

Laura Rodríguez¹
Irene de la Vega¹
Sergio Torrijos¹
Ana Barabash^{2,3}
Inés Ancín³
Jose C. Peláez¹
Juan J. López-Ibor¹⁻⁴
José A. Cabranes¹⁻⁴

Estudio de memoria verbal en una muestra de pacientes con Trastorno Bipolar en fase eutímica

¹Instituto de Psiquiatría y Salud Mental
Hospital Clínico San Carlos, Madrid

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental
(CIBERSAM)
Hospital Clínico San Carlos, Madrid

³Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC)
Hospital Clínico San Carlos, Madrid

⁴Departamento de Psiquiatría y Salud Mental
Facultad de Medicina. UCM
Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Introducción: Estudios recientes han demostrado la persistencia de disfunciones cognitivas en fases de remisión del trastorno bipolar (TB). Se ha encontrado una relación significativa entre los déficit de memoria y un pobre ajuste psicosocial. Mientras que algunos estudios apuntan a un déficit mnésico secundario a déficit de tipo ejecutivo, más que a una alteración primaria de los procesos de memoria, otros estudios sugieren que los déficit mnésicos podrían ser secundarios a la sintomatología clínica. Otros autores, no encuentran relación entre el estado clínico y los déficit neurocognitivos y sugieren que esta relación debe estar mediada por otros factores. El objetivo de este trabajo fue replicar los hallazgos de déficit en memoria verbal en pacientes con trastorno bipolar en fase eutímica y relacionar dichos déficit con estructuras del neocórtex.

Metodología: Se realizó un estudio transversal. La muestra estuvo compuesta por 44 pacientes eutímicos con TBI, 9 con TBII en fase de eutimia y 32 sujetos sanos, con edades comprendidas entre los 18 y los 65 años. Se utilizó como instrumento de evaluación de la memoria el *California Verbal Learning Test*.

Resultados: Se observaron déficit en los dos subtipos de sujetos con TB, tanto en los componentes de memoria asociados con estructuras frontales (organización semántica) como en los relacionados con estructuras temporales (recuerdo y reconocimiento).

Conclusiones La memoria verbal podrían ser una variable rasgo del TB.

Palabras clave: Déficit neurocognitivo, Estudio transversal, Fase eutímica, Memoria verbal, Trastorno Bipolar, Variable rasgo

Actas Esp Psiquiatr 2012;40(5):257-65

Correspondencia:

José Antonio Cabranes Díaz
Instituto de Psiquiatría y Salud Mental
Hospital Clínico San Carlos
28040 Madrid
fax: 913303574
Correo electrónico: jcabranes.hcsc@salud.madrid.org

A study of verbal memory in a sample of euthymic patients with Bipolar Disorder

Background. Recent studies have confirmed the presence of cognitive impairment in euthymic patients with Bipolar Disorder (BD). A significant relationship between memory difficulties and poor psychosocial adjustment has also been found in these subjects. While some studies suggest that these memory deficits may be secondary to executive functioning instead of being directly related to a primary impairment of the memory systems, others suggest that these memory deficits may be secondary to clinical symptoms. Some authors reject the existence of any relationship between clinical state and neurocognitive impairments and suggest that this relationship may be mediated by other factors. The goal of this research was to replicate the findings of verbal memory impairment in euthymic patients with Bipolar Disorder and relate these impairments with neocortex structures.

Methodology. We carried out a cross-sectional study. The sample was made up of 44 BDI and 9 BDII euthymic patients and 32 healthy subjects, aged 18-65 years. Both groups were evaluated with the California Verbal Learning Test.

Results. Both bipolar patients performed worse than healthy control subjects in most memory measures and showed difficulties in components of memory that are associated with both frontal (semantic organization) and temporal lobe function (recall and recognition).

Conclusions. We have hypothesized that verbal memory could be a trait marker of bipolar disorder.

Keywords: Bipolar Disorder, Cross-sectional study, Euthymic, Neurocognitive impairment, Trait marker, Verbal memory

INTRODUCCIÓN

Recientes estudios en el campo de la investigación en Neuropsicología y Neuroimagen, han demostrado que los pacientes con trastorno bipolar (TB) presentan déficit en el

funcionamiento cognitivo y global no solo durante los episodios agudos del trastorno, sino también en los periodos de remisión de la misma¹⁻¹⁰. Estos hallazgos contradicen las ideas iniciales de Kraepelin y abren un nuevo camino en el estudio de este trastorno mental.

Durante mucho tiempo se creyó que el peor funcionamiento sociolaboral de los pacientes bipolares podía ser el resultado de los síntomas clínicos o subclínicos afectivos, infravalorándose el efecto de las posibles disfunciones cognitivas. Hallazgos recientes han constatado que el estado clínico no se encuentra tan estrechamente relacionado con el funcionamiento general del paciente, mientras que sí lo están las alteraciones cognitivas¹⁰. Estos datos hacen necesario evaluar la función cognitiva en estos pacientes, tanto durante los periodos activos como en eutimia.

