

CORRELATOS CEREBRALES DE LAS ALTERACIONES EN LA GESTIÓN DE OBJETIVOS EN MANÍA BIPOLAR

Brain correlates of impaired goal-management in bipolar mania

Mercé Madre, Paola Fuentes-Claramonte, Pol Palau, Naia Sáez, Noemí Moro, Clara Blanch, Norma Verdolini, Maria Angeles Garcia-Leon, Isabel Feria, Josep Munuera, Salvador Sarró, Joaquim Raduà, Raymond Salvador, Peter Mckenna, Edith Pomarol-Clotet.

Psychological Medicine (IF: 5.813; Q1) (in press)

El trastorno bipolar se caracteriza clínicamente por episodios de manía y depresión, pero se ha visto que también se acompaña de deterioro cognitivo, en muchos casos asociado a un deterioro del funcionamiento de la vida diaria [1]. Este deterioro cognitivo está caracterizado, sobre todo, por déficits en la función ejecutiva y en la memoria de trabajo, además, este déficit ejecutivo puede permanecer incluso cuando el paciente está en remisión clínica [2]. Estudios previos han determinado que los episodios de manía están caracterizados por déficits cognitivos más marcados que la eutimia, pero estos déficits pueden ser también un marcador de riesgo de un mayor déficit cognitivo durante la fase de eutimia [3].

Una cuestión importante pendiente de resolver, es hasta qué punto esta disfunción ejecutiva contribuye al patrón de cambios funcionales del cerebro característicos del trastorno bipolar, y en particular de los episodios maníacos, consistentes en hipoactividad en la región prefrontal y algunas otras regiones corticales, junto con hiperactividad en estructuras subcorticales como la amígdala y el hipocampo [4, 5, 6].

Un aspecto importante de la función ejecutiva recientemente estudiado es la gestión de objetivos. Se trata de la capacidad para llevar a cabo tareas y al mismo tiempo tener en cuenta y gestionar demandas cambiantes de la tarea [7, 8, 9]. El deterioro de esta habilidad produce la llamada negligencia de objetivos, definido por Duncan et

al. [8] como una ejecución de las tareas que parece pasiva, inerte, estereotipada o fragmentada, y también propensa a intrusiones irrelevantes o malinterpretadas, en lugar caracterizarse por la búsqueda de estrategias que lleven a alcanzar los objetivos del individuo. La negligencia de objetivos se observa comúnmente en pacientes con lesiones del lóbulo frontal [8], y se ha visto que refleja, mejor que las pruebas ejecutivas clásicas, el tipo de problemas que muestran estos pacientes en la vida real.

Por lo general, la gestión de objetivos se evalúa mediante tareas como la Tarea de los Seis Elementos [10], en la que los sujetos tienen que realizar partes de diferentes tareas en un período de tiempo de 10 minutos en circunstancias en las que no es posible completarlas todas en el tiempo permitido. Por lo tanto, los sujetos deben tener en cuenta el objetivo general de la tarea cambiando periódicamente de una tarea a otra. Los estudios neuropsicológicos previos a menudo han incluido medidas de manejo de objetivos al examinar la función ejecutiva, pero hasta donde sabemos, no existen estudios de neuroimagen sobre gestión de objetivos en el trastorno bipolar y en particular en episodios de manía. En el presente estudio se aplicó una versión desarrollada recientemente, adaptada a fMRI, de la Tarea de los Seis Elementos para examinar este aspecto de la función ejecutiva en el trastorno bipolar, específicamente en pacientes con manía, en los que la evidencia de deterioro ejecutivo es mayor.

