

Diferencias en la resonancia magnética funcional en pacientes con trastorno bipolar usando un paradigma de memoria de trabajo¹

Carlos López-Jaramillo², Andrés Correa-Palacio³

Jorge Delgado⁴, Juan Lopera-Vásquez⁵

Simón Rascovsky⁶, Gabriel Castrillón⁷

Alexander Sanz⁸, Catalina Gil²

Guillermo Ramírez⁸, Sergio Loaiza⁹

Adelaida Castaño¹⁰, Carlos Alberto Palacio¹¹

Resumen

Introducción: Los estudios con pruebas neuropsicológicas han demostrado déficits en la memoria operativa de pacientes con trastorno afectivo bipolar (TAB). Todavía no es clara la correlación de estos déficits con activaciones funcionales detectados con neuroimágenes, como la resonancia magnética funcional (RMf). *Objetivo:* Describir la aplicación de un nuevo paradigma de evaluación neurocognitiva para identificar las posibles diferencias en las características de respuesta neurofuncional en pacientes con TAB en tareas de memoria operativa. *Método:* Estudio descriptivo-correlacional de corte transversal. Se evaluaron 12 pacientes eutípicos con TAB tipo I (cuatro en tratamiento con carbonato de litio, cuatro con ácido valproico y cuatro sin medicación al menos durante dos meses previos a la evaluación) y cuatro controles.

¹ Este artículo recibió financiación de la Universidad de Antioquia y el Instituto de Alta Tecnología Médica de Antioquia (IATM). Este trabajo sirvió como tesis para optar al título de especialista en Psiquiatría del Dr. Andrés Correa, Universidad de Antioquia, 2010.

² Médico(a) psiquiatra. Coordinador de Grupo de Investigación de Psiquiatría, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ Médico residente de Psiquiatría, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

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

⁵ Psicólogo. Miembro del 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 general. Miembro del Grupo de Investigación en Psiquiatría, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁹ Médico. Magíster en Ciencias Clínicas. Miembro del Grupo de Investigación en Psiquiatría, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

¹⁰ Estudiante de pregrado en Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Miembro del Grupo de Investigación en Psiquiatría, Universidad de Antioquia.

¹¹ Médico psiquiatra. Miembro del Grupo de Investigación en Psiquiatría, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia.

La 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:* La activación cerebral del grupo control fue significativamente mayor durante su condición de respuesta, comparada con la presentada en pacientes con TAB; pero al contrastar los grupos de pacientes no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p>0,05$). *Discusión:* El paradigma evaluado es útil en el estudio de áreas de activación cerebral en procesos de memoria operativa. Los resultados diferenciales en pacientes bipolares requieren estudios con muestras más grandes para comparar otros posibles déficits cognitivos asociados y efectos específicos de los medicamentos.

Palabras clave: imagen por resonancia magnética, memoria, trastorno afectivo bipolar.

Title: Differences in Functional Magnetic Resonance Imaging of Bipolar Patients Using a Working Memory Paradigm

Abstract

Background: Previous studies with neuropsychological testing have shown deficits in working memory in patients with bipolar disorder (BD). It is not yet clear if there is correlation with functional activation in neuroimaging such as functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). *Objective:* To describe a new paradigm of neurocognitive assessment to identify the possible differences in the characteristics of neurofunctional response in patients with BD using a working memory task. *Method:* Descriptive, correlational, cross-sectional study. We evaluated 12 euthymic patients with BD-I (in treatment with lithium or valproate or without treatment at least 2 months prior to the study) and 4 participants with no psychiatric disorder. fMRI was used to correlate their operative memory processes with the changes seen in the BOLD signal using a paradigm that combines the presentation of blocks and related events. *Results:*

Control's brain activation was greater during response condition compared with bipolar patients. When comparing between patient groups there was no statistically significant difference ($p>0,05$). *Discussion:* The paradigm we deployed is useful to study activation in brain areas involved in working memory processes. The results with bipolar patients need to be expanded with larger populations to compare other possible cognitive deficits and medication specific effects.

Key words: Magnetic resonance imaging, memory, bipolar disorder.

