



**CORRELACIÓN ENTRE EL DESEMPEÑO COGNITIVO Y LA
NEUROANATOMÍA ESTRUCTURAL DE PACIENTES CON
TRASTORNO BIPOLAR TRATADOS CON Y SIN LITIO**

ANDRÉS CAMILO DIAZ ORTIZ

**Director:
Cristian Vargas Upegui**

**Trabajo de Investigación para obtener el título de:
Especialista en Psiquiatría**

**UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA
FACULTAD DE MEDICINA
MEDELLIN
2020**

RESUMEN

Introducción: el tratamiento con litio del trastorno afectivo bipolar (TAB), se ha relacionado con menos compromiso cognitivo y menores cambios en la anatomía cerebral estructural comparado con otros tratamientos. Sin embargo, los estudios son heterogéneos y son pocos los que evalúan si estos efectos están relacionados. El objetivo de este estudio fue evaluar y relacionar el desempeño cognitivo y la neuroanatomía estructural en pacientes tratados con litio y sin litio. **Métodos:** estudio de corte transversal que incluyó 48 sujetos con TAB-I: 22 tratados con litio y 26 sin litio. Se evaluó el desempeño en las pruebas neuropsicológicas Wechsler III (WAIS III), TMT A y B (*Trial Making Test*), prueba de aprendizaje verbal de California (TAVEC), prueba de figura compleja de Rey y prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin. Se evaluaron estructuras cerebrales obtenidas por resonancia magnética cerebral (RM). Se calculó la diferencia de medias estandarizada (DME) entre ambos grupos, con ajuste por variables de confusión mediante puntaje de propensión y se empleó el coeficiente de correlación de Spearman (ρ) para evaluar la relación existente entre el desempeño cognitivo y regiones neuroanatómicas. **Resultados:** el grupo con litio tuvo menos errores perseverativos en el Wisconsin (DME=-0,69) y una mayor área cortical derecha e izquierda (DME=0,85; DME=0,92); mayor superficie en el cíngulo anterior izquierdo (DME 1,32), corteza orbitofrontal medial derecha (DME= 1,17), giro frontal superior derecho (DME=0,82), giro precentral derecho e izquierdo (DME=1,33; DME=0,98); mayor volumen en amígdala derecha (DME=0,57), hipocampo derecho (DME=0,66), putamen derecho (DME=0,87) y tálamo derecho (DME=0,67), que el grupo sin litio. En el grupo de litio, se encontró una correlación con dichos errores y el espesor del giro precentral izquierdo ($\rho = -0,78$), el volumen del tálamo derecho ($\rho = -0,44$) y la amígdala derecha ($\rho = 0,6$). **Conclusiones:** El grupo con litio tuvo mejor flexibilidad cognitiva y mayor dimensión en algunas regiones corticales frontales y subcorticales. Además, hubo correlación moderada a alta entre el desempeño en esta función ejecutiva y el espesor del giro precentral derecho, y el volumen del tálamo y de la amígdala derecha. Estos hallazgos podrían sugerir un efecto neuroprotector del litio.

Palabras claves: trastorno afectivo bipolar, litio, cognición, pruebas neuropsicológicas, función ejecutiva, neuroanatomía.

CORRELACIÓN ENTRE EL DESEMPEÑO COGNITIVO Y LA NEUROANATOMÍA ESTRUCTURAL EN PACIENTES CON TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR TIPO I TRATADOS CON Y SIN LITIO

Autores

Andrés Camilo Díaz Ortiz¹, Cristian Vargas Upegui², Juan Pablo Zapata Ospina³, Daniel Camilo Aguirre Acevedo⁴, Julián Alberto Pineda Zapata⁵, Carlos Alberto López Jaramillo⁶

¹MD. Residente de psiquiatría. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

²MSc. MD Especialista en psiquiatría. Docente Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI).

³MSc. MD Especialista en Psiquiatría y Epidemiología Clínica. Docente Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Instituto de Investigaciones Médicas.

⁴PhD. MSc. Estadístico e informático. Especialista en Epidemiología. Docente Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Instituto de Investigaciones Médicas.

⁵Bioingeniero. Investigador Ayudas Diagnósticas SURA. Grupo de Investigación Instituto de Alta Tecnología Médica (IATM).

⁶ PhD. MSc. MD. Especialista en Psiquiatría. Doctor en Bioética. Docente Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI).

Autor de correspondencia: Andrés Camilo Diaz Ortiz, MD. Dirección: Calle 48 F Sur, carrera 42C – 98. Señorial. Bloque 7,6 Apartamento 101. Envigado, Antioquia, Colombia. Código postal 055421. Correo electrónico: camilodiaz.md@gmail.com

Título Abreviado: Cognición y neuroanatomía en trastorno bipolar

Consideraciones

La investigación principal de la que se derivó esta investigación recibió apoyo de Colciencias. Es una tesis de grado presentada en el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Antioquia, en Julio 13 del 2020 y previamente en las X Jornadas de Investigación Universidad de Antioquia, el 27 de mayo del 2020.