Métodos

Se reclutaron 36 pacientes con un episodio maníaco de cuatro hospitales del área metropolitana de Barcelona, España (Benito Menni CASM, Sant Boi de Llobregat; Hospital General de Granollers; Hospital Sant Rafael, Barcelona; Hospital Sagrat Cor, Martorell). Todos los pacientes cumplían con los criterios del DSM-V para el trastorno bipolar. Además, para ser incluidos en el estudio, los pacientes debían puntuar ≥ 17 en la Young Mania Rating Scale (YMRS) [11] y ≤ 8 en la Hamilton Depression Rating Scale HDRS-21 [12]. La evaluación clínica también incluyó la Escala Positiva de la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) [13] y la gravedad general de la enfermedad, evaluada mediante la escala Global Assessment of Functioning (GAF) [14] y la Clinical Global Impression Scale (CGI) [15]. Se seleccionaron además 30 controles sanos emparejados con los pacientes por edad, sexo y coeficiente intelectual estimado, medido mediante el Test de Acentuación de Palabras (TAP) [16], y sin antecedentes personales o familiares de enfermedad mental y/o tratamiento con medicación psicotrópica.

Se empleó una versión adaptada del paradigma CMET desarrollado por Cullen et al. [7] previamente validado por nuestro grupo en individuos sanos [17]. En la tarea, los sujetos tenían que jugar cuatro juegos simples diferentes, que se mostraban secuencialmente en orden pseudoaleatorio. Todos los juegos eran similares e implicaban mover un elemento interactivo en la pantalla hacia la izquierda o hacia la derecha (con el dedo índice izquierdo o derecho) para ganar puntos (ej. mover un coche de izquierda a derecha por una carretera para recoger surtidores de gasolina). Durante cada bloque de tareas, los sujetos debían jugar estos juegos y ganar tantos puntos como fuera posible. Los juegos se jugaron en dos condiciones: en la condición de control (cambio automático), la transición entre juegos se realizaba automáticamente por el ordenador (sin intervención del participante) y la duración de los juegos era siempre la misma, de forma que cada juego se jugaba una vez en cada bloque. En la condición ejecutiva (cambio voluntario), la transición entre juegos se

hacía voluntariamente presionando un botón y se les indicaba a los sujetos que dividieran su tiempo en partes iguales entre los cuatro juegos, aunque no tenían información sobre el tiempo jugado, ni sobre cuál era la estrategia óptima. Por lo tanto, la condición ejecutiva requería que los sujetos jugaran los juegos para ganar puntos, pero también que tuvieran en cuenta que necesitaban cambiar de juego regularmente para poder jugarlos todos en cada bloque. Se presentaron cuatro bloques de cada condición en orden alterno (cada uno con una duración de 48 s), comenzando con la condición automática para servir como referencia para el tiempo de cambio. La duración total de la tarea fue de 8 minutos y 10 segundos. Antes del escáner, los participantes realizaban una sesión de práctica en la que aprendían a usar los controladores del juego para jugar y cambiar de juego.

En el escáner, los estímulos se presentaron a través de gafas compatibles con MRI. Durante la ejecución de la tarea, se registró el número total de cambios voluntarios y el número de cambios voluntarios por bloque. Además, se midió la desviación del tiempo de juego óptimo como medida de precisión. El tiempo de juego óptimo en cada juego era de 12 segundos en los bloques de cambio voluntario. La desviación de este tiempo óptimo se calculó como el tiempo total (en segundos) que excedía los 12 segundos por juego jugado para cada bloque (el tiempo de jugar de menos y jugar de más un juego es complementario, por lo que solo se penalizaba el juego excesivo para evitar contar el tiempo dos veces). La desviación del tiempo de juego óptimo fue la suma de estas desviaciones en los cuatro bloques de la tarea, dando un rango de 0 (ejecución perfecta, 12 segundos jugados para todos los juegos en todos los bloques) a 144 (peor ejecución, no se realizaron cambios voluntarios).

Todos los sujetos fueron escaneados en el mismo escáner 3T Philips Ingenia (Philips Medical Systems, Best, Holanda) ubicado en el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona. Los datos funcionales se adquirieron mediante una secuencia de imágenes ecoplanares (EPI) ponderadas en T2.

Se realizó el preprocesamiento y el análisis de las imágenes con el módulo FEAT incluido en el software FSL 6.0 (FMRIB Software Library). Posteriormente, se utilizaron modelos lineales generales (MLG) para obtener mapas de activación en los dos grupos. En el primer nivel, definimos un regresor para cada condición: uno para los bloques de condición ejecutiva y otro para los bloques de condición control. El contraste de interés fue condición ejecutiva > condición control, para identificar regiones de mayor activación cuando se juegan los juegos en la condición cambio voluntario (con mayor demanda de gestión de objetivos). Los MLG se ajustaron para generar mapas de activación individuales para estos contrastes y se realizaron análisis de grupo mediante MLG de efectos mixtos.