NEUROPSICOLOGÍA DEL TB

Aunque sabemos que existen disfunciones cognitivas no sólo durante las fases agudas, sino también durante los periodos de remisión del trastorno, existe cierta controversia respecto a qué funciones cognitivas están alteradas durante las fases activas y cuáles de esos déficit se mantienen durante los periodos de remisión^{1,7}. Entre los dominios más afectados se encuentran la atención, el aprendizaje y la memoria, el funcionamiento psicomotor y las funciones ejecutivas frontales. Algunos de estos déficit persisten durante las fases de eutimia, siendo los más replicados la función ejecutiva, la memoria verbal y la atención^{2, 4, 12-15}.

Diversos autores han estudiado dominios cognitivos específicos como posibles endofenotipos en el trastorno bipolar. Entre ellos, destacan el papel de la atención sostenida y la memoria verbal como variables de rasgo del TB debido a la persistencia de déficit en ambas en ausencia de sintomatología clínica¹⁶. Éste ha sido uno de los hallazgos que ha presentado mayor consistencia entre los diversos trabajos^{14, 15, 17, 18}. También se ha observado déficit en memoria verbal en parientes y gemelos monocigotos no afectados de pacientes con TB¹⁹⁻²². Estos datos sugieren que los déficit en memoria verbal podrían representar marcadores de vulnerabilidad para el TB^{12, 22}.

La memoria verbal implica diversos procesos cognitivos: codificación, almacenamiento y recuerdo, que a su vez se relacionan con distintas regiones cerebrales. Las regiones temporales mediales están involucradas tanto en la codificación como en el recuerdo de información verbal, mientras que los aspectos estratégicos y de ejecución de la memoria dependen de estructuras prefrontales^{23, 24}. La relación entre déficit ejecutivos y de memoria verbal todavía no está del todo clara. En lugar de ser dos tipos de déficit independientes, parece que los déficit ejecutivos impiden la efectividad de la memoria introduciendo fallos en los procesos de codificación y/o recuerdo.

De manera que los déficit de tipo ejecutivo afectarían al rendimiento global en memoria, sobre todo en las pruebas de listas de palabras que son especialmente sensibles a las disfunciones ejecutivas²⁵. La dificultad residiría básicamente en la planificación y mantenimiento de estrategias adecuadas o útiles para la recuperación de material. Por otra parte, estos déficit mnésicos podrían ser también el resultado de dificultades en la codificación de la información debido a alteraciones de la atención y concentración.

Finalmente, el estudio de los déficit de memoria verbal ha cobrado un interés creciente debido a su asociación con anomalías neurofisiológicas y neuroanatómicas en regiones frontales y temporales, implicadas a su vez en la patofisiología del trastorno bipolar²⁶⁻³⁰.

El objetivo de nuestro estudio fue replicar los datos de otros autores que han encontrado déficit cognitivos en pacientes con trastorno bipolar en fase eutímica, concretamente nos centramos en un dominio cognitivo: la memoria verbal. Así mismo, nos propusimos relacionar dichos déficit con estructuras del neocórtex.

METODOLOGÍA

Material y método

Se realizó un estudio transversal con grupo control. El grupo experimental estuvo compuesto por 53 pacientes diagnosticados de Trastorno Bipolar (TB) tipo I (N=44) o II (N=9), evaluados según criterios DSM-IV-TR, con edad comprendida entre los 18 y los 65 años, residentes en Madrid y pertenecientes al área de salud del Hospital Clínico San Carlos. El grupo control (CT), estuvo formado por 32 sujetos sanos, residentes en Madrid. Los criterios de inclusión en el grupo de pacientes fueron los siguientes: a) cumplir los criterios del DSM-IV para el TB tipo I o II, b) encontrarse en fase eutímica desde, al menos, 3 meses antes de su participación en el mismo, siguiendo los criterios de van Gorp (puntuación <6 puntos en la escala de depresión de Hamilton y <7 puntos en la escala de manía de Young). Los criterios de exclusión fueron: a) presencia de patología orgánica grave, b) nivel educativo muy bajo o analfabetismo, que pudiese dificultar la exploración cognitiva, c) utilización de medicación anticolinérgica, d) consumo actual de sustancias tóxicas (cumplir los criterios de abuso o dependencia, excepto tabaco). Para la inclusión en el grupo control se descartó: a) la presencia de patología médica y/o psiquiátrica, b) la presencia de antecedentes psiquiátricos en familiares de primer grado. Ambos grupos participaron voluntariamente en el estudio después de haber firmado el consentimiento informado (ver datos en Tabla 1).

La evaluación de la memoria verbal se realizó con el *California Verbal Learning Test (CVLT)*³¹.