Los autores no declaran conflictos de interés relacionados con este proyecto

RESUMEN

Introducción: el tratamiento con litio del trastorno afectivo bipolar (TAB), se ha relacionado con menos compromiso cognitivo y menores cambios en la anatomía cerebral estructural comparado con otros tratamientos. Sin embargo, los estudios son heterogéneos y son pocos los que evalúan si estos efectos están relacionados. El objetivo de este estudio fue evaluar y relacionar el desempeño cognitivo y la neuroanatomía estructural en pacientes tratados con litio y sin litio. **Métodos:** estudio de corte transversal que incluyó 48 sujetos con TAB-I: 22 tratados con litio y 26 sin litio. Se evaluó el desempeño en las pruebas neuropsicológicas Wechsler III (WAIS III), TMT A y B (*Trial Making Test*), prueba de aprendizaje verbal de California (TAVEC), prueba de figura compleja de Rey y prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin. Se evaluaron estructuras cerebrales obtenidas por resonancia magnética cerebral (RM). Se calculó la diferencia de medias estandarizada (DME) entre ambos grupos, con ajuste por variables de confusión mediante puntaje de propensión y se empleó el coeficiente de correlación

de Spearman (ρ) para evaluar la relación existente entre el desempeño cognitivo y regiones neuroanatómicas. **Resultados:** el grupo con litio tuvo menos errores perseverativos en el Wisconsin (DME=-0,69) y una mayor área cortical derecha e izquierda (DME=0,85; DME=0,92); mayor superficie en el cíngulo anterior izquierdo (DME 1,32), corteza orbitofrontal medial derecha (DME= 1,17), giro frontal superior derecho (DME=0,82), giro precentral derecho e izquierdo (DME=1,33; DME=0,98); mayor volumen en amígdala derecha (DME=0,57), hipocampo derecho (DME=0,66), putamen derecho (DME=0,87) y tálamo derecho (DME=0,67), que el grupo sin litio. En el grupo de litio, se encontró una correlación con dichos errores y el espesor del giro precentral izquierdo ($\rho = -0,78$), el volumen del tálamo derecho ($\rho = -0,44$). y la amígdala derecha ($\rho = 0,6$). **Conclusiones:** El grupo con litio tuvo mejor flexibilidad cognitiva y mayor dimensión en algunas regiones corticales frontales y subcorticales. Además, hubo correlación moderada a alta entre el desempeño en esta función ejecutiva y el espesor del giro precentral derecho, y el volumen del tálamo y de la amígdala derecha. Estos hallazgos podrían sugerir un efecto neuroprotector del litio.

Palabras claves: trastorno afectivo bipolar, litio, cognición, pruebas neuropsicológicas, función ejecutiva, neuroanatomía.

ABSTRACT

Introduction: lithium treatment of bipolar disorder (BD) has been associated with less cognitive involvement and less change in structural brain anatomy compared to other

treatments. However, the studies are heterogeneous and few assess whether these effects are related. The objective of this study was to evaluate and relate cognitive performance and structural neuroanatomy in patients treated with lithium and without lithium. **Methods:** cross-sectional study that included 48 subjects with BD-I: 22 treated with lithium and 26 without lithium. Performance was assessed on Wechsler III (WAIS III), TMT A and B (Trial Making Test) neuropsychological tests, California verbal learning test (CVLT), Rey complex figure test and Wisconsin card classification test. Brain structures obtained by NMR were evaluated. The standardized mean difference (SMD) between both groups was calculated, adjusted for confounding variables using a propensity score, and the Spearman correlation coefficient (ρ) was used to assess the relationship between cognitive performance and neuroanatomic regions. **Results:** the lithium group had fewer perseverative errors in the Wisconsin (SMD = -0.69) and a greater left and right cortical area (SMD = 0.85; SMD = 0.92); greater surface area in the left rostral anterior cingulate cortex (SMD 1.32), right medial orbitofrontal cortex (SMD = 1.17), right superior frontal gyrus (SMD = 0.82), right and left precentral gyrus (SMD = 1, 33; SMD = 0.98); greater volume in right amygdala (SMD = 0.57), right hippocampus (SMD = 0.66), right putamen (SMD = 0, 87) and right thalamus (SMD = 0.67), than the group without lithium. In the lithium group, a correlation was found with these errors and the thickness of the left precentral gyrus ($\rho = -0.78$), the volume of the right thalamus ($\rho = -0.44$). and the right amygdala ($\rho = 0.6$). **Conclusions:** The lithium group had better cognitive flexibility and greater dimension in some frontal and subcortical cortical regions. Furthermore, there was a moderate to high correlation between performance in this executive function and the thickness of the right precentral gyrus, and the volume of the thalamus and the right amygdala. These findings could suggest a neuroprotective effect of lithium.

Key words: bipolar disorder, lithium, cognition, neuropsychological tests, executive function, neuroanatomy.