Resultados

Los participantes con datos válidos que se incluyeron finalmente en el análisis fueron un total de 30 controles sanos y 21 pacientes con manía. Los dos grupos estaban igualados en cuanto a edad, sexo y CI premórbido. Los datos sociodemográficos y clínicos de pacientes y controles se muestran en la Tabla 1. Los pacientes incluidos estaban en tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo ($n = 17$) (litio solo o en combinación $n = 13$, valproato solo o en combinación $n = 5$, otros estabilizadores del estado de ánimo $n = 1$) y con antidepresivos ($n = 1$); 18 estaban tomando antipsicóticos (segunda generación $n = 16$, combinación $n = 2$) con una dosis equivalente de clorpromazina de 387,44 mg / d (DE = 137,78).

Tabla 1. Datos sociodemográficos y clínicos de la muestra

	Manía	Control	Diferencias
Sexo (H/M)	8/13	13/17	$\chi^2 = 0.01$, $p = 0.932$
Edad	45.14 (12.44)	39.87 (12.99)	$t = 1.46$, $p = 0.150$
CI estimado (TAP)	102.65 (9.33)	103.23 (8.34)	$t = 0.23$, $p = 0.82$
YMRS	22.57 (3.96)		
HDRS	2.86 (3.55)		
PANSS-P	17.33 (6.19)		
CGI	4.48 (1.12)		
GAF	55.76 (12.85)		

En el rendimiento durante la condición de cambio voluntario de la tarea, el número medio total de cambios voluntarios fue significativamente menor en los pacientes maníacos que en los sujetos sanos (media de manía = 8,19, DE = 6,62, rango = 0-24; media de control = 12,97, DE = 5,66, rango = 0-32; $W = 449$, $p = 0,01$). Un ANOVA de medidas repetidas con un factor intra-sujetos (Juego, con cuatro niveles, que codificaba el tiempo total empleado en cada juego) y un factor inter-sujetos (Grupo, con dos niveles, bipolar y control) mostró que no había preferencia de ningún juego sobre los demás, ya que no hubo diferencias en el tiempo dedicado a cada juego ($F = 1.293$, $p = 0.280$), ni una interacción significativa Juego * Grupo ($F = 1.014$, $p = 0.378$).

La desviación del tiempo de juego óptimo (que refleja la diferencia entre el tiempo real dedicado a cada juego y el estándar de 12 segundos por bloque) fue significativamente mayor en los pacientes maníacos en comparación con los sujetos sanos (media de manía = 88,16 s, DT = 39,29, rango = 26,51 - 144; media de control = 37,14 s, DT = 29,97, rango = 8,38 - 144; $W = 81$, $p < 0,001$).

En el grupo de pacientes, las puntuaciones en el YMRS mostraron una correlación con la desviación del tiempo de juego óptimo próximo a la significación ($r = 0,42$, $p = 0,058$). También se analizó la asociación entre las medidas conductuales y las puntuaciones en la desorganización conductual, con el ítem P2 de la PANSS (desorganización conceptual) y el ítem 7 de la YMRS (trastorno del pensamiento y el lenguaje), pero no se encontraron correlaciones significativas.

Resultados de neuroimagen

Durante la condición ejecutiva (cambio voluntario) en comparación con la condición de control (cambio automático), los sujetos sanos mostraron activación en la corteza frontal dorsolateral e inferior, la corteza cingulada anterior, extendiéndose al área motora pre-suplementaria y área motora suplementaria, el polo frontal y la corteza parietal inferior, todos bilaterales pero predominantemente en el hemisferio derecho. Se observó actividad lateralizada a la izquierda en la circunvolución pre y poscentral. También se observó un aumento significativo de la señal en la corteza cingulada posterior y precuneus, corteza temporal media bilateral, ganglios basales, tálamo y cerebelo (Figura 1). Los pacientes maníacos no mostraron ningún aumento de activación en la condición ejecutiva, en relación con la condición control.