Procedimiento

A todos los participantes se les pasó un entrevista semiestructurada en la que se recogieron las siguientes variables sociodemográficas y datos clínicos: edad, sexo, antecedentes médicos y psiquiátricos, años de educación, edad de inicio del trastorno (en el grupo de pacientes), número de episodios (en el grupo de pacientes), hospitalizaciones (en el grupo de pacientes). Además, a los pacientes con trastorno bipolar se les pasaron las siguientes escalas de evaluación: Escala de depresión de Hamilton³²; Escala de manía de Young³³. Posteriormente, a los pacientes y a los sujetos control sanos se les pasó el CVLT³¹. Este test tiene sus antecedentes en las listas de aprendizaje de elementos verbales diseñadas para evaluar la utilización de asociaciones semánticas como una estrategia para el aprendizaje de palabras. Delis y cols.³¹ publican este test utilizando la lista A y B del *Auditory Verbal Learning Test* de Rey. La lista A es de aprendizaje y la B de interferencia, esta última se lee al sujeto después de cinco ensayos de la lista A. Cada una de las listas consta de dieciséis palabras pertenecientes a cuatro categorías semánticas. Dos de estas categorías son comunes a ambas listas sin que las palabras sean correspondientes. Las listas A y B se leen una sola vez en cada ensayo de aprendizaje. Tras el quinto ensayo de la lista A se lee la lista B. Inmediatamente después, se realiza una prueba de recuerdo libre y otra de recuerdo con claves de la lista A que denominamos a corto plazo. Pasados 20 minutos, se realiza de nuevo otra prueba de recuerdo libre y con claves de la lista A que se denomina recuerdo a largo plazo. A continuación se realiza la prueba

de reconocimiento. Es importante que el proceso secuencial descrito no sea interrumpido.

Los datos fueron tratados con el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 15.0

Se compararon los rendimientos de los dos grupos de TB y el grupo control sano en cada una de las variables neuropsicológicas. En el caso de las variables cuantitativas que siguieron una distribución normal, se utilizó como estadístico descriptivo la media y se empleó como estadístico de contraste la prueba ANOVA seguida del test post hoc de Bonferroni. En el caso de las variables cuantitativas que no se ajustaron a la normalidad, se utilizó como estadístico descriptivo la mediana y como estadístico de contraste la prueba de la mediana y la prueba chi cuadrado, no paramétricas. Para el análisis de frecuencias se empleó el test de chi cuadrado. Se adoptó un nivel de significación de $\alpha < 0.05$.

RESULTADOS

Al comparar los grupos de pacientes y el de controles sanos se encontraron diferencias significativas en el rendimiento en memoria verbal, tanto en aprendizaje como en recuerdo a corto y largo plazo; así como diferencias no significativas en otros aspectos de la memoria: Tablas 2 y 3.

La Tabla 2 refleja la comparación de medias de las variables que siguieron una distribución normal. Observamos un efecto principal significativo en el ANOVA en la mayor parte de estas variables. Sin embargo, una vez realizado el análisis

Tabla 1	Características sociodemográficas y clínicas de la muestra				
	CT (N=32)	TB I (N=44)	TB II (N=9)	p-valor	Bonferroni
Género (% hombres)	68.2	55.6	50	0.268*	
Edad (años)	40.5 ± 15.1	42.95 ± 10.8	46 ± 13.7	0.476	
Años de educación	18.9 ± 6.9	14.1 ± 4.6	16.2 ± 4.9	0.003	TBI<CT
Vocabulario (IQ)	44.8 ± 11.6	35.8 ± 12.3	42.4 ± 8.1	0.005	TBI<CT
Edad de inicio (años)		27.2 ± 11.2	23.1 ± 8.7	0.304	
Años de evolución		15.8 ± 8.3	22.9 ± 13.4	0.159	
Número de ingresos		3 ± 3.4	1.2 ± 1.6	0.130	
Número de episodios manía/ hipomanía		5.7 ± 4.9	4.6 ± 6.4	0.543	
Número de episodios depresión		4.2 ± 5.4	7.9 ± 4.6	0.065	

CT: controles; TBI: trastorno bipolar tipo I; TBII: trastorno bipolar tipo II
* (p-valor del X²)

Tabla 2		Comparación de medias entre pacientes con Trastorno Bipolar I, II y sujetos control		
VARIABLES	MEDIA ± DT	P- valor TBI/TBII/CT	Bonferroni TBI/TBII/CT	
Aprendizaje (lista 1-5)	TBI: 49.36 ± 13.1 TBII: 49.11 ± 15.5 CT: 59.94 ± 9.38	0.001	TBI<CT TBII>CT (tend.) TBI=TBII	
Ensayo 1	TBI: 6.73 ± 2.3 TBII: 7.67 ± 1.6 CT: 8.03 ± 2.08	0.035	TBI<CT TBI=TBII	
Ensayo 2	TBI: 9.16 ± 3 TBII: 8.56 ± 4.2 CT: 11.34 ± 2.26	0.002	TBI=TBII<CT	
Ensayo 3	TBI: 10.48 ± 3.1 TBII: 10.33 ± 3.7 CT: 13.16 ± 2.34	<0.001	TBI=TBII<CT	
Ensayo 4	TBI: 11.39 ± 2.8 TBII: 11.22 ± 3.9 CT: 13.44 ± 2.38	0.005	TBI<CT TBI=TBII	
Ensayo 5	TBI: 11.61 ± 3 TBII: 11.33 ± 4 CT: 13.97 ± 2.1	0.001	TBI=TBII<CT	
Recuerdo libre corto plazo	TBI: 9.77 ± 3.8 TBII: 10.44 ± 4.6 CT: 12.75 ± 2.79	0.002	TBI<CT TBI=TBII	
Recuerdo libre largo plazo	TBI: 10.48 ± 3.6 TBII: 10.89 ± 4.8 CT: 12.84 ± 2.76	0.015	TBI<CT TBI=TBII	
Recuerdo con claves corto plazo	TBI: 10.34 ± 3.8 TBII: 10.56 ± 3.6 CT: 13.19 ± 2.58	0.002	TBI<CT TBI=TBII	
Recuerdo con claves largo plazo	TBI: 11.16 ± 3.5 TBII: 11.78 ± 4.2 CT: 13.50 ± 2.41	0.009	TBI<CT TBI=TBII	
Estrategias semánticas recuerdo	TBI: 8.14 ± 5.9 TBII: 11.89 ± 7.6 CT: 14.13 ± 7.63	0.001	TBI<CT TBI=TBII	
Reconocimiento aciertos	TBI: 14.11 ± 2.2 TBII: 13.89 ± 2.6 CT: 15.06 ± 1.36	0.085	-----	

