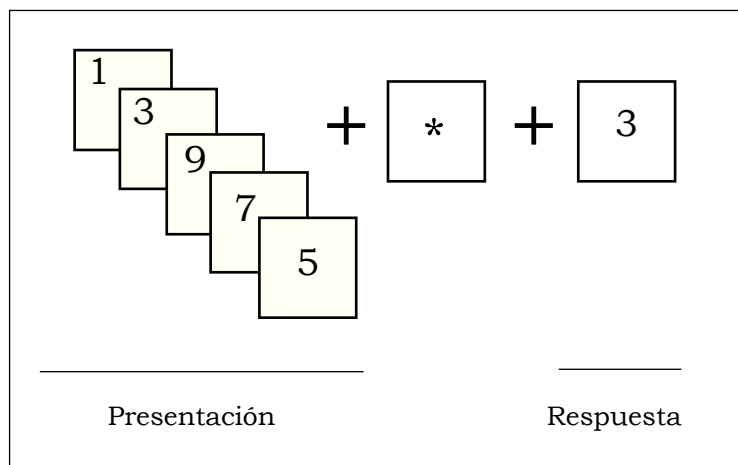
gundos cada uno. Posteriormente se presentaba un asterisco en pantalla por 2 segundos, para, finalmente, mostrarle un dígito, con la consigna de responder si este previamente le había sido enseñado. Entre las subpruebas se proyectó un panel que no representaba ningún estímulo, por 0,5 segundos, antes de iniciar la siguiente lista de números.

Ejercicios como este fueron repetidos cinco veces, para luego presentar un bloque de 30 segundos sin estímulo, durante el cual se presentó una cruz en el centro de la pantalla, con la consigna de mantener la mente en el mayor reposo. La segunda sesión del paradigma fue idéntica, con la diferencia de que se presentaron series de cinco números cada una (Figura 1).

Adquisición de imágenes

Las imágenes fueron adquiridas en un resonador Philips Achieva Nova Dual de 1,5 Tesla. Se realizaron adquisiciones EPI sensibles al efecto BOLD, con 120 volúmenes cerebrales por serie, de 20 imágenes axiales (Espesor 5 mm, Gap 1, tiempo de repetición=3s, tiempo de eco=50 ms, FOV=240 mm, matriz 128 × 128). Adicionalmente, se realizaron adquisiciones volumétricas de alta definición de todo el cerebro, de 1mm de espesor, en secuencia T1, para la localización posterior de las activaciones cerebrales. Se utilizó una almohada diseñada con el fin de restringir el movimiento cefálico de los sujetos participantes.

Figura 1. Representación gráfica del paradigma de memoria de trabajo utilizado.



Paradigma de memoria de trabajo: se solicitó al paciente memorizar una serie de 5 números. Posteriormente se le presentó un asterisco, para finalmente mostrarle un dígito con la consigna de responder si este previamente le había sido enseñado.

Procesamiento de imágenes

Las imágenes fueron procesadas usando el módulo FEAT (fMRI Expert Analysis Tool) del paquete de Software FSL (Oxford, GB); se hizo corrección de movimiento con la herramienta MCFLIRT, y todas aquellas sesiones con movimientos mayores de 1,5 mm fueron excluidas del análisis estadístico. Para extraer el volumen cerebral del cráneo se utilizó el paquete BET (Brain Extraction Tool); se realizó suavizado espacial y aplicación del modelo Lineal General. Todas las series fueron alineadas al cerebro estándar del atlas MNI-152 (Montreal Neurological Institute, Montreal, QC, Canadá). Luego se transformó estas medidas a coordenadas Tailarach usando el *software* gingerALE versión 2.0.4. Las localizaciones anatómicas fueron determinadas con Tailarach client versión 2.4.2.

Se realizaron análisis intrasujeto evaluando los dos bloques realizados a cada paciente. A partir del análisis de cada examen por paciente se realizó el análisis de tercer nivel intergrupo entre los experimentos realizados para los pacientes de los 4 grupos.

La transformación espacial obtenida durante el proceso de normalización fue aplicada a las imágenes funcionales EPI T2*. Después de la normalización se efectuó un muestreo de todas las imágenes volumétricas con *voxels* de $2 \times 2 \times 2$ empleando una interpolación espacial

trilineal. Los ROIs para cada tarea fueron determinados empleando los *voxels* con mayor nivel de activación dentro de los mapas obtenidos al promediar los grupos.