INTRODUCCIÓN

El trastorno afectivo bipolar (TAB) se caracteriza por episodios de manía, hipomanía o depresión y es uno de los trastornos mentales más frecuentes, pues afecta del 1 al 2% de los adultos a nivel mundial (1–3). Según reportes de la Organización Mundial de la Salud, es la sexta causa de discapacidad por enfermedad debido al impacto que produce en la funcionalidad y calidad de vida del individuo, dada la cronicidad y la intensidad de los síntomas (4). Uno de los factores relacionados con la alteración funcional es el compromiso cognitivo. Comparados con sujetos sanos, alrededor del 31% de los pacientes con TAB pueden presentar algún tipo de alteración cognitiva, principalmente el tipo I (TAB-I) (5,6). Varios autores han descrito que los dominios más afectados son la memoria declarativa, la atención y la función ejecutiva. Esto se ha evidenciado no solo en episodios de manía y depresión sino también en eutimia, donde se esperaría que los pacientes tuvieran un desempeño normal (7–9). El compromiso cognitivo parece ser independiente del coeficiente intelectual (CI), la escolaridad, la edad o el género (10), y parece ser más evidente en los pacientes con polaridad predominante maniaca, una mayor duración del trastorno y que han presentado síntomas psicóticos. Aunque no se conoce completamente la causa del compromiso cognitivo, se ha encontrado relación con el tratamiento farmacológico. Los anticonvulsivantes y antipsicóticos usados en el TAB como estabilizadores de ánimo han sido relacionados con mayor déficit cognitivo

(11–13). En cambio, en sujetos tratados con litio se ha visto menor alteración en memoria visual, atención y función ejecutiva, en comparación con pacientes que no recibieron este medicamento (14).

Dentro de la fisiopatología del deterioro cognitivo, se ha propuesto que pueden subyacer los cambios neurobiológicos propios del TAB (15). Se sabe que, en comparación con controles, los pacientes con TAB tienen alteraciones en la anatomía estructural al utilizar resonancia magnética cerebral (RM), como disminución de la sustancia gris con predominio frontal (16,17), aumento del volumen ventricular y disminución del volumen de estructuras límbicas como la amígdala (18,19). También se ha encontrado disminución del volumen de sustancia blanca adyacente a la circunvolución del cíngulo (18). Hibar y colaboradores (20), encontraron disminución del espesor en sustancia gris a nivel frontal (pars opercularis y corteza frontal medial rostral izquierda) y temporal (giro fusiforme izquierdo); en este estudio, los sujetos tratados con litio mostraron mayor espesor especialmente en giro paracentral izquierdo y giro parietal superior derecho e izquierdo, a diferencia de aquellos tratados con anticonvulsivantes que tuvieron disminución del espesor en el giro occipital lateral y giro paracentral. Un fenómeno similar se ha observado en estructuras subcorticales: los sujetos con TAB tuvieron menor volumen en hipocampo, tálamo, amígdala y aumento de los ventrículos laterales bilateralmente que los controles, con un mayor compromiso en el TAB-I. Aquellos tratados con anticonvulsivantes tuvieron menor volumen hipocampal que los que no lo usaban y los que tomaban litio, aumento del volumen de los tálamos comparado con los que no lo tomaban (21). El efecto independiente del litio en la neuroanatomía estructural se observó en un estudio que mostró aumento del volumen de hipocampo, tálamo y

amígdala en bipolares en monoterapia con litio comparado con bipolares sin tratamiento (22).

De acuerdo con lo anterior, el menor desempeño cognitivo o la disminución de algunas estructuras corticales y subcorticales en los pacientes con TAB pudieran verse atenuados con el tratamiento con litio. Aunque el impacto en la cognición y la anatomía estructural se han estudiado, por lo general, de manera independiente, algunos estudios que correlacionan estas variables han encontrado mejor función ejecutiva con mayor volumen de sustancia gris de corteza prefrontal y dorsal y lateral (23); además, una correlación entre menor control inhibitorio y menor volumen en regiones parietales, como el cíneo y lóbulo parietal inferior derecho (24). Otros estudios han evaluado la correlación de la función cognitiva con tractografía cerebral o neuroimagen funcional con hallazgos diversos (24,25). La heterogeneidad entre los estudios y poca evidencia hace difícil esclarecer si los hallazgos estructurales se relacionan con compromiso clínico significativo en la cognición, o son hallazgos sin impacto clínico significativo. Así mismo, si los hallazgos se ven afectados por el tratamiento farmacológico y que pudiera actuar como un factor predisponente o protector para la neuroprogresión.

Nuestro propósito fue estudiar las diferencias en el desempeño cognitivo y en el volumen y la correlación entre ambos en los pacientes con TAB-I tratados con litio y sin litio, pertenecientes a la población de Antioquia.

MÉTODOS

Estudio de corte transversal derivado del proyecto PRISMA (26) del Grupo de Investigación en Psiquiatría de la Universidad de Antioquia (GIPSI). Fue avalado por el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y el Hospital San Vicente Fundación de Medellín. Acata los principios que protegen los derechos de los participantes según la resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, y con la Declaración de Helsinki de 2013.