TBI: trastorno bipolar tipo I; TBII: trastorno bipolar tipo II; CT: controles

sis post hoc, observamos que las diferencias se debieron, en muchos de los casos, a la comparación entre el grupo de TBI frente al de controles sanos. Así, los sujetos con TBI mostraron un aprendizaje inferior al grupo CT (p=0.001) mientras que los TBII sólo presentaron una tendencia a presentar esta misma alteración (p=0.061). En la curva de aprendizaje de los grupos con TB (I y II) y los controles a lo largo de los 5 ensayos (figura 1), se observa que, tal y como muestra la significación global, los sujetos con TB tuvieron mayores dificultades para la adquisición y la codificación de la información, mostrando un rendimiento significativamente infe-

rior respecto a CT a lo largo de los 5 ensayos de aprendizaje (0.001<p<0.035). En los ensayos 2, 3 y 5 el análisis post hoc evidenció que los dos subgrupos de pacientes realizaban la tarea peor que los controles sanos, no existiendo diferencias significativas entre los dos subtipos clínicos; mientras que en los ensayos 1 y 4 las diferencias sólo fueron significativas entre TBI y CT (p=0.034 y p=0.007, respectivamente). No obstante, sí se observa una progresión en el aprendizaje a lo largo de los sucesivos ensayos: los pacientes con TB recuerdan más palabras a medida que avanzan desde el ensayo 1 al ensayo 5, sobre todo en los ensayos 2 y 3, aunque

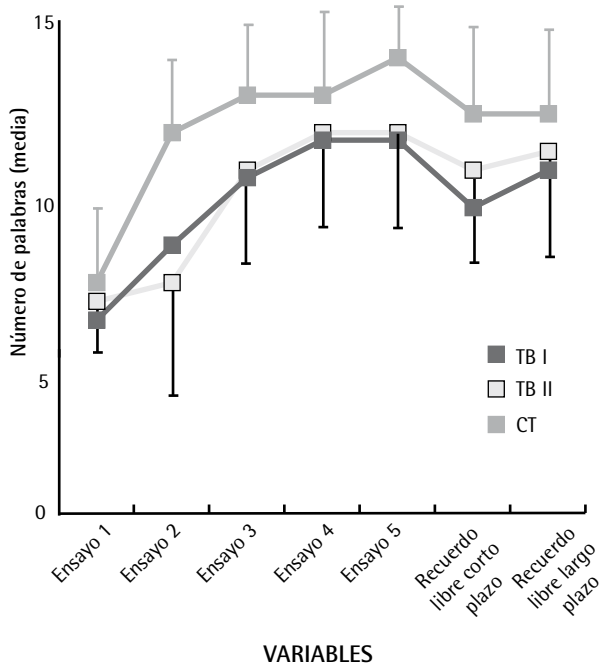


Figura 1 Curvas de aprendizaje de los pacientes con Trastorno Bipolar (TB) I, II y sujetos control (CT)

los resultados siguen siendo significativamente inferiores a CT. Los resultados en recuerdo libre, tanto a corto como a largo plazo, fueron significativamente peores para el grupo con TBI en comparación con el CT ($p=0.012$ y $p=0.013$, respectivamente). Los sujetos con TBI mostraron, así mismo, un rendimiento significativamente inferior al grupo CT en el recuerdo con claves, tanto a corto como a largo plazo ($p=0.002$ y $p=0.007$, respectivamente). También se obser-

varon dificultades significativas en el grupo con TBI en el uso de estrategias semánticas de recuerdo, que faciliten la recuperación posterior de la información ($p=0.001$). Los resultados en reconocimiento fueron inferiores en el grupo TB respecto al grupo CT, aunque sólo observamos una tendencia ($p=0.085$). No encontramos diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes en ninguna de las variables normales estudiadas.

En la Tabla 3 se muestra la comparación de medianas de las variables que no siguieron una distribución normal. Sólo encontramos diferencias significativas con un efecto del diagnóstico en las perseveraciones totales ($p=0.045$), cometiendo los dos tipos de pacientes un número más elevado de las mismas. No obstante, cuando realizamos en análisis post hoc, la significación estadística no se mantuvo para ninguna de las comparaciones. El resto de las variables no paramétricas no evidenciaron ninguna asociación significativa, pese a que los valores de las medianas mostraron un peor rendimiento de los sujetos con TB.