Los pacientes maníacos mostraron una activación significativamente menor que los controles en la corteza frontal, incluida la corteza prefrontal dorsolateral bilateral, la corteza frontal inferior, corteza cingulada anterior y área motora suplementaria, y la corteza frontal anterior, en el contraste de condición ejecutiva > condición control. También se observaron diferencias significativas en la corteza parietal inferior bilateral y córtex cingulado posterior y precuneus (Figura 2). Ninguna región mostró mayor activación en el grupo de manía en comparación con el grupo de control.

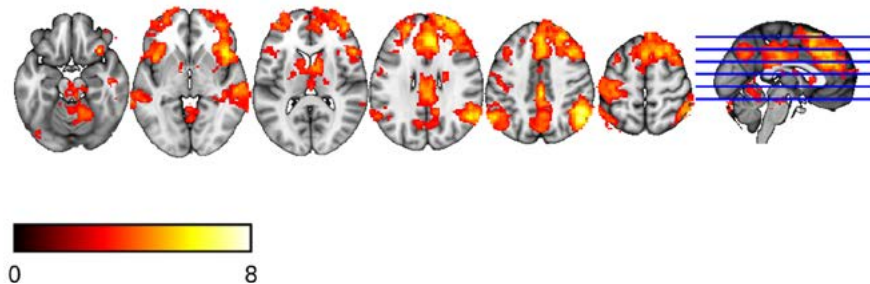


Figura 1:

Regiones de activación del grupo control durante la tarea CMET condición ejecutiva > condición control.

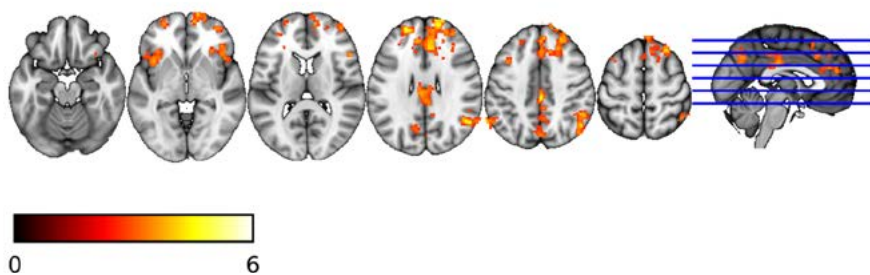


Figura 2:

Hipoactivaciones del grupo de pacientes con manía en comparación con el grupo control durante la tarea CMET (condición ejecutiva>condición control).

Conclusiones

Este es el primer estudio que aborda la gestión de objetivos en el trastorno bipolar durante un episodio maníaco. Nuestros resultados replican, utilizando un paradigma experimental novedoso y más ecológicamente válido, hallazgos previos de hipoactivación en áreas cerebrales de control de tareas durante la función ejecutiva. Los resultados de la tarea CMET mostraron que la manía se caracteriza por hipoactivación en redes ejecutivas bien conocidas, incluidas las regiones frontoparietales y cíngulo-operculares que se han asociado previamente con el control de tareas y la gestión de objetivos [18, 19, 20], acompañado de deterioro en el desempeño conductual durante la tarea. Si bien los pacientes maníacos mostraron cierta activación de las redes ejecutivas, no lograron aumentar la actividad de estas regiones en respuesta a los aumentos en las demandas ejecutivas de la tarea. Por lo tanto, los hallazgos de hipoactivación de áreas de control ejecutivo durante la tarea de gestión de objetivos, proporcionan un mecanismo plausible para la mala regulación de la conducta dirigida a objetivos en la vida diaria de los pacientes maníacos.