Solo se incluyeron en el estudio aquellos sujetos que firmaron el consentimiento informado para PRISMA. Se garantizó el anonimato de los participantes durante el análisis estadístico con un código que permitió la identificación entre sujetos.

Participantes

De la muestra de 302 pacientes de PRISMA, 198 tenían diagnóstico de TAB-I. Se analizaron los datos de 48 participantes que cumplieron los criterios de elegibilidad. Se incluyeron sujetos entre 18 y 60 años, con reporte de pruebas neuropsicológicas y RM, realizadas en el mismo periodo de tiempo, que estuvieran en eutimia en el momento de la evaluación, definida como una puntuación en la escala de manía de Young <6, y en la escala de depresión de Hamilton <7. Se excluyeron aquellos con trastorno del espectro de la psicosis y la esquizofrenia, discapacidad intelectual, trastorno cognitivo menor y mayor, trauma encefalocraneano grave (pérdida de la conciencia mayor a 30 minutos), uso de benzodiazepinas a dosis mayores de 2mg de lorazepam (o equivalente) y haber recibido terapia electroconvulsiva (TECAR) en un periodo de 2 años previos a la evaluación. Una vez recolectados estos pacientes, se organizaron en dos grupos si recibían o no tratamiento con litio durante al menos 12 meses consecutivos antes de la evaluación según historia clínica o reporte verbal del paciente.

Instrumentos y procedimientos

Variables sociodemográficas y clínicas: la evaluación clínica se realizó por psiquiatras entrenados por medio de la entrevista diagnóstica para estudios genéticos (DIGS) versión 3.0 validada en Colombia (27). De ella se obtuvieron las variables sociodemográficas edad, estado civil, escolaridad, número de años escolares aprobados y ocupación. También las variables clínicas edad del diagnóstico, tiempo de evolución del TAB, número de episodios afectivos, polaridad predominante, antecedente de psicosis, intentos de suicidio, tipo de tratamiento farmacológico para la enfermedad (litio, antipsicótico benzodiacepinas y antidepresivos), tiempo de tratamiento en semanas continuas y dosis (en mg equivalentes de clorpromazina para antipsicóticos y de lorazepam para benzodiacepinas) Para la evaluación de síntomas afectivos se usaron las escalas de Hamilton para depresión y Young para manía. La funcionalidad se evaluó con la Escala de Funcionamiento Global (GAF) y la Escala de Evaluación Funcional (FAST).

Evaluación neuropsicológica: la evaluación neuropsicológica fue realizada por un psicólogo entrenado. Según cada dominio, se realizaron las siguientes pruebas y subpruebas:

Inteligencia: Escala de Inteligencia de Wechsler III (WAIS III) que evaluó la inteligencia verbal, manipulativa y total. **Atención:** TMT A, que evalúa habilidades motoras, visoespaciales y atención sostenida. **Memoria:** WAIS, evaluó memoria lógica, diferida y reconocimiento, y prueba de aprendizaje verbal de California (TAVEC) que evalúa la curva de aprendizaje y susceptibilidad a la interferencia. **Funciones ejecutivas:** prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin. Que evalúa razonamiento abstracto y

flexibilidad, y TMT B que evalúa flexibilidad. **Lenguaje:** Fluencia verbal semántica y fonológica. **Gnosias:** Prueba de figura compleja de Rey, evalúa con tiempo y porcentaje de copia, evocación y errores (28).

Evaluación de la estructura cerebral: Las RM fueron realizadas con un resonador Philips Achieva 3 Tesla Ingenia, en donde se obtuvieron imágenes volumétricas axiales T1 con un tamaño de voxel isotrópico de 1 mm³. Para el procesamiento de las imágenes se utilizó el software *Freesurfer* (29,30) con el siguiente flujo de trabajo: primero se hizo un registro afín con el espacio anatómico de Talairach, luego se realizó un etiquetado o segmentación inicial volumétrica seguido de una corrección de las variaciones de intensidad de la imagen debido a heterogeneidades del campo magnético (*bias field correction*); posteriormente se aplicó un algoritmo de extracción del cráneo, se realizó una alineación no lineal para el espacio Talairach y se procedió a asignar un etiquetado volumétrico final para cada estructura, incluyéndose la segmentación de la sustancia blanca (SB) y la sustancia gris (SG).

Se analizaron estructuras corticales y subcorticales bilateralmente. Se utilizó el atlas de regiones cerebrales de interés de Desikan y Killiany (31). Se obtuvieron datos de 68 estructuras corticales (34 para cada hemisferio) y 14 subcorticales (7 para cada hemisferio). Se generó una base de datos teniendo en cuenta las medidas de espesor (mm) y área (mm²) para estructuras corticales y volumen (mm³) para estructuras subcorticales obtenidas de *Freesurfer*. Para normalizar el volumen de estructuras cerebrales y poder compararlas entre sí, se usó la ecuación $v' = v/VIC$, donde v' es el volumen normalizado, v es el volumen no normalizado y VIC el volumen intracanal total

(32) . Los resultados de superficie y espesor cortical de *Freesurfer* se graficaron en MATLAB (33) .