Introducción

El trastorno afectivo bipolar (TAB) se ha considerado una enfermedad de curso benigno; pero el avance de la neuropsicología ha mostrado alteración y deterioro cognitivo durante los episodios agudos y durante las fases de eutimia (1,2). También se han reportado diferencias neuroanatómicas y neurofuncionales entre pacientes con TAB I y población control (3,4); sin embargo, estos datos pueden estar influenciados por diferencias metodológicas entre los estudios y por características clínicas de los grupos de pacientes evaluados, como el tratamiento farmacológico.

Respecto a los períodos de eutimia, se ha reportado una afectación significativa en las pruebas de memoria de trabajo (5-8), especialmente cuando aumenta la carga de la tarea (3) y también en la memoria episódica o declarativa (9). Así mismo, se han hallado otras disfunciones en la atención sostenida, en el razonamiento abstracto y habilidades

visomotoras, en la memoria verbal, en la flexibilidad cognitiva y en el funcionamiento cognitivo general. No es claro si el deterioro cognitivo es secundario a efectos iatrogénicos, cambios funcionales temporales o lesiones estructurales permanentes de las redes neuronales afectivas y cognitivas (10). La importancia de estudiar este fenómeno a fondo radica en que un metaanálisis reciente (11) mostró que en los pacientes bipolares, de los 17 dominios neurocognitivos, los déficits en la memoria de trabajo y en la función ejecutiva tienen los más grandes efectos de tamaño (1,02 y 0,99 respectivamente). Este metaanálisis también identificó alteraciones neurocognitivas modestas en los parientes de primer grado de los pacientes bipolares, lo cual indica que la función ejecutiva y la memoria de trabajo pueden ser candidatos para endofenotipos del TAB.

Los procesos de control ejecutivo, resolución de problemas y planeación se basan en la memoria de trabajo (12). Se requieren, por lo tanto, estudios que depuren estas variables asociadas, a fin de lograr una mejor caracterización del perfil neuropsicológico del TAB, lo cual podría ser de gran utilidad para la mejor comprensión del trastorno, para la posible creación de patrones de déficit cognitivo aplicables a procesos de rehabilitación y para la búsqueda de endofenotipos más específicos.

La aplicación de las técnicas de resonancia magnética nuclear funcional (RMf) se ha convertido en una

modalidad muy importante para la investigación psiquiátrica interesada en estudiar la neuroimagen en los trastornos mentales. Es útil por varias razones, entre las que se encuentran una mejor resolución espacial, contraste superior y mayor capacidad de mostrar los tejidos blandos, además de mejor distinción entre la sustancia blanca y la gris. Igualmente, permite observar alteraciones en la sustancia blanca, más que con cualquier otra técnica (10) y es posible observar respuestas regionales específicas en el cerebro con una gran resolución espacial y temporal. Utilizando esta técnica se han encontrado anormalidades en la activación cerebral durante tareas cognitivas y emocionales en las regiones frontales, subcorticales y límbicas de pacientes bipolares (3,4).

Cuando se han estudiado pacientes bipolares eutímicos mientras realizan tareas de memoria de trabajo con RMf, los pacientes han mostrado un aumento en la activación de la corteza prefrontal frontopolar, la corteza temporal, la corteza parietal posterior, los ganglios basales y el tálamo, en comparación con los controles. También se ha encontrado un aumento de la activación en áreas límbicas y paralímbicas y en la corteza prefrontal ventrolateral, así como una disminución de la activación en las áreas orbitofrontal medial izquierda y fusiforme. Estas diferencias en la actividad cerebral indican la existencia de diferencias importantes en las redes neuronales usadas por los pacientes bipolares en las tareas de

memoria de trabajo. Además, muestran que estos pacientes utilizan las redes implicadas en la emoción para tareas no emocionales (3,4).

Sin embargo, la interpretación de los estudios con RMf en el TAB está limitada por la elección de las regiones de interés, los efectos de la medicación, las comorbilidades y el desempeño en las tareas. Adicional a esto, medir los cambios en regiones específicas del cerebro no identifica las redes neuronales afectadas, por lo que se requieren nuevas técnicas de RMf para estudiar cómo los cambios en estas redes neuronales se relacionan con el procesamiento cognitivo y emocional en estos individuos (13).