Queda una pregunta abierta sobre si las alteraciones informadas en el desempeño de la tarea y la actividad cerebral durante la función ejecutiva son específicas de los episodios maníacos o un marcador de rasgo del trastorno bipolar. Un próximo paso de esta investigación será evaluar a los pacientes después de la remisión del episodio maníaco, lo que ayudará a comprender si las alteraciones funcionales cerebrales y conductuales observadas son alteraciones estado o rasgo del trastorno bipolar.

www.fidmag.org

Referencias

1. Anderson, I. M., Haddad, P. M., & Scott, J. (2012). Bipolar disorder. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 345(December), 1–10. <https://doi.org/10.1136/bmj.e8508>
2. Dickinson, T., Becerra, R., & Coombes, J. (2017). Executive functioning deficits among adults with Bipolar Disorder (types I and II): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 218, 407–427. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.010>
3. Robinson, L. J., & Ferrier, I. N. (2006). Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: A systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disorders*, 8(2), 103–116. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00277.x>
4. Green, M. J., Cahill, C. M., & Malhi, G. S. (2007). The cognitive and neurophysiological basis of emotion dysregulation in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 103(1–3), 29–42. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.01.024>
5. Kupferschmidt, D. A., & Zakzanis, K. K. (2011). Toward a functional neuroanatomical signature of bipolar disorder: Quantitative evidence from the neuroimaging literature. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 193(2), 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2011.02.011>
6. Strakowski, S. M., Adler, C. M., Almeida, J., Altshuler, L. L., Blumberg, H. P., Chang, K. D., ... Townsend, J. D. (2012). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: A consensus model. *Bipolar Disorders*, 14(4), 313–325. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01022.x>

7. Cullen, B., Brennan, D., Manly, T., & Evans, J. J. (2016). Towards validation of a new computerised test of goal neglect: Preliminary evidence from clinical and neuroimaging pilot studies. *PLoS ONE*, 11(1), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148127>
8. Duncan, J., Emslie, H., Williams, P., Johnson, R., & Freer, C. (1996). Intelligence and the frontal lobe: The organization of goal-directed behavior. *Cognitive Psychology*, 30(3), 257–303. <https://doi.org/10.1006/cogp.1996.0008>
9. Shallice, T., & Burgess, P. W. (1991). Deficits in Strategy Application. *Brain*, 114, 727–741.
10. Wilson, B. A., Alderman, N., Burgess, P. W., Emslie, H., & Evans, J. J. (1996). *Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome*. Oxford: Pearson Assessment.
11. Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry*, 133(11). <https://doi.org/10.1192/bjp.133.5.429>
12. Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 23. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
13. Kay, S. R., Flszbein, A., & Opfer, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261–276.
14. Endicott, J., Spitzer, R. L., Fleiss, J. L., & Cohen, J. (1976). The Global Assessment Scale: A Procedure for Measuring Overall Severity of Psychiatric Disturbance. *Archives of General Psychiatry*, 33(6). <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1976.01770060086012>

15. Guy, W. (1976). *Clinical Global Impression*. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised. Rockville, MD: National Institute of Mental Health.
16. Gomar, J. J., Ortiz-Gil, J., McKenna, P. J., Salvador, R., Sans-Sansa, B., Sarró, S., ... Pomarol-Clotet, E. (2011). Validation of the Word Accentuation Test (TAP) as a means of estimating premorbid IQ in Spanish speakers. *Schizophrenia Research*, 128(1-3), 175-176. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.016>
17. Fuentes-Claramonte, P., Santo-Angles, A., Argila-Plaza, I., Lechon, M., Guardiola-Ripoll, M., Almodovar-Payá, C., ... Salvador, R. (2021). Brain imaging of executive function with the Computerised Multiple Elements Test. *Brain Imaging and Behavior*, (Accepted).
18. Berkman, E. T., Falk, E. B., & Lieberman, M. D. (2012). Interactive effects of three core goal pursuit processes on brain control systems: goal maintenance, performance monitoring, and response inhibition. *PloS One*, 7(6), e40334. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040334>
19. Dosenbach, N. U. F., Fair, D. A., Cohen, A. L., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2008). A dual-networks architecture of top-down control. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(3), 99-105. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.01.001>
20. Lopez-Garcia, P., Lesh, T. A., Salo, T., Barch, D. M., MacDonald, A. W., Gold, J. M., ... Carter, C. S. (2016). The neural circuitry supporting goal maintenance during cognitive control: a comparison of expectancy AX-CPT and dot probe expectancy paradigms. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 16(1), 164-175. <https://doi.org/10.3758/s13415-015-0384-1>