Análisis estadístico

Con los datos obtenidos, se construyó una base de datos en Excel. Los datos fueron procesados con R versión 3.6.3 y R studio versión 1.2.5033 (34,35) y el paquete “esc” versión 0.5.1 (36). Las variables categóricas fueron descritas usando frecuencias y porcentajes (%). Para las variables cuantitativas se usaron medidas de tendencia central (medias y desviaciones estándar en las volumetrías) y medianas con rangos intercuartílicos en las demás variables del estudio.

Para comparar el desempeño cognitivo y los resultados en las volumetrías se calculó la diferencia de medias estandarizada (DME) cruda y ajustada. Dado el bajo tamaño de muestra, el ajuste se realizó a través de un puntaje de propensión (37), calculado mediante regresión logística como la probabilidad de recibir litio según edad, sexo, nivel de escolaridad, antecedente de enfermedad cardiovascular (hipertensión, dislipidemia, diabetes, obesidad), duración del TAB, número de episodios maniacos, , antecedente de psicosis, intento suicida, uso de benzodiazepinas, uso de alcohol y de otras sustancias psicoactivas. Los resultados se presentaron con el respectivo intervalo de confianza del 95% así como el valor p calculado con la prueba T para muestras independientes en el caso de las volumetrías, y con la prueba U de Mann Whitney para el caso de las variables neuropsicológicas. Ante las limitaciones del valor p y siguiendo las sugerencias de Greenland y colaboradores se calculó el valor-s (*shannon information or surprise value*) como $s = -\log_2(p)$, donde p es el valor p del test estadístico utilizado (38,39). El valor-s debe interpretarse como una medida continua de la cantidad de información o “bits”

suministrada por el test estadístico *en contra* de la hipótesis contrastada (en nuestro caso la hipótesis de no diferencia entre los que reciben litio o no). La DME fue calculada con su respectivo intervalo de confianza mediante la aplicación en línea de la colaboración Campbell (40). Valores de la DME superiores 0.80, 0.50 o 0.20 fueron interpretados como diferencias altas, moderadas o bajas respectivamente (41).

Se exploró la relación entre el desempeño en las pruebas neuropsicológicas por dominio cognitivo (atención, memoria, velocidad de procesamiento, inteligencia) y el volumen cerebral corregido de las áreas específicas definida *a priori* por medio de coeficiente de correlación de Spearman (ρ), se consideraron correlaciones moderadas con ρ mayor de 0.4 y altas con ρ mayor a 0.7 (42,43). Lo anterior se realizó para la muestra total y según uso o no de litio.

RESULTADOS

Características sociodemográficas y clínicas

Se obtuvo una muestra de 48 individuos con TAB-I que cumplieron los criterios de elegibilidad. Se encontró que 45,6% recibieron litio. Los pacientes con litio eran más jóvenes, tenían mayor porcentaje de empleo, menos hipertensión arterial y una edad de inicio del TAB más temprana. La polaridad predominante fue la maníaca en ambos grupos, pero fue más frecuente en el grupo sin litio, al igual que el antecedente de psicosis.

En el grupo que usó litio, el 36% estaba en monoterapia y el resto tenía otros tratamientos como anticonvulsivantes (27%), antipsicóticos (36%), antidepresivos (9%) y

benzodiazepinas (9%). En el grupo sin litio, los anticonvulsivantes fueron el tratamiento más frecuente (92%).

La dosis usada de valproato fue similar en ambos grupos, pero los que recibieron litio usaron por más tiempo los anticonvulsivantes. La dosis de antipsicótico fue más alta y la duración del tratamiento más larga en el grupo que no usó litio. El uso de benzodiazepinas fue poco frecuente en ambos grupos, pero mayor en el grupo sin litio. (Tabla 1).

Perfil neuropsicológico

Los pacientes tratados con litio tuvieron mejor desempeño en la función ejecutiva, específicamente en la flexibilidad dada por menor cantidad de errores perseverativos en el Wisconsin, con una DME moderada, al ajustar por edad sexo, escolaridad, enfermedad cardiovascular, número de episodios maniacos, antecedente de psicosis, intento suicida, uso de benzodiazepinas, alcohol y otras sustancias psicoactivas (DME= -0,69; IC 95%: -1,28 a -0,11; $p=0,03$) (Figura 1). No se encontraron diferencias importantes en las otras variables neuropsicológicas (Tabla Suplementaria 1)

Estructura cerebral

Superficie y espesor de regiones corticales: Se encontró en promedio una mayor área cortical bilateral en el grupo que recibió litio (Tabla 2) sin diferencias importantes en el espesor cortical total en ambos grupos (Tabla 3).

