

Resonancia magnética funcional en pacientes adultos eutímicos con trastorno bipolar tipo I: una visión neuropsicológica y neurofuncional

Cristian Vargas Upegui¹

Andrés Correa-Palacio²

Jenny García³

Carlos López-Jaramillo⁴

Resumen

Introducción: En la última década se han realizado varios estudios de resonancia magnética funcional en la fase eutímica del trastorno bipolar tipo I; por lo tanto, es necesario hacer una revisión crítica de los hallazgos reportados. *Métodos:* Revisión de la literatura, consistente en búsqueda, lectura y análisis de los estudios de resonancia magnética funcional en adultos eutímicos con trastorno bipolar tipo I en las bases de datos científicas PubMed, EMBASE, SciELO y Lilacs, sin límite cronológico. *Resultados:* Los hallazgos neuroanatómicos y neuropsicológicos se presentan en dos bloques: primero, memoria de trabajo con paradigmas N Back y Stenberg y, segundo, función ejecutiva con interferencia en atención selectiva o pruebas tipo Stroop (palabra/color, numérico y emocional) y control inhibitorio con pruebas go/no go. *Conclusiones:* Los resultados fueron contradictorios por diferencias en los paradigmas, criterios de inclusión, síntomas residuales, medicamentos e historia de psicoactivos. En pruebas Stroop y de memoria de trabajo se identificó una disfunción prefrontal en comparación con los controles (específicamente en la región dorsolateral), por lo que fue propuesta como un rasgo característico del trastorno. La región frontopolar (AB 10) parece ser clave en la disfunción frontal; por su parte, el cíngulo anterior, la corteza parietal y la prefrontal ventral necesitan ser replicadas en investigaciones posteriores en las que haya un mejor control de los factores de confusión.

Palabras clave: Resonancia magnética funcional, trastorno bipolar, eutimia, Stroop, memoria.

Title: Functional Magnetic Resonance Imaging in Euthymic Adult Patients with Bipolar Disorder Type I: Neuropsychological and Neurofunctional Aspects.

¹ Médico. Residente de segundo año de Psiquiatría en la Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

² Médico psiquiatra. Grupo de Investigación en Psiquiatría, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

³ Psiquiatra, MSc y PhD en Epidemiología. Profesora asociada del Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

⁴ 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.

Abstract

Introduction: Several studies using functional magnetic resonance imaging during the euthymic phase of bipolar disorder type I have been performed in the last decade. A critical review of the findings is therefore required. **Methods:** The major databases (Pubmed, EMBASE, Lilacs, and Scielo) were consulted searching studies of fMRI in euthymic adults with Bipolar disorder type I without timeframe limits. **Results:** The neuroanatomical and neuropsychological findings are presented in two parts: 1) working memory with N-back and Stenberg paradigms, and 2) Executive function with interference in selective attention or Stroop test (word / color, counting and emotional) and inhibitory control with go / no go tasks. **Conclusions:** The results were contradictory due to differences in paradigms, inclusion criteria, residual symptoms, and history of drugs. Prefrontal dysfunction was identified in the Stroop test and in working memory tasks compared with controls (specifically dorsolateral region) which has been proposed as a feature of the disorder. Frontopolar area (BA 10) appears to be important in frontal dysfunction. Findings in areas such as the anterior cingulate and parietal and ventral prefrontal cortex need to be replicated in subsequent research with a closer control of confounding factors.

Key words: Functional magnetic resonance imaging, bipolar disorder, euthymia, Stroop, memory.

Introducción

El *trastorno bipolar* (TB) característicamente ha sido reconocido por presentar episodios de síntomas que fluctúan entre los polos de la manía y la depresión, con periodos intercríticos de eutimia, en los cuales hay

estabilización en la sintomatología (1). Las últimas investigaciones en la fase eutímica han mostrado que, a pesar de la mejoría sintomática, existen cambios cognitivos muy sutiles durante esta etapa (2-6). Estudios neuropsicológicos tradicionales en paciente eutímicos con TB han identificado alteraciones en el desempeño de tareas relacionadas con memoria de trabajo, función ejecutiva, atención/concentración, organización visoespacial, fluidez verbal y resolución de problemas, además de memoria declarativa, verbal y episódica (5,7-13). Sin embargo, estos hallazgos han sido difíciles de interpretar, por la variabilidad de las pruebas, el efecto cognitivo de los medicamentos y la presencia de síntomas residuales (14).

La fase eutímica también se ha estudiado con imágenes funcionales, como la *resonancia magnética funcional* (RMf), en la que se utilizan los paradigmas neuropsicológicos de activación, que son tareas experimentales establecidas previamente bajo un modelo teórico, en el que se conoce de forma predecible la función evaluada y los mecanismos responsables de esta. Así, mientras se realiza la RMf, el paciente ejecuta una tarea que representa total o parcialmente una función cognitiva específica (15).