Para cada sujeto los mapas de activación generados durante los análisis individuales fueron empleados con el fin de identificar los cambios en la señal BOLD. El resultado ajustado (o cambio de intensidad en la señal BOLD) fue expresado como un porcentaje del promedio cerebral total. Ya que, en el análisis conjunto de todos los *voxels*, dicho promedio cerebral total fue transformado sobre una escala de 100, el cambio de intensidad en la señal representó el porcentaje de cambio respecto a la intensidad promedio de todas las imágenes transformadas. Los demás análisis estadísticos para el cambio en la señal BOLD se basaron en el resultado promedio calculado a partir de la fase de meseta de la respuesta hemodinámica. La señal BOLD promedio fue calculada combinando las magnitudes BOLD de todos los ROIs en cada paradigma.

Análisis de variables

Se realizó análisis multivariado estratificado por sexo y grupo de edad, mediante el programa Aabel 20/20 data versión 3, y Epidat versión 3.1.

En el análisis estadístico de las variables demográficas, clínicas y de desempeño las variables cualitativas se presentaron como frecuencias, y

las variables cuantitativas se calcularon en medianas y rangos intercuartiles, pues no mostraron una distribución normal. Las diferencias en los tiempos de respuesta entre los grupos se calcularon con análisis de varianza (ANOVA), y el desempeño de tarea se calculó entre grupos con el test de Kruskal-Wallis. Los datos diferentes de los de las imágenes se analizaron con el software Aabel.

Resultados

Inicialmente, 48 pacientes fueron incluidos en el estudio; finalmente, solo a 43 de ellos se los incluyó en el análisis: 3 sujetos fueron incapaces de terminar la prueba por claustrofobia, y un paciente más fue excluido por miopía severa, que limitaba su capacidad para realizar la tarea. Por último, un control fue excluido, por el hallazgo incidental de una esquirla metálica en su cuero cabelludo.

Variables clínicas y demográficas

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a variables demográficas como la edad, el sexo, el nivel educativo, el estado civil o el nivel socioeconómico. Dentro de las variables clínicas se encontraron diferencias únicamente en el puntaje de la escala YMRS. No se encontraron diferencias en el número de episodios depresivos, hipomaniacos-mixtos o maniformes, los años de enfermedad, el número

de intentos suicidas o el puntaje en la escala de Hamilton para depresión. La Tabla 1 muestra los resultados de las variables demográficas, y la Tabla 2, los de las variables clínicas, expresadas en medianas y rangos intercuartiles, ya que las medias no serían una medida representativa, dada la alta variabilidad.

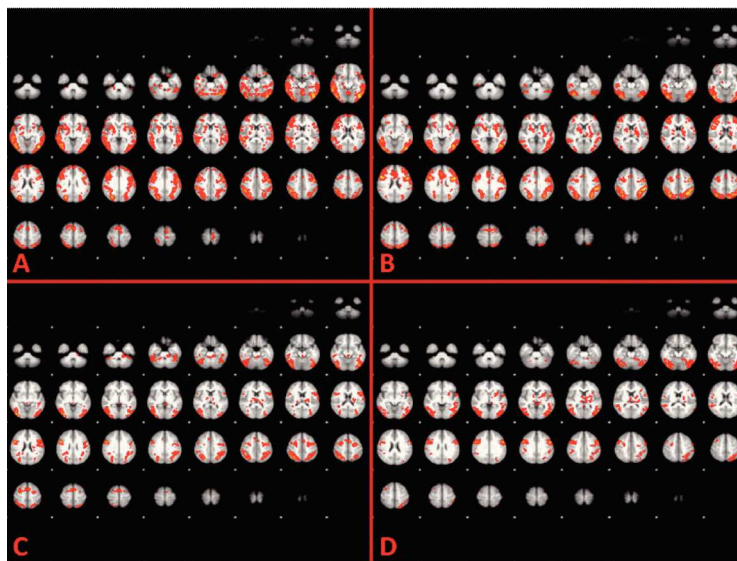
Respecto a los cambios en la activación de la señal BOLD, se encontraron diferencias en cuanto al patrón de activación del cíngulo anterior al comparar a pacientes bipolares *vs.* controles. ($p: 0,05$) No se encontraron diferencias en los patrones de activación del giro angular ($p: 0,12$), la corteza frontoorbital ($p: 0,09$), ni el lóbulo frontal ($p: 0,18$).

En las figuras 2 y 3 se pueden observar las áreas de activación en los diferentes grupos. No se encontraron diferencias en los patrones de activación entre los pacientes bipolares tipo I en tratamiento con ácido valproico o con litio *vs.* los pacientes sin tratamiento farmacológico. En la Tabla 3 se ilustran los resultados de las diferencias en la señal BOLD.