Frontal: se encontró en el grupo de litio una mayor superficie en el cíngulo anterior izquierdo, giro frontal medio caudal izquierdo, giro frontal superior derecho e izquierdo, corteza orbitofrontal medial derecha y giro precentral bilateralmente (DME alta). Así mismo, mayor superficie de la corteza orbitofrontal lateral izquierda, pars orbitalis

izquierda, pars opercularis y triangularis derecha (DME moderada) (Tabla 2. Figura 2). Se encontró mayor espesor en el cíngulo anterior derecho y giro precentral izquierdo (DME baja). (Tabla suplementaria 2. Figura 3).

Parietal: en el grupo de litio fue mayor la superficie de la corteza parietal inferior derecha e izquierda (DME alta) fue mayor (Tablas 2. Figura 2). El espesor del giro poscentral bilateralmente fue mayor en aquellos del grupo con litio (DME baja). (Tabla suplementaria 2. Figura 3).

Temporal: se encontró en el grupo de litio mayor superficie del giro fusiforme izquierdo, ínsula izquierda, giro temporal inferior bilateral y temporal medio izquierdo (DME alta), y en el giro parahipocampal derecho, y temporal superior bilateral (DME moderada) (Tabla 2. Figura 2). Se encontró mayor espesor cortical en la corteza temporal transversal izquierda (DME alta) (Tabla suplementaria 2. Figura 3).

Occipital: el grupo de litio presentó mayor superficie en la corteza occipital lateral izquierda (DME alta) y en cuneo bilateral, giro lingual izquierdo y corteza lateral occipital derecha (DME moderada) (Tabla 2. Figura 2). El espesor cortical fue mayor en el grupo de litio en cuneo bilateral y corteza pericalcarina derecha (DME moderado) (Tabla suplementaria 2. Figura 3).

Volumen de regiones subcorticales: en el grupo de litio se encontró mayor volumen de amígdala derecha, hipocampo derecho, putamen derecho, tálamo derecho (DME moderada) y, mayor volumen en caudado derecho e izquierdo, hipocampo izquierdo, tálamo izquierdo (DME baja). No se identificaron diferencias en el volumen de ventrículos

laterales derecho e izquierdo ni en el volumen cerebral total. (Tabla 4).

Correlación desempeño cognitivo y neuroanatomía estructural

Regiones corticales: con el uso de litio se encontró una correlación inversa entre los errores perseverativos del Wisconsin y el espesor del giro precentral izquierdo ($\rho = -0,78$) que no se observó en el grupo que no usó litio ($\rho = 0,12$). No se encontró correlación entre los errores perseverativos de Wisconsin y otras regiones corticales.

Regiones subcorticales: con el uso de litio se encontró una correlación inversa moderada entre los errores perseverativos del Wisconsin y el volumen del tálamo derecho ($\rho = -0,44$), que no se observó en los que no usaron litio ($\rho = 0,03$). Se encontró una correlación positiva entre los errores perseverativos del Wisconsin y el volumen de la amígdala derecha ($\rho = 0,6$); este hallazgo no se encontró en los que no usaron litio ($\rho = -0,1$). No se encontró correlación entre los errores perseverativos del Wisconsin y otras regiones subcorticales.

DISCUSIÓN

En este estudio se comparó el desempeño cognitivo y la estructura de diferentes regiones corticales y subcorticales de interés en pacientes con TAB, según el uso o no de litio como tratamiento farmacológico y se correlacionaron estos hallazgos. Se encontró un mejor desempeño en función ejecutiva, indicado por un menor número de

perseveraciones en los que usaban litio, que se correlacionó con un mayor espesor del giro precentral izquierdo y volumen del tálamo derecho. Adicionalmente se encontró una correlación positiva con el volumen de la amígdala derecha y el número de errores perseverativos en los tratados con litio. Los resultados fueron robustos al ajustar por variables clínicas como uso de psicoactivos, antecedente cardiovascular, duración de la enfermedad, número de episodios e intento suicida, que previamente han mostrado influencia en la cognición o la neuroanatomía (23,44–49).

La función ejecutiva se ha descrito como la habilidad responder y adaptarse a situaciones nuevas. Uno de sus componentes es la flexibilidad al cambio, es decir, la toma de nuevas decisiones cuando factores ambientales se han modificado. Un mayor número de perseveraciones habla de más dificultad para cambiar alternar tareas, menor flexibilidad (28). Estudios previos han evidenciado menor desempeño en función ejecutiva no sólo en la flexibilidad, sino en planeación y la respuesta inhibitoria en bipolares comparado con controles sanos (50), así como en la memoria y la atención. Y al comparar con el litio, los pacientes tratados con anticonvulsivantes tienen un peor desempeño cognitivo (5,6,11,51–53). Nuestro estudio encuentra diferencias en la flexibilidad, medida por los errores perseverativos del Wisconsin, al comparar los dos grupos de tratamiento, con menor errores en el grupo de litio. No encontramos diferencias importantes en otras variables del Wisconsin. El tiempo del TMT B, fue menor en el grupo con litio lo que habla de mejor función ejecutiva en este grupo, pero tuvo un valor de $p > 0,05$. Existen otras pruebas realizadas que evalúan indirectamente la función ejecutiva como los cubos de corsi y la fluidez verbal que fue similar en ambos grupos. No se encontraron diferencias para los otros dominios cognitivos.