Existen muchos estudios que han aplicado RMf en los pacientes con TB I durante la fase eutímica y han utilizado diferentes paradigmas neuropsicológicos, como las pruebas

stroop task y *n-back task*, con el fin de evaluar el desempeño de los pacientes y sus diferencias respecto a los controles (16,17-24). Estos estudios se han realizado persiguiendo tres grandes objetivos: 1. dilucidar cuáles son los circuitos neurobiológicos comprometidos, 2. caracterizar la fase de eutimia y 3. identificar rasgos y posibles endofenotipos, que permitan abrir las puertas hacia la investigación genética del trastorno (25-27).

El objetivo de este artículo es revisar de forma crítica la bibliografía disponible sobre estudios que hayan realizado RMf en pacientes adultos con TB I en la fase eutímica y presentar la información desde una visión neuroanatómica y neuropsicológica, para poder identificar tanto los aspectos comunes entre los estudios como sus incongruencias.

Métodos de revisión

Para identificar los estudios de pacientes eutímicos con TB I a quienes se les realizó RMf, se realizó una búsqueda en las bases de datos Pubmed, EMBASE, SciELO y Lilacs, sin límite cronológico, y se utilizaron los siguientes términos MESH en diferentes combinaciones: *bipolar disorder, euthymic, functional magnetic resonance imaging, fMRI, neuropsychological-neurocognitive disturbances, functional neuroanatomy, declarative and procedural memory, working memory task*.

Los artículos encontrados se seleccionaron por medio del *abs-*

tract, según los siguientes criterios de inclusión: estudios en pacientes adultos con TB I, que incluyeran un grupo en fase eutímica a quienes se les realizara RMf con un paradigma neurofuncional definido. Adicionalmente, se hizo una revisión de las referencias de los artículos seleccionados y se localizaron las que cumplieran los criterios de inclusión.

Resultados

Hallazgos en RMf en pacientes adultos con TB I en fase eutímica

Los artículos y los hallazgos encontrados se analizaron desde el punto de vista neuroanatómico y neuropsicológico, y se organizaron en dos bloques de información, incluyendo en cada reporte la explicación del paradigma utilizado: 1. memoria de trabajo, con pruebas *N-back* y *Stenberg* (17,18,20,28-37) y 2. función ejecutiva con interferencia en atención selectiva, paradigmas tipo *stroop* (28-30) y control inhibitorio con pruebas *go/no go* (38).

Memoria de trabajo

La *memoria de trabajo* (MT) es un proceso en el cual el cerebro almacena la información, la mantiene sostenida en la mente y la manipula en cortos periodos, con el fin de realizar una acción específica (39). Es indispensable en la planeación, ejecución e interacción con el medio, y muchos autores han demostrado su

alteración en las etapas de eutimia (3,5-7,11,17,18,20,28-37,40,41).

En esta revisión se encontraron doce estudios primarios, en los cuales se realizó RMf a pacientes eutímicos en comparación con controles, con el fin de identificar las diferencias en activación cerebral mientras realizaban tareas relacionadas con memoria de trabajo (17,18,20,28-37). Tres de los estudios estaban dirigidos a explorar áreas neuroanatómicas específicas, como la corteza prefrontal y la amígdala, y los otros compararon las áreas cerebrales de una forma global (28,32,34). Todos los estudios incluyeron pacientes eutímicos y controles, uno de ellos adicionó un grupo de pacientes esquizofrénicos, dos incluyeron grupos de familiares, y el estudio de Townsend y colaboradores los comparó con dos grupos de pacientes en episodio depresivo y en fase maniaca (28,29,32,36).

Paradigmas neuropsicológicos utilizados

Los paradigmas neurofuncionales utilizados en los estudios fueron las llamadas tareas *n-back*, que están más relacionadas con la manipulación de la información, y el paradigma de Stenberg, relacionado con el mantenimiento de esta (30). El paradigma *n-back* consiste en tareas en las que se busca que el paciente reconozca o recuerde un estímulo que se presentó previamente (por ejemplo, un número); así, en una tarea *1-back* se le pide al pacien-

te que recuerde el estímulo previo o que reconozca si el estímulo actual corresponde al presentado anteriormente; *2-back* implica identificar si el estímulo actual corresponde al presentado en dos muestras previas, y así sucesivamente, aumentando la exigencia (42) (Figura 1).