Finalmente, no encontramos asociaciones estadísticamente significativas entre las variables cognitivas y los datos fármacológicos recogidos en estos pacientes: litio, niveles de litio, antipsicóticos, antidepresivos y benzodiacepinas (datos no mostrados).

CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

En nuestro estudio, los pacientes con trastorno bipolar en fase eutímica presentaron un déficit significativo en los procesos de memoria verbal, respecto a un grupo control sano. Al separar la muestra de pacientes en bipolar I y II no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos. Permanece el déficit de memoria con valores estadística-

Tabla 3	Comparación de medianas entre pacientes con Trastorno Bipolar I, II y sujetos control		
VARIABLES	MEDIANA (IQR P25-P75)	P- valor TBI/TBII/CT	Comparaciones dos a dos TBI/TBII/CT
Estrategias semánticas aprendizaje	TBI: 13.5 (8 - 20.75) TBII: 11 (10.5 - 26.5) CT: 23.5 (11 - 35.5)	0.117	TBII<CT (tend.)
Perseveraciones totales	TBI: 5 (3 - 10.75) TBII: 7 (1 - 9) CT: 2 (0-6.75)	0.045	-----
Intrusiones (aprendizaje 1-5 y recuerdo libre)	TBI: 4 (1 - 7.75) TBII: 3 (1 - 7) CT: 2 (0 - 5)	0.473	-----
Reconocimiento falsos positivos	TBI: 1 (0 - 2) TBII: 1 (0 - 3) CT: 0 (0 - 1)	0.171	-----

TBI: trastorno bipolar tipo I; TBII: trastorno bipolar tipo II; CT: controles

mente significativos en el TBI respecto al control mientras que los pacientes con TBII, aunque mantienen los déficit en los procesos de memoria, sólo alcanzan tendencia significativa en algunas variables. Estos datos sugieren que la falta de significación estadística entre ambos grupos probablemente se deba al tamaño muestral de TBII. Si esto se confirma aumentando el número de pacientes con TBII, nuestro estudio apoyaría a los autores que proponen la existencia de déficit cognitivos comunes a ambos subtipos³⁴⁻³⁶.

El déficit en los procesos de memoria verbal entre los grupos TBI/TBII/CT se puso de manifiesto durante las pruebas de aprendizaje, recuerdo libre y recuerdo con claves a corto y largo plazo, estrategias semánticas de recuerdo y perseveraciones. Estos pacientes mostraron dificultades para organizar la información durante el aprendizaje y al analizar estas curvas comprobamos un patrón significativo entre ambos grupos de TB, con incorporación significativa de nuevas palabras hasta el ensayo 3. Durante el proceso de recuperación presentaron dificultades para organizar la búsqueda en función de estrategias semánticas. Durante las pruebas de recuerdo con claves no llegaron a normalizar su rendimiento, persistiendo un marcado deterioro con relación a CT. Presentaron un número significativamente superior de perseveraciones, un mayor número de intrusiones, y un menor número de aciertos en reconocimiento de la lista de palabras que los sujetos control, aunque estos dos últimos parámetros no alcanzaron la significación estadística.

Nuestros resultados coinciden con los de otros estudios que han demostrado que la presencia de déficit cognitivos en los pacientes con TB no se restringe única y exclusivamente a las fases agudas del trastorno, sino que, aunque en distinto grado, éstos persisten durante los periodos de remisión^{4, 5, 10, 15, 17, 18, 24, 26, 37}, sin que existan datos discrepantes. Estudios que han evaluado el aprendizaje de listas de palabras con otras pruebas como el test auditivo-verbal de Rey, RAVLT³⁸ o la escala Wechsler de memoria revisada WMS-R³⁹ también coinciden en detectar la presencia de dichos déficit⁴. El hallazgo de alteraciones cognitivas en pacientes con TB tanto en fase aguda como en remisión, ha llevado a afirmar que el déficit cognitivo en el TB es una característica estable del trastorno. Dado que este déficit también se ha observado en familiares no afectados de pacientes con TB¹⁹ el déficit en la memoria verbal podría representar un marcador de vulnerabilidad para el TB. Algunos estudios han encontrado evidencia de que la función ejecutiva y la memoria verbal pueden ser candidatos de endofenotipos neurocognitivos en el TB⁴⁰.

La memoria verbal depende de la adecuada capacidad para codificar, almacenar y recuperar información verbal²⁷. El aprendizaje de una lista de palabras puede verse facilitado si se agrupan los ítems en categorías semánticas (ej: herramientas, ropa, frutas...)²⁹. Los sujetos que, de manera espontánea, agrupan así los ítems durante el proceso de codificación, recuerdan posteriormente más palabras en

comparación con los sujetos que no las utilizan. El uso de estrategias semánticas durante la codificación es una habilidad compleja que depende de diversos procesos cognitivos y que implica a una extensa variedad de regiones cerebrales y circuitos neuronales. Por una parte, implica la necesidad de inhibir otras actividades cognitivas emergentes, a favor de la utilización del agrupamiento semántico. Por otra parte, implica un procesamiento semántico de la información, así como una puesta al día y una reorganización de la información verbal en la memoria de trabajo, agrupando las palabras en sus respectivas categorías.