Dado que los datos de activación funcional y los resultados de desempeño neurocognitivo no son concluyentes por sí solos, ya que los paradigmas de evaluación para RMf tienen limitaciones para discriminar ciertas funciones cognitivas (14), se necesita un estudio en el que se puedan correlacionar ambos resultados en un mismo grupo de pacientes, a fin de esclarecer la relación neuroanatómica, la activación neurofuncional y el modelo de rendimiento cognitivo.

Por esto es relevante evaluar el desempeño cognitivo y la activación neurofuncional en un mismo grupo de pacientes bipolares, pues ello puede, por un lado, brindar información valiosa acerca de posibles marcadores de rasgo en la esfera neurocognitiva e indicar, por el otro, cuál es la influencia de los medicamentos. A su vez, esto puede ayudar a mejorar

la comprensión del TAB y a aplicar estos resultados tanto para la mejor caracterización del trastorno como para la futura aplicación de intervenciones terapéuticas que incidan en la rehabilitación neurocognitiva de estos pacientes y, por ende, en mejoras en su calidad de vida.

Este estudio describe la aplicación de un nuevo paradigma de evaluación neurocognitiva para identificar las posibles diferencias en pacientes eutípicos con TAB 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 RMf.

Metodología

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 explicaran los riesgos y beneficios de participar en el estudio.

Es un estudio descriptivo-correlacional de corte transversal. La muestra se tomó de un grupo de pacientes de la Clínica de Trastornos del Ánimo del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, en Medellín, Colombia. Se evaluaron 12 pacientes eutípicos con TAB tipo I (cuatro en tratamiento con carbonato de litio, cuatro con ácido valproico y cuatro sin medicación al menos durante dos meses previos a la

evaluación) y cuatro controles pareados por sexo, edad y nivel educativo para los pacientes con TAB-I (Tabla 1).

Los criterios de inclusión fueron: sujetos mayores de 18 años de edad pero menores de 60, con el fin de evitar sesgos en los resultados relacionados con el deterioro cognitivo asociado al envejecimiento. Además, debían tener niveles educativos entre los 5 y 16 años de educación, de tal manera que no se presentaran dificultades por analfabetismo. También se incluyeron solamente sujetos diestros, como intento de controlar la dominancia cerebral.

La muestra poblacional fue sometida a una valoración psiquiátrica para observar la condición actual del paciente por medio de un examen clínico psiquiátrico con base en los criterios diagnósticos del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-IV-TR) y la utilización de escalas clínicas específicas para valorar síntomas característicos de los episodios de depresión y manía, como son las escalas de manía de Young (YMRS) y de depresión de Hamilton (HAMD-17), las cuales permiten controlar la presencia de síntomas subsindrómicos.

Tabla 1. Datos de los pacientes

Variable	Eutípicos con litio; media (DE) n=4	Eutípicos con valproato; media (DE) n=4	Eutípicos sin medicación; media (DE) n=4	Sujetos control; media (DE) n=4	Valor p
Edad (años)	39 (6,63)	42,50 (12,34)	38,50 (7,33)	39,25 (6,95)	0,91
Escolaridad (años)	9,75 (3,20)	14,50 (3,11)	10,50 (2,52)	12,50 (1,00)	0,09
HAM-D	0 (0)	0,50 (0,58)	0 (0)	2 (1,63)	0,020*
YMRS	0 (0)	2,50 (2,08)	0,25 (0,5)	0 (0)	0,160*
Duración enfermedad (años)	19 (4,69)	10,75 (7,72)	13,5 (6,66)	NA	0,24
Episodios depresivos previos	0,5 (0,58)	1 (1,41)	0,25 (0,5)	NA	0,532
Episodios maníacos/mixtos previos	4,75 (1,71)	1,75 (1,50)	2,25 (0,5)	NA	0,039*
Dosis de medicamento (mg/día)	1.125 (150)	1.000 (204,12)	NA	NA	NA
Concentraciones plasmáticas de medicamento (μg/ml)*	0,95 (0,44)	76,6 (14,24)	NA	NA	NA
Duración tratamiento (meses)	138 (134,88)	88,5 (101,28)	69 (48,37)	NA	0,62

NA: no aplica.