El otro paradigma es el de Stenberg, en el cual se le presenta al paciente una lista de estímulos durante unos segundos (por ejemplo, palabras), se retira la lista y se le presenta una palabra “meta”; el paciente debe identificar si este último estímulo estaba incluido en la lista (42) (Figura 2). Estas tareas varían en los diferentes estudios en el tipo de estímulo, frecuencias, ubicación espacial y repeticiones. Solo dos de los doce estudios encontraron menor desempeño de los pacientes con TB I durante las tareas (29,36).

Hallazgos en RMf

En la población sana, la RMf con pruebas de memoria de trabajo muestra activación de la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) -áreas de Brodmann- (AB) 9-46 y parietal posteroinferior (AB 4), pero los estudios de pacientes eutímicos con TB no son tan concluyentes, pues se han reportado cambios en muchas áreas cerebrales (43). En estudios de memoria de trabajo, un grupo de autores está a favor del aumento de la activación en áreas frontales y parietales, otro grupo ha mostrado disminución y algunos no

identifican cambios, pero reportan otras regiones cerebrales (20,35,36).

Hallazgos a favor de hipoactivación cerebral en MT

Townsend y colaboradores identificaron en pacientes con TB I (eutímicos, maníacos y depresivos) una disminución de la activación en CPF DL (AB 9-46) y en región parietal inferior derecha (AB 40), al compararlo con los controles. Lagopoulos y colaboradores, en un intento por separar la MT en tres procesos (codificación, retraso y respuesta), utilizaron un modelo derivado del paradigma de Stenberg y mostraron un patrón de respuesta frontal atenuada en los pacientes eutímicos. En la misma dirección, Hamilton y colaboradores encontraron menor activación en la CPF DL, pero sin significación estadística (32). Uno de los estudios más recientes, por medio del paradigma *2-back* comparó pacientes eutímicos con familiares y controles, e identificó hipoactivación en región frontopolar izquierda (AB 10) e hiperactivación de la ínsula anterior del mismo lado, pero sin cambios en la región dorsolateral, por lo cual propusieron un modelo de hipofrontalidad con hiperactivación límbica (29).

Entre los resultados que apoyan una disminución de la activación frontal, Monks y colaboradores, utilizando ambas pruebas (Stenberg y *2-back*), encontraron con el segundo paradigma una disminución frontal,

temporal y parietal bilateral, pero con incremento en región precentral izquierda, supramarginal izquierda y frontal media derecha (17).

El Grupo de Investigación en Psiquiatría de la Universidad de Antioquia, por medio de un paradigma de memoria operativa con doce pacientes eutímicos y cuatro controles, identificó en estos últimos una hiperactivación significativamente mayor durante la condición de respuesta (44). Los resultados completos de este estudio y las áreas comprometidas serán ampliados en una próxima publicación.

En conclusión, al analizar los artículos que han reportado disminución de la activación cerebral, se ha descrito un patrón de hipoactivación frontal; dos autores delimitaron la región al mostrar el compromiso dorsolateral (AB 9-46), pero uno de ellos sin significación estadística (17,18,38). Otra región común de hipoactivación es la región parietal inferior (17,28), que también se activa en pacientes sanos. Adicionalmente, se ha demostrado hipoactivación del cíngulo derecho, precuneus y cerebelo, hallazgos que no son reproducibles entre los diferentes estudios (17).

Hallazgos a favor de hiperactivación cerebral en MT

Un segundo grupo de estudios muestra una tendencia hacia la hiperactivación, pero con menos consistencia. Frangou y colabora-

dores (35), en un estudio con siete pacientes eutímicos y siete controles, observó que aquellos con TB I tenían mayor activación frontal superior e inferior bilateral (AB 6, 47), frontal superior (AB 10), frontal inferior izquierda (AB 44) y temporal superior, pero no pudo encontrar diferencias significativas, posiblemente por el bajo poder de la muestra y por la exigencia de los criterios de inclusión.

Adler y colaboradores (20) no encontraron hipoactivación, pero sí identificaron aumento de la activación frontopolar (AB 10), que apoyaron los hallazgos de Frangou y colaboradores (35), pero contradijeron los resultados de Hamilton y colaboradores (32); además, identificó hiperactivación en región parietal posterior, ganglios basales y tálamo. Otro autor mostró compromiso de la corteza prefrontal con aumento de la activación (giro ventrolateral/polo frontal izquierdo AB 10-47) en pacientes y familiares, dependiendo del grado de dificultad del paradigma, y propuso la hiperactivación frontal como posible endofenotipo (36).