En nuestro estudio, los sujetos con TB tuvieron dificultades significativas para organizar la información y utilizar estrategias de agrupamiento semántico que les facilitasen el aprendizaje y el recuerdo posterior de la lista de palabras.

Deckersbach T, et al.¹⁸ obtuvieron idénticos resultados y concluyen que los problemas de memoria verbal durante las fases de eutimia del TB pueden ser, al menos en parte, secundarios a dificultades en el uso de estrategias semánticas durante el aprendizaje. Estos mismos autores y nosotros, observamos que los sujetos con TB tenían dificultades no sólo en el uso espontáneo de estrategias semánticas (fases de aprendizaje y recuerdo libre), sino también en el uso de estrategias semánticas cuando éstas se les facilitan (fase de recuerdo con claves).

Existe un importante debate sobre el origen de las alteraciones en la memoria verbal de estos pacientes. Las regiones temporales mediales del córtex se encargan tanto de la codificación como del recuerdo de la información verbal, mientras que el córtex prefrontal interviene en los aspectos estratégicos y ejecutivos de la memoria, para mejorar la recuperación. Si observamos las curvas de aprendizaje y recuerdo libre en los sujetos estudiados comprobamos que existe un menor aprendizaje, y una menor recuperación tanto en recuerdo libre como con claves en los pacientes con TBI y II respecto a los CT. La menor significación de estos datos encontrados en el grupo de TBII muy probablemente se debe al pequeño tamaño de esta muestra, ya que entre bipolares I y II no existen diferencias en las variables estudiadas. Por tanto, vemos que los pacientes estudiados en este trabajo mostraron dificultades tanto en los componentes de memoria asociados con estructuras frontales (organización semántica) como en los relacionados con estructuras temporales (recuerdo y reconocimiento). Estos datos sugieren que la alteración de la memoria verbal en pacientes bipolares eutímicos afecta tanto a los procesos de codificación como a los de recuperación de la información, aunque la mejoría en la curva de aprendizaje que son capaces de hacer los pacientes sugiere que la codificación está mejor conservada y apoya que la disfunción sea mayor en las neuronas de la corteza prefrontal

Diversos estudios han encontrado anomalías neuroanatómicas y neurofisiológicas en regiones temporales y frontales en sujetos con TB, por lo que parece que estas

estructuras podrían estar implicadas en la patofisiología del trastorno bipolar²⁸ y, a su vez, en los déficit en memoria verbal. Estudios con neuroimagen sugieren que los procesos de agrupamiento semántico dependen tanto de la integridad de las regiones prefrontales del córtex cerebral y de sus interacciones con estructuras del lóbulo temporal medial^{30, 41, 42} como de la integridad del córtex orbitofrontal⁴³. El uso espontáneo de estrategias semánticas podría estar relacionado con el córtex prefrontal ventral, mientras que el uso de estrategias semánticas cuando éstas son facilitadas, estaría relacionado con el córtex prefrontal dorsolateral³⁰. El córtex orbitofrontal tendría un papel central en la inhibición de acciones automáticas a favor de la puesta en marcha de comportamientos estratégicos conscientes y dirigidos a una meta, como el agrupamiento semántico⁴³. El córtex prefrontal dorsolateral, por otro lado parece estar involucrado en la puesta al día, manipulación y reorganización de la información en la memoria de trabajo⁴⁴. Estudios con neuroimagen funcional con voluntarios sanos han observado incrementos en la activación de dicha zona asociados al agrupamiento semántico durante la codificación⁴¹. Estudios recientes sugieren la implicación del córtex dorsolateral prefrontal en el TB⁴², aunque también hay ciertas discrepancias en la literatura. Mientras en unos estudios se ha detectado un volumen reducido en subregiones del lóbulo prefrontal^{45, 46} en otros no lo han encontrado⁴⁷. Algunos estudios han demostrado una densidad reducida en células neuronales y gliales en el cortex prefrontal dorsolateral⁴⁸, así como un descenso en el número y tamaño del soma de neuronas del córtex cingulado anterior⁴⁹.

Por otro lado, daños en el lóbulo temporal medial (hipocampo y estructuras adyacentes) dificultan la habilidad de aprender y retener nueva información⁵⁰. Estudios con neuroimagen en voluntarios sanos muestran que la actividad del hipocampo incrementa durante la codificación y el recuerdo de información⁵¹. En el caso del TB los hallazgos respecto al papel del lóbulo temporal son inconsistentes: mientras que algunos estudios han encontrado incrementos o descensos de volumen en el lóbulo temporal⁵², otros no han encontrado alteraciones⁵³.