*p<0,05.

Se definieron como eutípicos cuando el HAM-D y el YMRS eran iguales o menores de seis. Se tomó una muestra de suero sanguíneo para medir las concentraciones terapéuticas de la medicación que tomaban (litio o ácido valproico) el mismo día de la RMf. Los controles sin trastorno psiquiátrico también fueron evaluados por personal entrenado y diligenciaron las escalas HAM-D y YMRS.

No se incluyeron pacientes ni controles que presentaran historia de lesiones neurológicas estructurales, epilepsia, antecedente de terapia electroconvulsiva, diagnóstico de trastornos psiquiátricos diferentes al TAB-I, incluido el abuso de sustancias, o que hubieran consumido benzodiacepinas durante el mes anterior al estudio ni otros medicamentos psicotrópicos en los seis meses previos. Por las alteraciones que pueden generar en el proceso de resonancia y a fin de evitar riesgos para los participantes del estudio, tampoco se incluyeron personas con marcapasos o prótesis metálicas en el cuerpo.

Después se les entrenó en la evaluación neurofuncional, en la que se garantizó que los sujetos comprendieran perfectamente las actividades que se iban a realizar dentro del resonador y resolvieran cualquier inquietud que tuvieran. Por último, en la resonancia se ejecutaron tareas centradas en la evaluación de la memoria.

Adquisición de imágenes

Las imágenes fueron adquiridas en un resonador Philips Achieva

Nova Dual de 1.5 T. Se realizaron adquisiciones EPI sensibles al efecto BOLD con 120 dinámicos por serie, de 20 imágenes axiales (espesor: 5 mm; Gap 1; TR=3.000 ms; TE=50 ms; FOV=240 mm, matriz 128×128). Adicionalmente, se realizaron adquisiciones volumétricas de todo el cerebro para la localización posterior de las activaciones cerebrales.

Procesamiento de imágenes

Las imágenes fueron procesadas usando el módulo FEAT (fMRI Expert Analysis Tool) del paquete de software FSL (Oxford, GB), utilizando corrección de movimiento, 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). Hubo análisis intrasujeto y se evaluaron los dos bloques realizados a cada paciente. A partir del análisis de cada examen por paciente se estudió el tercer nivel intergrupo entre los experimentos hechos para los pacientes de los cuatro grupos.

La transformación espacial obtenida durante el proceso de normalización se aplicó a las imágenes funcionales EPI T2*. Después de la normalización, se efectuó un muestreo de todas de todas las imágenes volumétricas con voxels de 2×2×2 empleando una interpolación espacial trilineal. Los ROI para cada tarea se determinaron según los voxels con mayor activación dentro de los

mapas obtenidos al promediar los grupos. Los mapas de activación generados durante los análisis individuales se emplearon para identificar los cambios en la señal BOLD. El resultado ajustado (o cambio de intensidad en la señal BOLD) se expresó como un porcentaje del promedio cerebral total.

Por lo tanto, ya que dicho promedio cerebral total en el análisis conjunto de todos los voxels 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 se calculó combinando las magnitudes BOLD de todos los ROI 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 Epi Info versión 2008.

Descripción del paradigma

Antes de que el paciente entrara en el resonador, se le explicó en qué consistía el proceso y se realizaron ejemplos de cada una de las prue-

bas, con el fin de garantizar una comprensión de las tareas que se iban a realizar y de que adquiera habilidad para responder por medio del PAD response. Los estímulos utilizados para explicar el proceso fueron diferentes a los usados en el paradigma de evaluación, con el fin de evitar que se presentara un proceso de aprendizaje que pudiera sesgar los resultados.

Las imágenes se proyectaron 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 un tamaño bastante grande que garantizara que un sujeto sin dificultades visuales pudiera percibirlo sin problemas; también se tuvo en cuenta que el fondo de la pantalla fuera totalmente blanco para evitar activaciones que no tuvieran que ver con los estímulos presentados.