Discusión

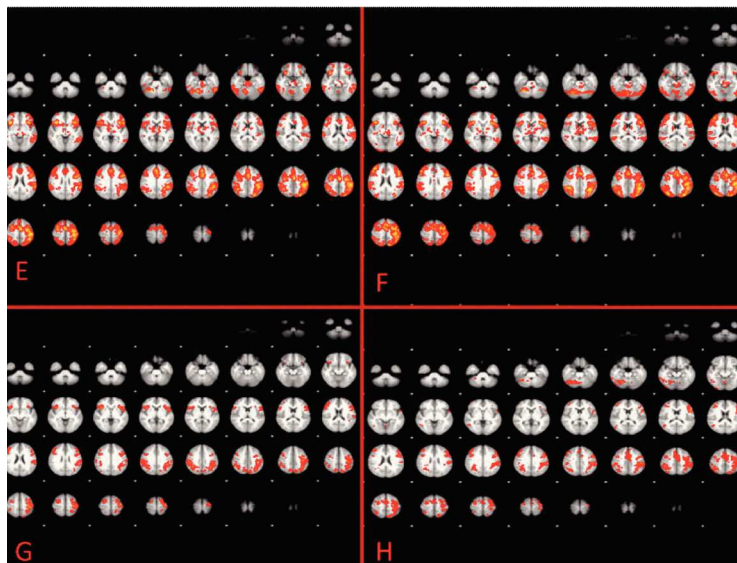
Los resultados del presente estudio corroboran, a grandes rasgos, los hallazgos de los estudios disponibles en resonancia funcional y memoria de trabajo. Se obtuvo activación en las áreas previamente descritas como relevantes en los procesos de memoria de trabajo.

Figura 2. Áreas de activación de los diferentes grupos en la fase de presentación del paradigma



A=Grupo control; B=Bipolares sin medicación; C=Bipolares con litio; D=Bipolares con ácido valproico.

Figura 3. Áreas de activación de los diferentes grupos en la fase de respuesta del paradigma de memoria de trabajo



E=Grupo control; F=Bipolares sin medicación; G=Bipolares con litio; H=Bipolares con ácido valproico.



Tabla 2. Variables clínicas por grupos de estudio

Características clínicas y demográficas	Bipolares tratados con litio			Bipolares tratados con ácido valproico			Bipolares sin tratamiento			Grupo control			p
	Mediana ICR			Mediana ICR			Mediana ICR			Mediana ICR			
Edad del primer episodio (años)	22	20	26	21	18	24	20	19,5	23	N/A			0,69
Duración de la enfermedad (años)	16	8	18	9	6	20	13	10	26	N/A			0,88
Psicosis en el primer episodio (%)	46			67			54,5			N/A			43*
Episodios depresivos	0	0	1	1	0	3	0	0	1	N/A			0,39
Episodios hipomaniacos-mixtos	2	1	3,25	2	1	3	2	2	2,5	N/A			0,60
Hospitalizaciones	2	1	4	2	1	2	2	1	2	N/A			0,30
Intentos de suicidio	0	0	0	0	0	0	0	0	0	N/A			0,66
Dosis de litio (mg/día)	1.200	900	1.200	N/A			N/A			N/A			
Litemia (mmol/L)	0,76	0,7	0,8	N/A			N/A			N/A			
Dosis de valproico (mg/día)	N/A			1.000	1.000	1.000	N/A			N/A			
Valproemia (µg/ml)	N/A			55,9	14,35	42	N/A			N/A			
Duración del tratamiento (meses)	60	24	139	48	36	108	N/A			N/A			
Tiempo sin tratamiento (meses)	N/A			N/A			60	20	108	N/A			
HAMD	0	0	2	1	0	1	0	0	0	1,5	0,25	3,5	0,09
YMRS	1	0	0	1	1	2	1	0	3,5	0	0	0	0,02

ICR= Rangos Intercuartiles; * Likelihood ratio.

Tabla 3. Diferencias en los patrones de activación de la señal BOLD en valores de *p*

	Giro angular	Cíngulo anterior	Frontoorbital	Lóbulo frontal
Bipolares tipo I <i>vs.</i> controles	0,12	0,05	0,095	0,187
Litio <i>vs.</i> sin medicación	0,108	0,14	0,613	0,195
Ácido valproico <i>vs.</i> sin medicación	0,07	2,78	0,149	0,306
Sin medicación <i>vs.</i> controles	0,60	0,45	0,49	0,98

Hasta donde alcanza el conocimiento del grupo a cargo de la presente investigación, pocos estudios han evaluado el efecto de los medicamentos en los resultados de pruebas de RMNf en pacientes bipolares; sin embargo, los estudios disponibles acerca del efecto del litio y el ácido valproico en la neurocognición no son concluyentes (3).