Chang y colaboradores (37) mostraron mayor activación en CP DLT izquierda (AB 9), frontal inferior derecho (AB 11) y otras áreas subcorticales, pero hay que tener en cuenta que el 92% de los pacientes tenía comorbilidad: 92%, trastorno de déficit de atención e hiperactividad; 58%, trastorno oposicional desafiante, y 33%, trastorno de ansiedad. Finalmente, Haldane y

colaboradores (33), en un estudio en el cual comparó pacientes eutímicos con controles antes y después del tratamiento con lamotrigina, encontró hiperactivación frontal en giro medio derecho (BA 9) y superior bilateral (BA 8), y en región parietal inferior derecha (BA 40), superior izquierda (BA 7) y cerebelo. No obstante, es importante aclarar que este estudio definió los criterios de eutimia de forma diferente a los otros estudios, pues determinó el punto de corte de la *depression rating scale (HAM-D)* menor de 14, cuando otros autores lo definieron menor de 7, lo que disminuyó la especificidad por síntomas residuales depresivos (33).

En conclusión, dentro de los seis estudios que están a favor de la hiperactivación, tres han reportado compromiso frontopolar (AB 10) que no es característico de la MT en sujetos sanos (20,35,36). Adicionalmente, dos artículos reportaron compromiso del área 9 correspondiente a la región dorsolateral, y algunos han reportado hiperactivación del área frontal inferior 47, tálamo, ganglios basales, corteza parietal y corteza visual (20,32,33,35-37).

Función ejecutiva

Interferencia en atención selectiva

Pruebas “STROOP”

El efecto *stroop*, inicialmente descrito en 1935 por el psicólogo

John Ridley Stroop, demuestra que cuando una persona está realizando una tarea con respuesta automática, como en el caso de leer nombres de colores, puede haber alguna interferencia en la atención si los estímulos presentados no son congruentes (45). Por ejemplo, tener la palabra “rojo” escrita en tinta azul hace que el individuo aumente el tiempo de reacción mientras inhibe la tendencia automática, soluciona el conflicto entre los estímulos y responde adecuadamente (23,42). Los investigadores miden el tiempo de reacción y los errores en los pacientes, y los comparan con los controles (42). El ejemplo utilizado previamente para explicar el efecto *stroop* corresponde al conflicto palabra/color (*color-word stroop*), pero existen otras posibilidades de interferencia.

La capacidad de controlar la “interferencia en atención selectiva” hace parte del control ejecutivo y se ha relacionado con la corteza prefrontal y el cíngulo anterior (CA). Por lo tanto, algunos autores han sugerido estas tareas como elementos discriminatorios de compromiso frontal (22-24,46-48).

En la presente revisión se seleccionaron tres paradigmas que han mostrado diferencias en la RMf de pacientes eutímicos con TB I, los cuales serán revisados a continuación (22,47,49): prueba conflicto palabra/color (*color-word stroop*), *stroop* numérico (*counting stroop*) y *stroop* emocional.

Prueba conflicto palabra/color (PCPC) o “color-word stroop”

Se encontraron tres estudios que incluían pacientes eutímicos con TB I, a los cuales se les aplicó el paradigma PCPC, pero con diseños diferentes (22,23,46). Un estudio incluyó once pacientes eutímicos con TB I y concluyó que había una hipoactivación en la región dorsal del CA derecho conocida como “área de atención a la acción”, con un aumento de la activación en CPF DL bilateral (AB 46,10), que nos haría pensar en una posible disfunción del CA con compensación de la CPF DL, o una alteración en la modulación de la CPF sobre estructuras como el cíngulo (22). Pero estos hallazgos no fueron reproducibles en los otros dos estudios, pues ninguno encontró alteración en el cíngulo anterior (29,48).

Kronhaus y colaboradores identificaron hipoactivación en la CPF ventrolateral (AB 47), pero también en la dorsolateral (AB 46), lo que contradijo el estudio inicial. Este autor también reportó diferencias en el giro fusiforme, *precuneus* izquierdo y región orbitofrontal, y muy posiblemente la variabilidad en sus hallazgos fue secundaria a la persistencia de síntomas depresivos residuales, pues los pacientes no estaban completamente eutímicos (23). El tercer estudio de Blumberg y colaboradores identificó en todas las fases del TB I (eutimia, depresión y manía) una disminución en la CPF ventral (AB 10-47), lo cual

nos permite iniciar la propuesta de la hipofrontalidad como un rasgo característico del TB I (46). Hasta ahora, con las pruebas PCPC solo dos estudios apoyan la hipofrontalidad y, más específicamente, en la CPF ventral (23,47), diferente a la región dorsolateral que relacionábamos con la memoria de trabajo en la primera parte del artículo (17,18).