Paradigma de memoria operativa

Se utilizó un paradigma mixto que combina bloques con eventos relacionados (presentado de forma visual) y las respuestas dadas por el paciente se capturaron mediante un panel de respuestas compatible con RM, sincronizado con el resonador, incluidos los tiempos de respuesta respecto al inicio del paradigma y al inicio del estímulo y para analizar los tiempos de respuesta de los pacientes.

Se realizaron dos sesiones del paradigma. En la primera se le pidió al paciente que memorizara una serie de tres números, los cuales permanecieron en pantalla por 0,5 segundos cada uno. Luego aparecía un asterisco en pantalla durante dos segundos para finalmente mostrarle un dígito con la consigna de responder si este previamente había sido presentado o no. Despues de la presentación de este número, no se presentó ningún estímulo durante 0,5 segundos, antes de iniciar la siguiente lista de números.

Ejercicios como éste se repitieron 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 mantenerse cognitivamente sin ninguna actividad (Figura 1). La segunda

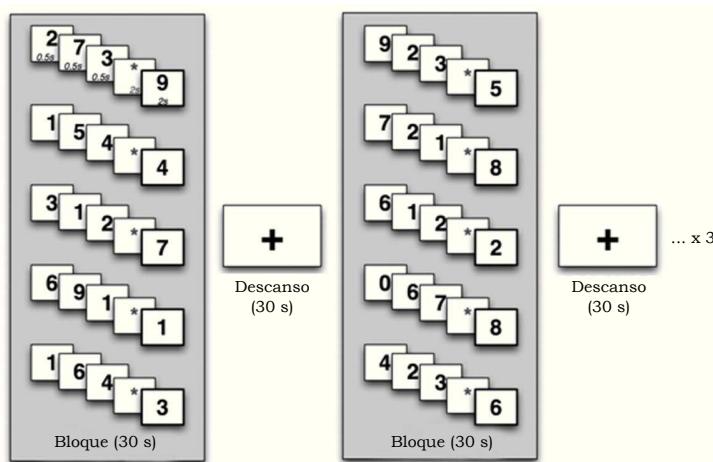
sesión del paradigma fue idéntica, con la diferencia que se presentaban series de cinco números cada una.

Resultados

Al evaluar la activación del grupo control respecto a los pacientes, estos primeros tuvieron una actividad significativamente mayor durante su condición de respuesta; pero al analizar solamente los diferentes grupos de pacientes (grupo sin medicación, grupo con ácido valproico y grupo con carbonato de litio), no se demostró ninguna actividad estadísticamente significativa entre estos grupos ($p>0,05$) (Tabla 2 y Figura 2).

A: pacientes bipolares sin medicación; B: pacientes bipolares con ácido valproico; C: pacientes bipolares con carbonato de litio.

Figura 1. Paradigma de memoria operativa*



*Se presentan tres o cinco números durante 0,5 segundos cada uno, seguidos de un periodo de consolidación y uno de respuesta de 2 segundos; este último es un número aleatorio que pudo o no haber estado en la lista de números presentada y donde el sujeto responde.

Tabla 2. Activación cerebral general durante el paradigma de memoria de trabajo

Grupos	X	Y	Z	Voxelles
Ácido valproico	+30	-74	-14	25.098
Litio	-44	-28	+48	21.738
Sin medicación	-40	-48	+40	32.949
Controles	-44	+6	+42	15.208

X, Y y Z representan coordenadas de Talairach.
p<0,05.

Discusión

Como se planteó en la hipótesis inicial, el paradigma fue útil para evaluar memoria de trabajo y detectar diferencias en la ejecución y activación neurofuncional entre sujetos bipolares y controles sanos. Pocos estudios han examinado directamente la activación cerebral asociada con altas funciones cognitivas en pacientes bipolares, tanto que se ha encontrado alguna inconsistencia en los resultados que podría estar relacionada con la muestra y las variaciones en el diseño de las tareas (paradigmas).