Chang *et al.* (7) evaluaron a 24 hijos de pacientes bipolares con síntomas afectivos, aunque no cumplieran criterios completos para trastorno bipolar. No se encontraron cambios en la morfometría ni en los neuro-metabolitos, o cambios funcionales luego de 12 semanas de tratamiento con divalproato en monoterapia; no obstante, el mismo grupo encontró en 2005 que niños con historia familiar de trastorno bipolar y exposición a litio o valproato tienden a tener mayor volumen en la amígdala, en comparación con aquellos sin exposición a dichas sustancias.

Caliguiri *et al.* (9) compararon a un grupo de pacientes bipolares sin medicación con pacientes medicados

y voluntarios sanos; a raíz de ello encontraron diferencias significativas en la activación del área motora durante una tarea de reacción motora, con un aumento en la activación en aquellos pacientes sin medicación.

Phillips (6) demostró un patrón de activación en los pacientes con medicación similar al de los controles, a diferencia de los pacientes sin medicación, quienes muestran una disminución en el nivel de activación. Sin embargo, durante los últimos años se observa una tendencia en la literatura disponible, a señalar que la medicación tiende a normalizar las alteraciones presentes en los bipolares en los patrones de activación durante tareas cognitivas, más que a ser el causante de estas alteraciones (5,6,9,10).

Una de las críticas más vistas a los estudios actuales de RMNf en pacientes bipolares es el posible sesgo en los resultados, inducido por las diferencias en el estado clínico, el abuso de sustancias psicoactivas y el uso de diferentes medicamentos entre los grupos;

de ahí la importancia de utilizar diagnósticos estandarizados. En el presente estudio se incluyó únicamente a pacientes con diagnóstico de TB I. Se estableció como criterio de exclusión el uso de sustancias psicoactivas, exceptuando el consumo de tabaco; esto, por medio de la entrevista estructurada. Sin embargo, es importante resaltar que, teóricamente, algunos de los cambios reportados pueden asociarse a un previo abuso de sustancias.

Se debe considerar como una de las fortalezas del presente estudio la inclusión de un subgrupo de pacientes bipolares tipo I sin medicación, lo que permite realizar una comparación entre el desempeño, el tiempo de respuesta y los patrones de activación en relación con los pacientes en tratamiento con ácido valproico y carbonato de litio; así se puede evaluar el posible papel de la medicación en las diferencias encontradas. Una de las limitaciones de estudiar a pacientes bipolares sin medicación reside en la probabilidad de seleccionar una subpoblación que no representa la presentación ni el curso típico de la bipolaridad.

Entre las limitaciones de esta investigación se incluye no haber controlado las posibles diferencias en la configuración cerebral según el sexo del paciente, pues se ha demostrado que este puede ser un factor de confusión a la hora de analizar los datos; tal factor deberá tenerse en cuenta al interpretar los resultados.

Para futuros estudios también sería importante incluir pruebas de tamización en orina para sustancias de abuso, y así descartar de forma objetiva dicho factor. Sin embargo, autores como Albanese *et al.* (11) sostienen que realizar preguntas estructuradas del SCID acerca del consumo/abuso de sustancias es mucho más efectivo para establecer el diagnóstico que el tamizaje en orina.

Por último, es importante resaltar que ningún paradigma refleja de forma inequívoca un proceso cognitivo: a pesar de que los paradigmas sean diseñados lo más específicamente que sea posible para evaluar una actividad determinada, se reclutan procesos ejecutivos adicionales, y es poco probable que se logre bloquear por completo los pensamientos no deseados del sujeto mientras se encuentra en el resonador (12-14).

Conclusión

Se encontraron diferencias en el patrón de activación del cíngulo anterior en la RMNf en una prueba de memoria de trabajo comparando a los pacientes bipolares tipo I *vs.* controles.

No se encontraron diferencias en el patrón de activación en RMNf con un paradigma de memoria de trabajo entre los pacientes bipolares tipo I tratados con ácido valproico o litio *vs.* pacientes bipolar tipo I que no reciben tratamiento farmacológico. Se requieren, por tanto, estudios

posteriores con una muestra más amplia, para poder determinar el verdadero efecto de la medicación en los patrones de activación cuando se evalúa la memoria de trabajo.