“Stroop” numérico o “counting stroop”

La tarea de interferencia *stroop* numérica consiste en una prueba en la que al paciente se le muestra una lista que puede ir desde uno hasta cuatro palabras, y las palabras son estos mismos números en letras (50). Se presenta un estímulo congruente cuando el número de repeticiones corresponde al número escrito (dos dos) y uno incongruente cuando no corresponden (dos dos dos); el paciente debe oprimir un botón respondiendo el número de columnas de palabras observadas, independientemente del significado (42) (Figura 3). Este paradigma fue descrito por Bush y colaboradores, quienes encontraron que las áreas activas eran el cíngulo anterior y la CPFDL (51), y ha sido de utilidad, pues disminuye el riesgo de interferencia por los movimientos cefálicos al pronunciar las respuestas.

Se encontraron dos artículos que han utilizado este paradigma (24,49). Roth y colaboradores, con pacientes que incluían todas las fases anímicas, reportaron una hipoactivación frontal

inferior (AB 13), frontal medial derecha (AB 6) y del cíngulo posterior (AB 31), pero también en el giro occipital medio (AB 19), parahipocampal (AB 35) y fusiforme izquierdos (24). Si bien los autores concluyen que el factor más importante fue la hipoactivación frontal, hay muchas otras áreas comprometidas que podrían estar relacionadas con la presencia de delirios en el 50% de los pacientes o con la historia de consumo de psicoactivos, que fue ignorada.

El grupo de Strakowski, con un diseño más estricto (49), controlando los criterios de eutimia mínimo cuatro semanas antes y haciendo análisis toxicológico, reportó que tanto controles como pacientes activaron CA y CPFDL, y reprodujeron los hallazgos de Bush y colaboradores (51), pero los controles presentaron mayor activación en áreas temporales, frontales, putamen izquierdo y cerebelo medial, con mayor activación de los pacientes en región occipital (49). Como se puede observar, estos hallazgos son confusos y solo la hipoactivación frontal aparece como un factor común, aunque las áreas específicas no son tan reproducibles, lo que exige mayores estudios con control adecuado de los factores de confusión como medicación, historia de consumo de sustancias, síntomas residuales, entre otros (7).

“Stroop” emocional

En este paradigma, la interferencia es presentada por la car-

ga emocional de las palabras, que puede ser negativa (por ejemplo, “muerte”), neutral (“cocina”) o positiva (“feliz”). Se presentan al paciente palabras en cuatro colores, de diferente carga emocional, y los pacientes presionan un botón dependiendo del color identificado (47). Si el paciente tiene alteraciones en el procesamiento emocional, posiblemente su desempeño sea diferente al compararlo con un control.

En esta revisión se encontraron dos artículos que utilizaron este paradigma (47,49). Lagopoulos y colaboradores identificaron hipoactivación en la CPF ventral (medial izquierda) y en CPFDL derecha, con aumento en el hipocampo izquierdo y amígdala derecha (47), y Malhi y colaboradores demostraron menor activación en corteza prefrontal ventral, incluyendo el giro frontal inferior (AB 47), pero también en el giro temporal superior (AB 38) y medio (AB 20), y en otras estructuras subcorticales (51). El compromiso de la corteza prefrontal ventral no solo fue reportado por estos autores, sino, también, por Kronhaus y Blumberg, y fue específicamente la región frontal-ventral izquierda el hallazgo común de dos de los estudios (23,46,47). De igual forma, el compromiso de la CPFDL ya había sido reportado por Kronhaus en 2006 (23).

Estos dos estudios de *stroop* emocional sugieren que los pacientes con TB I, ante la disfunción de la corteza prefrontal, activan otras

regiones subcorticales como mecanismo compensatorio o que las conexiones de procesamiento afectivo producen una inhibición cortical frontal, pero ambas teorías necesitan más evidencia (22,46,47,49).

Control inhibitorio

Pruebas “go/no go” (acción/inhibición)

Las pruebas *go/no go* (acción/inhibición) exigen que los pacientes respondan a un tipo de estímulo con una acción motora y que se abstengan de responder ante otro tipo de estímulo. Por ejemplo, se le pide al paciente que presione un botón cuando aparezca cualquier letra del abecedario, y que no lo presione cuando se le presente la letra “X” (52). Estas tareas son usadas con el fin de evaluar uno de los componentes más importantes de la función ejecutiva, conocido como control inhibitorio, que es necesario en la regulación de los comportamientos diarios de los humanos, pues exige que un individuo sea capaz de detener su respuesta cuando se le solicita (38). Algunos autores han relacionado la alteración de estas pruebas con el grado de impulsividad y, por lo tanto, con los pacientes con TB I (52).