Los lóbulos frontales, el estriado y el tálamo se han considerado el sustrato neurobiológico de las funciones ejecutivas. La corteza orbitofrontal y la corteza anterior del cíngulo son las más relacionadas con la flexibilidad (54). En este estudio se encontraron precisamente diferencias en las dimensiones de regiones frontales involucradas en los procesos ejecutivos al comparar con el tratamiento con litio y sin litio. Llamativamente, la correlación fue más fuerte con el giro precentral izquierdo, que contiene el área motora primaria encargada de la función motora y que con estructuras prefrontales o el cíngulo. También se encontró correlación con el tálamo que es la región anatómica de integración de la información cortical (55).

Un hallazgo llamativo de nuestro estudio es la correlación positiva entre el volumen de la amígdala y los errores perseverativos en los que usaron litio. La amígdala es el sustrato para el procesamiento de emociones primarias (56). Estudios en animales han demostrado que lesiones mesiales incluyendo la amígdala generan disminución del miedo condicionado y en humanos han mostrado que reducen la reactividad autonómica a estímulos (57,58). Teniendo en cuenta esto, la función de la amígdala adicional a la corteza orbitofrontal, se ha propuesto que interviene en la toma de decisiones ya que es un proceso dependiente de emociones (59). Una hipótesis teniendo en cuenta nuestros resultados, es una posible relación del volumen de la amígdala con mayor interferencia emocional en la función ejecutiva en los que usaron litio, pero este efecto se vería amortiguado por el mayor volumen de estructuras frontales que describimos previamente.

Este estudio también encontró disminución de las dimensiones estructurales a nivel parietal, temporal y occipital. El lóbulo parietal está implicado en procesos cognitivos como la atención, memoria, lenguaje y praxias; en este estudio, las tres primeras no

difieron significativamente entre los grupos y la última no fue incluida el protocolo, otra función parietal inferior es la integración sensoriomotora y neuronas en espejo, involucradas en procesos afectivos, pero este estudio no evaluó estas áreas cognitivas. El compromiso parietal no es la primera vez que se evidencia en la literatura; un estudio previo mostró mayor compromiso en región inferoparietal en bipolares comparado con controles sanos, pero no se vio este efecto al ajustar por tratamiento y no tuvo en cuenta variables neuropsicológicas (20). Igualmente, otros estudios han encontrado compromiso a nivel temporal y occipital sin tener en cuenta una correlación neuropsicológica que pudiera ser plausible porque el compromiso temporal se ha relacionado con la memoria y el occipital con procesos de percepción y retención visual (60). A pesar de diferencias estructurales en estos grupos, no se vio relación con cambios en el perfil cognitivo.

La correlación entre las variables neuropsicológicas y volumétricas es un aporte valioso ya que la mayoría de los estudios encontrados en la literatura evalúan la función cognitiva y la neuroanatomía estructural en TAB de forma independiente. Desde lo cognitivo, se ha reportado alteraciones de la función ejecutiva, memoria verbal y atención (5,11,51–53); algunos estudios han mostrado menor desempeño cognitivo con el uso de anticonvulsivantes como ácido valproico y de antipsicóticos (11). Por otro lado, Hibar y colaboradores (20), evaluaron la estructura cerebral y encontraron alteraciones en regiones corticales de predominio frontal y temporal, especialmente disminución del espesor con mayor compromiso estructural en aquellos pacientes con TAB que usaban anticonvulsivantes y antipsicóticos atípicos que los que usaban litio, en quienes hubo mayor dimensión en giro precentral, similar a lo descrito en nuestro estudio; en este estudio no se correlacionó con el desempeño cognitivo. Por otro lado, Moore y

colaboradores (61), encontraron que los efectos del litio sobre la neuroanatomía estructural en bipolares pueden verse a las 4 semanas de tratamiento, y describen incremento en el volumen de sustancia gris prefrontal. Otro estudio realizado en población antioqueña comparó pacientes con TAB- I tratados con litio y sin tratamiento y encontró aumento del volumen en hipocampo tálamo y amígdala, al ajustar por litemia y que se correlacionó positivamente con el aumento en amígdala (22), aunque no se incluyeron pruebas neuropsicológicas. Los estudios de correlación entre el perfil cognitivo y la neuroanatomía estructural parecen publicarse con menos frecuencia. Abé y colaboradores (62) evaluaron la relación entre la función ejecutiva y la estructura cerebral, y encontraron una relación positiva entre el espesor cortical y la función ejecutiva, pero sin diferencias al ajustar tratamiento farmacológico, lo que dista de los hallazgos de nuestro estudio. También se ha encontrado mejor función ejecutiva con mayor volumen de sustancia gris de corteza prefrontal y dorsal y lateral (23), además correlación de menor control inhibitorio y menor volumen en regiones parietales como el cúneo y lóbulo parietal inferior derecho (24).