Monks y colaboradores (15) reportaron que pacientes bipolares eutímicos tenían diferencias en la activación en ciertas regiones cerebrales comparados con controles cuando realizaron una tarea de memoria operativa, llamada *2-back BD task*. El patrón alterado de respuesta en los pacientes no fue mejor explicado por el aumento del esfuerzo durante

la ejecución de la tarea, pero puede haber reflejado el reclutamiento de sistemas secundarios intactos para apoyar el desempeño en tareas ejecutivas por una posible falla en la función frontal sin conseguir apropiadamente la meta propuesta.

Adler y colaboradores (3) utilizaron un paradigma de memoria operativa similar en una muestra de pacientes eutímicos y reportaron un incremento en la activación de áreas corticales y subcorticales. Los autores interpretaron este aumento en la activación como una estrategia de compensación potencial para déficits funcionales en otros componentes de la red encargada de la memoria operativa. Sin embargo, en nuestro estudio, estas diferencias no fueron encontradas, lo que puede deberse a las características propias del paradigma, que no da lugar a la estrategia de compensación y muestra entonces una menor activación en los pacientes con TB. Otro estudio (16) demostró resultados diferenciales relacionados con los componentes de la memoria operativa de la prueba de Sternberg, que tiene una condición de codificación, donde mostraron que existe una disfunción fronto-cortico-límbica amplia en estos pacientes que no se restringe a ninguno de los subcomponentes de la memoria de trabajo y que es importante para entender el funcionamiento de la función ejecutiva en esta población.

Una de las hipótesis que se plantea para explicar estos diferentes grados de activación durante la rea-

lización del paradigma en pacientes bipolares es que tienen una hiperactivación límbica anterior, asociada con la vulnerabilidad a la disregulación emocional y que, a su vez, altera las conexiones con los circuitos utilizados en tareas cognitivas, por lo que se tienen que utilizar más regiones corticales para compensar la interferencia de las redes emocionales y mantener el desempeño en las pruebas de atención y memoria. Así, sería poco probable que los efectos vistos en las pruebas de memoria operativa sean debido a problemas de la atención sostenida, la cual al parecer, en estado eutímico, está conservada en la mayoría de los pacientes (17). Nuestro estudio incluyó pacientes en estado eutímico que permiten suponer que no hay sesgos de este factor atencional mencionado.

Por otro lado, consideramos que la estructura del paradigma puede servir en estudios posteriores que pretendan evaluar fenotipos intermedios para buscar asociaciones genéticas con características particulares del funcionamiento neuropsicológico de este grupo de individuos, puesto que se han encontrado diversos niveles de hiperactivación prefrontal izquierda durante tareas de memoria de trabajo tanto en pacientes bipolares como en sus familiares de primer grado no afectados, lo que podría ser un endofenotipo cognitivo del TAB (18).

Siempre han descrito como un posible factor de confusión el efecto de la medicación. Adler y colaboradores (3) proponen que el efecto de

la medicación sólo varía la activación en la corteza temporal en pacientes bipolares. Caligiuri (19), en su estudio de tiempos de reacción en pacientes con TAB, propone que la medicación normaliza los cambios en la activación antes que distorsionarlos. Nuestro estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes cuando se comparó por el tipo de medicamento o ausencia de éste.

Una de las limitaciones que deben considerarse en este ensayo es la muestra relativamente pequeña, por lo que sólo pueden evaluarse grandes cambios vistos en las neuroimágenes, lo que es particularmente cierto cuando intentan analizarse diferencias entre los subgrupos, como los que reciben medicación comparados con los que no la reciben. Algunos pacientes podrían tener un TDAH no diagnosticado, que nuestra herramienta diagnóstica (DIGS) no contempla, lo cual puede influir en el desempeño en este tipo de tareas específicas (20).

Por otro lado, existe otro componente neuropsicológico que pudo influir desfavorablemente en el desempeño de los sujetos enfermos, conocido como disfunción ejecutiva y que puede hacer que sean más impulsivos a la hora de responder y, por lo tanto, alterar así los resultados, que se debe medir con las diferencias en los tiempos de respuesta que no se hizo en este estudio (21). Finalmente, es necesario reproducir estos hallazgos en otros grupos de

pacientes para corroborar la eficacia del paradigma.