Hay varios estudios de RMf en los cuales se ha evaluado el control inhibitorio durante el episodio de manía, los cuales han mostrado diferencias en la activación cerebral

en áreas como la corteza prefrontal, corteza orbitofrontal, hipocampo, cíngulo izquierdo y amígdala, entre otros (53-55). Cuando buscamos las investigaciones en adultos eutímicos con TB los resultados son muy pocos, y dentro de ellos solo se identifica un estudio prototipo en pacientes con TB I (38,56,57). Este estudio es el de Kaladjian y colaboradores, quienes realizaron pruebas *go/no go* a 20 pacientes con TB I eutímicos y los compararon con 20 controles; ellos encontraron que no había diferencias ni en tiempo ni en exactitud para el desempeño de la tarea, y, además, demostraron que los pacientes tenían una hipoadactivación en la corteza frontopolar izquierda (AB 10) y amígdala dorsal bilateral durante la realización de la tarea, lo que propone la disfunción de estas dos regiones como un factor de riesgo de impulsividad (38).

Es importante anotar que autores presentados al inicio del artículo, como Thermenos y colaboradores, Drapier y colaboradores, Frangou y colaboradores, y Adler y colaboradores, con paradigmas de memoria de trabajo, también reportaron diferencias en la activación de la corteza orbitofrontal (AB 10) cuando se comparó con los sujetos controles (20,29,35,36).

Discusión

En MT, a pesar de que los resultados son contradictorios, la

tendencia de los estudios es a mostrar diferencias en la activación en corteza prefrontal y parietal, con compromiso más específico de la CPF DL y de la región frontopolar (20,33,35,36). Los hallazgos que muestran el compromiso límbico o subcortical no son tan reproducibles para asegurar una disfunción córtico-límbica, como lo sugirieron Thermenos y colaboradores (29), ni córtico-subcortical como lo sugirieron Chang y colaboradores (37). Algunos autores han explicado las inconsistencias encontradas por los síntomas residuales, el coeficiente intelectual, las comorbilidades y la variedad de los paradigmas, pero muchos de los estudios controlaron estos factores adecuadamente, y un alto porcentaje de ellos utilizaron la estructura de las pruebas *n_back* (17,18,20,28,29,32,35,37).

Otra posible explicación a las diferencias en los hallazgos es el efecto de los medicamentos a corto y largo plazos, lo que podría explicar el solapamiento de los resultados en algunas regiones cerebrales. Las inconsistencias en los hallazgos podrían sugerir que la disfunción en áreas relacionadas con MT no es característica de toda la población TB I, sino de algunos subgrupos, o que esta alteración está relacionada con otros factores psicopatológicos hasta ahora no controlados.

Es llamativo que la medición de la MT con los paradigmas no reproduzca el déficit observado con pruebas neuropsicológicas tradi-

cionales que evalúan también MT, lo que nos muestra que posiblemente la diferencia está en otros procesos neuropsicológicos más complejos utilizados en las pruebas tradicionales, que no están siendo medidos adecuadamente en los paradigmas y que necesitan ser especificados en estudios posteriores (3,5-7,19,20,28,37,40,41).

Respecto a la interferencia en atención selectiva, es difícil demostrar hallazgos reproducibles entre los tres grupos de pruebas *stroop*, por los argumentos ya presentados. Los estudios de RMf en *stroop* en controles muestran activación de la CPF y del CA, que son necesarios para la atención, inhibición de impulsos y respuesta adecuada, pero a diferencia de la CPF, el cíngulo anterior solo fue reportado por un estudio (46). La hipoactivación de la corteza prefrontal fue el área más común en los hallazgos de RMf, lo que nos sugiere una disfunción de la corteza prefrontal en TB I, que, según algunos autores, puede ser un rasgo característico del trastorno, pues hay datos que muestran su persistencia, independientemente de la etapa anímica (46).

Esa teoría que sugiere un compromiso frontal es apoyada por otros autores que han mostrado reducción de los volúmenes, disminución de la sustancia gris y cambios en la densidad de la glía en la CPF (58). Las nuevas investigaciones deben tratar de dilucidar el papel de la región ventral de la CPF y su relación con

el CA (46,47). Todos los estudios, excepto el del grupo de Strakowski, encontraron que no había diferencias estadísticamente significativas en el desempeño de las tareas, pero algunos hallaron menor velocidad en la respuesta (22-24,46,48,49).

Conclusiones

Existe una marcada variabilidad en los diseños y en los resultados de los estudios de paradigmas de memoria de trabajo, función ejecutiva e interferencia en atención selectiva. Los resultados en varias ocasiones fueron contradictorios, por factores como las diferencias técnicas en los paradigmas, la heterogeneidad en los criterios de exclusión, la variabilidad en el diagnóstico de eutimia, los factores farmacológicos, la historia de consumo de psicoactivos, entre otros. A pesar de estos problemas, en los estudios de *memoria de trabajo* y *pruebas de inferencia en atención selectiva tipo stroop* se pudo identificar el compromiso importante de la corteza prefrontal, y más específicamente, de la región dorsolateral. Basados en este hallazgo, algunos autores proponen la disfunción prefrontal como un rasgo característico del trastorno.