En nuestro estudio observamos un pobre rendimiento en los sujetos con TB en memoria de reconocimiento. La memoria de reconocimiento, medida a través del número de aciertos, fue significativamente inferior en los pacientes con TB. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de una posible afectación de estructuras frontales y temporales en estos sujetos. En la literatura, existen discrepancias respecto al déficit de esta función cognitiva en el TB. Algunos autores^{10, 19} han descrito un déficit en la memoria de reconocimiento, sin embargo, en otros trabajos no se ha podido establecer esta alteración¹¹. Pensamos que es posible que dichas discrepancias se deban, en la mayor parte de los casos, a diferencias metodológicas. En algún otro caso la falta de hallazgos significativos puede ser explicada por la utilización de una muestra con un tamaño reducido.

Una de las limitaciones de nuestro estudio podría residir en el hecho de que no controlamos los posibles efectos confusores de la medicación en el rendimiento cognitivo de los pacientes. Esto se debió a que la mayor parte de los sujetos estaban recibiendo varios fármacos a la vez, lo que dificulta el aislamiento de cada uno de los efectos. No obstante, y tras analizar la posible influencia de cada uno de los fármacos (por separado) en los resultados de memoria verbal, nuestros resultados apoyarían los descritos por otros autores que sugieren que los déficit presentes en estos pacientes no pueden ser totalmente explicados por la medicación^{54- 56}.

Los hallazgos de anormalidades estructurales y funcionales en el TB presentan algunas discrepancias y la capacidad para relacionar los hallazgos neuropsicológicos con regiones cerebrales específicas todavía no es más que una tentativa. La mayoría de los trabajos coinciden en afirmar que existe un déficit de memoria verbal en estos sujetos. Nuestro estudio comparte muchas de las limitaciones encontradas en estos estudios, pero apuntan a la relación entre la alteración de ciertas estructuras cerebrales y los déficit cognitivos hallados en estos pacientes. Consideramos que las nuevas líneas de investigación deberían centrarse en el estudio de los procesos, más que en resultados globales, y en establecer relaciones claras entre dichos procesos y las alteraciones encontradas, tanto a nivel estructural como funcional, en el cerebro de los sujetos con TB.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elshahawi HH, Essawi H, Rabie MA, Mansour M, Beshry ZA, Mansour AN. Cognitive functions among euthymic bipolar I patients after a single manic episode versus recurrent episodes. *Affect Disord.* 2011;130(1-2):180-91.
2. Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology.* 2009;23(5):551-62.
3. Latalova K, Prasko J, Diveky T, Velartova H. Cognitive impairment in bipolar disorder. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2011;155(1):19-26.
4. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Reinares M, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord.* 2004;6:224-6.
5. Martínez-Arán A, Vieta E, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Reinares M, Benabarre A, et al. Cognitive Function Across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic Status in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry.* 2004;161:262-70.
6. Sánchez-Morla EM, Barabash A, Martínez-Vizcaíno V, Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Cabranes-Díaz JA, et al. Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 2009;169:220-8.
7. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *Journal of Affect Disord* 2002;72(3):209-26.
8. Rathgeber K, Gauggel S. Neuropsychology of bipolar disorders. *Psychiatr Prax.* 2006;33:60-70.
9. Savitz J, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disord.* 2005;7(3):216-35.

10. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Torrent C. et al. Neuropsychological performance in depressed and euthymic bipolar patients. *Neuropsychobiology*. 2002;1:16-21.
11. Altshuler LL, Ventura J, Van Gorp WG, Green MF, Theberge DC, Mintz J. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry*. 2004;56:560-9.
12. 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.
13. Chamberlain SR, Sahakian BJ. The neuropsychology of mood disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2006;8(6):458-63.
14. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2002;180:313-9.
15. Ancín I, Santos JL, Teijeira C, Sánchez-Morla EM, Bescos MJ, Argudo I, et al. Sustained attention as a potential endophenotype for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;122:235-45.
16. Balanzá-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martínez-Arán A, Sánchez-Moreno J, Salazar-Fraile J. et al. Neurocognitive endophenotypes (Endophenocognities) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: A systematic review. *Neurosci & Biobehav Rev*. 2008;32(8):1426-38.
17. Cavanagh JT, Van Beck M, Muir W, Blackwood DH. Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry*. 2002;180:320-6.
18. Deckersbach T, Otto MW, Savage CR, Baer L, Jenike MA. Episodic memory impairment in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: the role of memory strategies. *Bipolar Disord*. 2004;6:233-44.
19. Ferrier IN, Chowdhury R, Thompson JM, Watson S, Young AH. Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disord*. 2004;6:310-23.
20. Kieseppä T, Tulio-Henriksson A, Haukka J, Ven Erp T, Glahn D, Cannon TD, et al. Memory and verbal learning functions in twins with bipolar-I disorder, and the role of information-processing speed. *Psychol Med*. 2005;35(2):205-15.
21. Zalla T, Joyce C, Szoke A, Schurhoff F, Pillon B, Komano O, et al. Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2004;121:207-17.
22. Allen DN, Randall C, Bello D, Armstrong C, Frantom L, Cross Ch, et al. Are working memory deficits in bipolar disorder markers for psychosis? *Neuropsychology*. 2010;24(2):244-54.
23. Dolan RJ, Fletcher PC. Dissociating prefrontal and hippocampal function in episodic memory encoding. *Nature*. 1997;388(6642):582-5.
24. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1605-11.
25. Tremont G, Halpert S, Javorsky DJ, Stern RA. Differential impact of executive dysfunction on verbal list learning and story recall. *Clin Neuropsychol*. 2000;14:295-302.
26. Altshuler LL, Bearden CE. A relationship between neurocognitive impairment and functional impairment in bipolar disorder: A pilot study. *Psychiatry Res*. 2008;157(1-3):289-93.
27. Gabrieli JD, Poldrack RA, Desmond JE. The role of left prefrontal cortex in language and memory. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:906-13.
28. Soares, J.C. Contributions from brain imaging to the elucidation of pathophysiology of bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003;6(2):171-80.
29. Gershberg FB, Shimamura AP. Impaired use of organizational strategies in free recall following frontal lobe damage. *Neuropsychologia*. 1995;13:1305-33.
30. Baldo JV, Delis D, Kramer J, Shimamura AP. Memory performance on the California Verbal Learning Test-II: findings from patients with focal frontal lesions. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002;8:539-46.
31. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober B.A. California Verbal Learning Test Research Edition Manual. Adult Version. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1983, 1987.
32. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*. 1967;6:278-96.
33. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatric*. 1978;133:429-35.
34. Andersson S, Barder HE, Hellvin T, Lovdahl H, Malt UF. Neuropsychological and electrophysiological indices of neurocognitive dysfunction in bipolar II disorder. *Bipolar Disord*. 2008 Dec;10(8):888-99.
35. Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C, Sanchez-Moreno J, Comes M, Goikolea JM, et al. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry*. 2006 Sep;189:254-9.
36. Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes AB, Engh JA, Faerden A, et al. Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history of psychosis rather than diagnostic group. *Schizophr Bull*. 2011 Jan;37(1):73-83.
37. Thompson JM, Gray JM, Hughes JH, Watson S, Young AH, Ferrier IN. Impaired working memory monitoring in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord*. 2007;9:478-89.
38. Rey A. L'examen Clinique en Psychologie. Paris: Presses Universitaires de France; 1964.
39. Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Revised. New York: Psychological Corporation; 1987.
40. Glahn DC, Bearden CE, Niendam TA, Escamilla MA. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search of genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord*. 2004;6(3):171-82.
41. Savage CR, Deckersbach T, Heckers S. Prefrontal regions supporting spontaneous and directed application of verbal learning strategies. Evidence from PET. *Brain*. 2001;124:219-31.
42. Wagner AD, Maril A, Bjork RA, Schacter DL. Prefrontal contributions to executive control: fMRI evidence for functional distinctions within lateral prefrontal cortex. *Neuroimage*. 2001;14:1337-47.
43. Lipton PA, Alvarez P, Eichenbaum H. Crossmodal associative memory representations in rodent orbitofrontal corte. *Neuron*. 1999;22:349-59.
44. Collette F, Salmon E, Van der Linden M, Chicherio C, Belleville S, Degueldre, C, et al. Regional Brain activity during tasks devoted to the central executive of working memory. *Brain Res Cogn Brain Res*. 1999;7:411-7.
45. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord*. 2001;3(3):106-50.
46. Lopez-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2002;52:93-100.
47. Strakowski SM, DelBello MP, Sax JW, Zimmerman ME, Shear PK, Hawkins JM, et al. Brain resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:254-60.
48. Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. Reductions in neuronal and glial density characterize prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2001;49:741-52.
49. Chana G, Landau S, Beasley C, Everall IP, Cotter D. Two-

- dimensional assessment of cytoarchitecture in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia: evidence for decreased neuronal somal size and increased neuronal density. *Biol Psychiatry*. 2003;53:1086-98.
50. Squire LR. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys and humans. *Psychol Rev*. 1992;99:195-231.
51. Schacter DL, Wagner AD. Medial temporal lobe activations in fMRI and PET studies of episodic encoding and retrieval. *Hippocampus*. 1999;9:7-24.
52. Harvey I, Persaud R, Ron MA, Baker G, Murray RM. Volumetric MRI measurements in bipolar compared with schizophrenics and healthy controls. *Psychol Med*. 1994;24:689-99.
53. Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Jiménez T, Leight K, et al. An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2000;48(2):147-62.
54. Goswami U, Sharma A, Varma A, Gulrajani C, Ferrier IN, Young AH, et al. The neurocognitive performance of drug-free and medicated euthymic bipolar patients do not differ. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;120(6):456-63
55. Lopez-Jaramillo C, Lopera-Vasquez J, Ospina-Duque J, Garcia J, Gallo A, Cortez V, et al. Lithium treatment effects on the neuropsychological functioning of patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010 Aug;71(8):1055-60.
56. Torres IJ, DeFreitas VG, DeFreitas CM, Kauer-Sant'Anna M, Bond DJ, Honer WG, et al. Neurocognitive functioning in patients with bipolar I disorder recently recovered from a first manic episode. *J Clin Psychiatry*. 2010 Sep;71(9):1234-42.