Referencias

1. Stuss DT, Levine B. Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Ann Rev Psychol.* 2002;53:401-33.
2. Pan L, Keener MT, Hassel S, et al. Functional neuroimaging studies of bipolar disorder: examining the wide clinical spectrum in the search for disease endophenotypes. *Int Rev Psychiatry.* 2009;21:368-79.
3. Bell EC, Wilson MC, Wilman AH, et al. Differential effects of chronic lithium and valproate on brain Activation in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol.* 2005;20:415-24.
4. Yurgelun-Todd DA, Ross AJ. Functional magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder. *CNS Spectr.* 2006;11:287-97.
5. Strakowski SM, Adler CM, Holland SK. Abnormal fMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting stroop interference task. *Am J Psychiatry.* 2005;162:1697-705.
6. Phillips ML, Travis MJ, Fagioli A, et al. Medication effects in neuroimaging studies of bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2008;165:313-20.
7. Chang K, Karchemskiy A, Kelley R, et al. Effect of divalproex on brain morphometry, chemistry, and function in youth at high-risk for bipolar disorder: a pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009;19:51-9.
8. López-Jaramillo C, Correa-Palacio A, Delgado J, et al. Diferencias en la resonancia magnética funcional en pacientes con trastorno bipolar usando un paradigma de memoria de trabajo. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2010;39:481-92.
9. Caligiuri MP, Brown GG, Meloy MJ, et al. An fMRI study of affective state and medication on cortical and subcortical brain regions during motor performan-

ce in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2003;123:171-82.

10. Caligiuri MP, Brown GG, Meloy MJ, et al. A functional magnetic resonance imaging study of cortical asymmetry in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2004;6:183-96.
11. Albanese M, Bartel R, Bruno RF, et al. Comparison of measures used to determine substance abuse in an inpatient psychiatric population. *Am J Psychiatry.* 1994;151:1077-8.
12. Adler CM, Holland SK, Schmithorst V, et al. Changes in neuronal activation in patients with bipolar disorder during performance of a working memory task. *Bipolar Disord.* 2004;6:540-9.
13. Baddeley A, Logie RH. Working memory: the multiplecomponent model. En: Miyake A, Shah P. ed. *Models of working memory: mechanisms of active maintenance and executive control.* Cambridge: Cambridge University Press; 1999. p: 28-61.
14. Morris N, Jones DM. Memory updating in working memory: the role of the central executive. *Br J Psychol.* 1990;81:111-21.

Bibliografía complementaria

- Bearden CE, Hoffman KM, Cannon D. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord.* 2001;3:106-50.
- Brambilla P, Glahn DC, Balestrieri M, et al. Magnetic resonance findings in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2005;28:443-67.
- Cerullo MA, Adler CM, Delbello MP, et al. The functional neuroanatomy of bipolar disorder. *Int Rev Psychiatry.* 2009;21:314-22.
- Ferrier IN, Thompson JM. Cognitive impairment in bipolar affective disorder: implications for the bipolar diathesis. *Br J Psychiatry.* 2002;180:293-5.
- Gruber O, Tost H, Henseler I, et al. Pathological amygdala activation during working memory performance: evidence for a pathophysiological trait marker in bipolar affective disorder. *Human Brain Mapp.* 2010;31:115-25.

- Kropf D, Müller-Oerlinghausen, B. Changes in learning, memory, and mood during lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand.* 1979;59:97-124.
- Lagopoulos J, Ivanovski B, Malhi GS. An event-related functional MRI study of working memory in euthymic bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2007;32:174-84.
- López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Ospina-Duque J, et al. Lithium treatment effects on the neuropsychological functioning of patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* 2010;71:1055-60.
- Meador KJ, Loring DW, Hulihan JF, et al. Differential cognitive and behavioral effects of topiramate and valproate. *Neurology.* 2003;60:1483-8.
- Monks PJ, Thompson JM, Bullmore ET, et al. A functional MRI study of working memory task in euthymic bipolar disorder: evidence for task-specific dysfunction. *Bipolar Disord.* 2004;6:550-64.
- Thermenos HD, Goldstein JM, Milanovic SM, et al. An fMRI study of working memory in persons with bipolar disorder or at genetic risk for bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010;153B:120-31.
- Townsend J, Bookheimer S, Foland L, et al. fMRI abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task in manic, euthymic and depressed bipolar subjects. *Psychiatry Res.* 2010;182:22-9.
- Yurgelun-Todd DA, Gruber SA, Kanayama G, et al. fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder. *Bipolar Disord.* 2000;2(3 pt 2):237-48.

Conflictos de interés: los autores manifiestan que no tienen conflictos de interés en este artículo.

Recibido para evaluación: 9 de junio del 2011

Aceptado para publicación: 15 de julio del 2011

Correspondencia
Carlos López- Jaramillo
Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina
Universidad de Antioquia
Calle 64 No. 51 D 38
Medellín, Colombia
clopez@medicina.udea.edu.co