Se identificaron otras tres áreas de gran relevancia, como la corteza prefrontal ventral, la corteza parietal y el cíngulo anterior, que deben ser estudiadas con mayor rigor para poder aclarar su papel en el trastorno y poder definir en qué grupo de

pacientes se encuentran alterados. La región frontopolar (AB 10), más específicamente la izquierda, es reportada en varios estudios, tanto de memoria de trabajo y en las pruebas de control inhibitorio (*go/no go*), como una región con diferencias en la activación de los pacientes, y su estudio en investigaciones posteriores podría ayudar a entender la dinámica y la disfunción del lóbulo frontal. Los hallazgos de esta revisión confirman la relevancia de la corteza prefrontal en la fisiopatología de los pacientes con TB I.

Es necesario continuar la investigación dirigida hacia estas áreas específicas, tratar de aumentar el conocimiento y los tipos de paradigmas, y estimular los estudios clínicos en pacientes eutímicos con TB I, pero garantizando un mejor control de factores de confusión, como la terapia farmacológica, la historia de consumo de psicoactivos y los síntomas residuales.

Referencias

1. Olley A, Malhi GS, Mitchell PB, et al. When euthymia is just not good enough: the neuropsychology of bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis.* 2005;193:323-30.
2. Altshuler L, Tekell J, Biswas K, et al. Executive function and employment status among veterans with bipolar disorder. *Psychiatr Serv.* 2007;58:1441-7.
3. Altshuler LL, Ventura J, van Gorp WG, et al. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry.* 2004;56:560-9.
4. Altshuler LL, Bearden CE, Green MF, et al. A relationship between neurocognitive impairment and functional impairment in bipolar disorder: a pilot study. *Psychiatry Res.* 2008;157:289-93.
5. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord.* 2001;3:106-50.
6. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2006;93:105-15.
7. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, et al. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med.* 2008;38:771-85.
8. Deckersbach T, Savage CR, Reilly-Harrington N, et al. Episodic memory impairment in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: the role of memory strategies. *Bipolar Disord.* 2004;6:233-44.
9. Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, et al. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 1999;175:246-51.
10. Martínez-Aran A, Vieta E, Reinares M, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2004;161:262-70.
11. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord.* 2002;72:209-26.
12. Rubinsztein JS, Sahakian BJ. Cognitive impairment in bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2002;181:440.
13. van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55:41-6.
14. Lund Y, Nissen M, Rafaelsen OJ. Long-term lithium treatment and psychological functions. *Acta Psychiatr Scand.* 1982;65:233-44.
15. Martínez-Rosas A, Alonso-Vanegas M. Aspectos neuropsicológicos de la resonancia magnética funcional. *Revista Ecuatoriana de Neurología.* 2007;16. s.p.

16. Wessa M, Houenou J, Paillere-Martinot ML, et al. Fronto-striatal overactivation in euthymic bipolar patients during an emotional go/no go task. *Am J Psychiatry*. 2007;164:638-46.
17. 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.
18. 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.
19. Adler CM, Holland SK, Enseleit S, et al. Age-related changes in regional activation during working memory in young adults: an fMRI study. *Synapse*. 2001;42:252-7.
20. 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.
21. Blumberg HP, Martin A, Kaufman J, et al. Frontostriatal abnormalities in adolescents with bipolar disorder: preliminary observations from functional MRI. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1345-7.
22. Gruber SA, Rogowska J, Yurgelun-Todd DA. Decreased activation of the anterior cingulate in bipolar patients: an fMRI study. *J Affect Disord*. 2004;82:191-201.
23. Kronhaus DM, Lawrence NS, Williams AM, et al. Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex. *Bipolar Disord*. 2006;8:28-39.
24. Roth RM, Koven NS, Randolph JJ, et al. Functional magnetic resonance imaging of executive control in bipolar disorder. *Neuroreport*. 2006;17:1085-9.
25. Cerullo MA, Adler CM, Delbello MP, et al. The functional neuroanatomy of bipolar disorder. *Int Rev Psychiatry*. 2009;21:314-22.
26. Pearson GD. Structural and functional brain changes in bipolar disorder: a selective review. *Schizophr Res*. 1999;39:133-40.
27. Jamrozinski K. Do euthymic bipolar patients have normal cognitive functioning? *Curr Opin Psychiatry*. 2010;23:255-60.
28. Townsend J, Bookheimer SY, Foland-Ross LC, 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.
29. Thermenos HW, Goldstein JM, Milavovic 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.
30. Manoach DS. Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr Res*. 2003;60:285-98.
31. 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.
32. Hamilton LS, Altshuler LL, Townsend J, et al. Alterations in functional activation in euthymic bipolar disorder and schizophrenia during a working memory task. *Hum Brain Mapp*. 2009;30:3958-69.
33. Haldane M, Jogia J, Cobb A, et al. Changes in brain activation during working memory and facial recognition tasks in patients with bipolar disorder with Lamotrigine monotherapy. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18:48-54.
34. 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. *Hum Brain Mapp*. 2010;31:115-25.
35. Frangou S, Kington J, Raymont V, et al. Examining ventral and dorsal prefrontal function in bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Eur Psychiatry*. 2008;23:300-8.
36. Drapier D, Surguladze S, Marshall N, et al. Genetic liability for bipolar disorder is characterized by excess