Conclusión

El paradigma evaluado puede usarse para estudiar áreas de activación cerebral en procesos de memoria operativa. Los resultados diferenciales en pacientes bipolares requieren estudios con muestras más grandes que comparan posibles déficits cognitivos asociados y efectos específicos de los medicamentos.

Referencias

1. Martínez-Aráñ A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Gastó C, et al. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother Psychosom*. 2000;69(1):2-18.
2. Atre-Vaidya N, Taylor MA, Seidenberg M, Reed R, Perrine A, Glick-Oberwise F. Cognitive deficits, psychopathology, and psychosocial functioning in bipolar mood disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1998;11(3):120-6.
3. Adler CM, Holland SK, Schmithorst V, Tuchfarber MJ, Strakowski SM. Changes in neuronal activation in patients with bipolar disorder during performance of a working memory task. *Bipolar Disord*. 2004;6(6):540-9.
4. Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry*. 2005;10(1):105-16.
5. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: A critical review. *Bipolar Disord*. 2001;3(3):106-50, discussion 151-3.
6. Ferrier IN, Thompson JM. Cognitive impairment in bipolar affective disorder: Implications for the bipolar diathesis. *Br J Psychiatry*. 2002;180:293-5.
7. VanGorp 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;55(1):41-6.
8. Tham A, Engelbrektson K, Mathé AA, Johnson L, Olsson E, Aberg-Wistedt A. Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(1):26-9.
9. VanGorp WG, Altshuler L, Theberge DE, Mintz J. Declarative and procedural memory in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 1999;46(4):525-31.
10. Savitz J, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disord*. 2005;7(3):216-35.
11. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, Van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med*. 2008;38(6):771-85.
12. Baddeley AD. *Working memory*. New York: Oxford University; 1986.
13. Yurgelun-Todd DA, Ross AJ. Functional magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder. *CNS Spectr*. 2006;11(4):287-97.
14. Cabeza R, Kingston A. *Handbook of functional neuroimaging of cognition*. 2nd Ed. Cambridge: MIT; 2006. p. 253-91.
15. Monks PJ, Thompson JM, Bullmore ET, Suckling J, Brammer MJ, Williams SC, et al. A functional MRI study of working memory task in euthymic bipolar disorder: Evidence for task-specific dysfunction. *Bipolar Disord*. 2004;6(6):550-64.
16. Lagopoulos J, Ivanovski B, Malhi GS. An event-related functional MRI study of working memory in euthymic bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2007;32(3):174-84.
17. Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, Mills NP, DelBello MP. A preliminary fMRI study of sustained attention in euthymic, unmedicated bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(9):1734-40.

18. Drapier D, Surguladze S, Marshall N, Schulze K, Fern A, Hall MH, et al. Genetic liability for bipolar disorder is characterized by excess frontal activation in response to a working memory task. *Biol Psychiatry*. 2008;64(6):513-20.
19. Caligiuri MP, Brown GG, Meloy MJ, Eberson SC, Kindermann SS, Frank LR, et al. An fMRI study of affective state and medication on cortical and subcortical brain regions during motor performance in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2003;123(3):171-82.
20. Bayerl M, Dielentheis TF, Vucurevic G, Gesierich T, Vogel F, Fehr C, et al. Disturbed brain activation during a working memory task in drug-naïve adult patients with ADHD. *Neuroreport*. 2010 Mar 10. [Epub ahead of print].
21. Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, Mills NP, DelBello MP, Eliassen JC. Abnormal fMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting Stroop interference task. *Am J Psychiatry*. 2005;162(9):1697-705.

Conflictos de interés: los autores no reportan conflictos de interés en este artículo.

*Recibido para evaluación: 9 de julio del 2010
Aceptado para publicación: 1º de agosto del 2010*

Correspondencia

Carlos López Jaramillo

Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI)

Universidad de Antioquia

Calle 67 No. 53-108

Medellín, Colombia

clopez@medicina.udea.edu.co