- frontal activation in response to a working memory task. *Biol Psychiatry*. 2008;64:513-20.
37. Chang K, Adleman NE, Dienes K, et al. Anomalous prefrontal-subcortical activation in familial pediatric bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging investigation. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:781-92.
38. Kaladjian A, Jeanningros R, Azorin JM, et al. Reduced brain activation in euthymic bipolar patients during response inhibition: an event-related fMRI study. *Psychiatry Res*. 2009;173:45-51.
39. Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4:829-39.
40. Mur M, Portella MJ, Martínez-Aran A, et al. Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients: executive function as a core deficit. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:1078-86.
41. Glahn DC, Bearden CE, Niendam TA, et al. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord*. 2004;6:171-82.
42. Tirapu-Ustároz J, Muñoz-Céspedes JM, Pelegrín-Valero C, et al. Propuesta de un protocolo para la evaluación de las funciones ejecutivas. *Revista de Neurología*. 2005;41:177-86.
43. Cohen JD, Perlstein WM, Braver TS, et al. Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*. 1997;386:604-8.
44. López-Jaramillo C, Correa-Palacio A, Delgado J, et al. Diferencias en la resonancia magnética funcional en pacientes con trastorno afectivo bipolar usando un paradigma de memoria de trabajo. *Rev. Colomb. Psiquiat*. 2010;39:481-92.
45. Macleod CM. Ridley Stroop, creator of a landmark cognitive task. *Canadian Psychology*. 1999;32:521-4.
46. Blumberg HP, Leung HC, Skudlarski P, et al. A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state- and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:601-9.
47. Lagopoulos J, Malhi GS. A functional magnetic resonance imaging study of emotional Stroop in euthymic bipolar disorder. *Neuroreport*. 2007;18:1583-7.
48. Malhi GS, Lagopoulos J, Sachdev PS, et al. An emotional Stroop functional MRI study of euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2005;7 Suppl 5:58-69.
49. Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, et al. Abnormal FMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting Stroop interference task. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1697-705.
50. Bush G, Whalen PJ, Shin LM, et al. The counting Stroop: a cognitive interference task. *Nat Protoc*. 2006;1:230-3.
51. Bush G, Whalen PJ, Rosen BR, et al. The counting Stroop: an interference task specialized for functional neuroimaging-validation study with functional MRI. *Hum Brain Mapp*. 1998;6:270-82.
52. Welander-Vatn AS, Jensen J, Lycke C, et al. No altered dorsal anterior cingulate activation in bipolar II disorder patients during a Go/No-go task: an fMRI study. *Bipolar Disord*. 2009;11:270-9.
53. Passarotti AM, Sweeney JA, Pavuluri MN. Neural correlates of response inhibition in pediatric bipolar disorder and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*. 2010;181:36-43.
54. Mazzola-Pomietto P, Kaladjian A, Azorin JM, et al. Bilateral decrease in ventrolateral prefrontal cortex activation during motor response inhibition in mania. *J Psychiatr Res*. 2009;43:432-41.
55. Altshuler LL, Bookheimer SY, Townsend J, et al. Blunted activation in orbitofrontal cortex during mania: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*. 2005;58:763-9.
56. Dixon T, Kravariti E, Frith C, et al. Effect of symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychol Med*. 2004;34:811-21.
57. Frangou S, Haldane M, Roddy D, et al. Evidence for deficit in tasks of ventral,

but not dorsal, prefrontal executive function as an endophenotypic marker for bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;58:838-9.

58. Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*. 1997;386:824-7.

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

Recibido para evaluación: 6 de junio del 2011

Aceptado para publicación: 30 de junio del 2011

Correspondencia

Carlos López-Jaramillo

Facultad de Medicina

Universidad de Antioquia

Calle 64 No. 51D-38

Medellín, Colombia

clopez@medicina.udea.edu.co