Una interpretación razonable para nuestros hallazgos es que el uso del litio como tratamiento farmacológico de los pacientes con TAB- I podría tener un efecto neuroprotector. El efecto neuroprotector del litio tiene una base teórica por diferentes mecanismos. Se ha propuesto que inhibe la glicógeno sintasa kinasa 3 β (GSK-3 β), un factor involucrado en el control de la expresión genética, conducta celular, adhesión celular polaridad neuronal y plasticidad neuronal. Esta inhibición se asocia con menor deterioro clínico en pacientes con TAB. Además, la disminución en la acción de la GSK-3 β se ha asociado con un incremento en el volumen de la sustancia gris en el lóbulo

frontal derecho, específicamente en la corteza orbitofrontal. También se le ha atribuido alterar la señalización celular e interactuar con la acción de la Wnt/ β -catenina, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF de sus siglas en inglés), el Nrf2 y NFkB, así como efectos neurogénicos, citoprotectores, antioxidantes y antiinflamatorios (61). Por el contrario, otros tratamientos usados en TAB pueden llegar a inducir citotoxicidad. El ácido valproico ha mostrado aumentar el daño mitocondrial y tener efectos proapoptóticos en las neuronas (63,64), similar a los antipsicóticos (65,66). Sin embargo, la evidencia proveniente de estudios en humanos no es sólida.

Este estudio arroja nueva evidencia a favor del papel del litio en la cognición y la neuroanatomía estructural. Estudiar los factores relacionados con la causalidad del deterioro en TAB y su relación con el tratamiento farmacológico permitirá tener una evidencia adicional a la hora de prescribir medicamentos. Esto debe acompañarse de estudios que aborden el impacto que puede trascender a la funcionalidad. Se ha reportado, por ejemplo, que en pacientes con TAB el compromiso en función ejecutiva se relaciona con la ocupación, la calidad de vida y el riesgo suicida, que son desenlaces clínicos relevantes en esta población (67–69).

Nuestro estudio tiene la fortaleza de ser basado en datos homogéneos, con una base obtenida por evaluación de expertos, con criterios de elegibilidad dirigidos a disminuir la confusión. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que se trata de un estudio de corte transversal por lo que no es posible establecer diferencias entre tiempos de medida y, por consiguiente, no puede establecerse una causalidad y debe ser interpretado solo de manera descriptiva. Por otro lado, fue realizado con una muestra pequeña, en parte por el control de la confusión desde la selección de los pacientes, aun así los grupos

estuvieron sometidos a diferentes grupos farmacológicos, además del litio, a diferentes tiempos de duración y dosis. Una opción para investigaciones futuras sería la comparación con controles sanos. Adicionalmente, es necesario tener en cuenta como limitación que, por las comorbilidades, los sujetos recibían tratamientos farmacológicos no psiquiátricos que también pudieran afectar la neurobiología y que no fueron tenidos en cuenta. Así mismo, los datos sobre el tratamiento psiquiátrico provienen finalmente del reporte de los pacientes y el uso de litio o anticonvulsivantes no se comprobó por mediciones séricas.

Futuros estudios en esta línea de investigación deberían incluir una muestra mayor y un seguimiento en el tiempo para poder establecer la evolución de los cambios y su relación con el tratamiento farmacológico. Otra variable a tener en cuenta es la RM funcional que evalúe la conectividad, ya que permite explorar alteraciones funcionales aún en ausencia de alteraciones estructurales.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio encontró menores errores perseverativos y mayor dimensión en regiones corticales frontales como el cíngulo anterior izquierdo, corteza orbitofrontal medial derecha, giro frontal superior derecho e izquierdo, giro precentral derecho e izquierdo y subcorticales como amígdala, hipocampo putamen y tálamo derecho en los pacientes con TAB tratados con litio. Se estableció una correlación moderada a alta entre el desempeño en esta función ejecutiva y el espesor del giro precentral izquierdo, y el

volumen del tálamo y de la amígdala derecha en los pacientes con TAB tratados con litio y que no se encontró en los que no recibieron litio.

También se encontró mayor superficie y espesor en algunas estructuras parietales y temporales, pero sin diferencias significativas entre grupos en el desempeño en pruebas cognitivas relacionadas con estas áreas.

A pesar de que los factores neurobiológicos implicados en la cognición a la luz de la literatura pueden ser múltiples, estos hallazgos son consistentes con un papel neuroprotector del litio, pues parece mejorar, o al menos no empeorar, la cognición y las dimensiones neuroanatómicas de las estructuras corticales y subcorticales.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a las todas las personas que hicieron posible esta investigación. A los pacientes y sus familias, a los profesionales relacionados al GIPSI que ayudaron con la recolección de los datos analizados y a Johana Valencia Echeverry neuropsicóloga por su apoyo y recomendaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE, MA O-B, MH V-T, et al. Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2005;62(6):617. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.62.6.617>
2. Minsalud, Colciencias. Encuesta Nacional de Salud Mental Colombia 2015. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/presentacion-encuesta-nacional-salud-mental-2015.pdf>
3. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Prim*. 2018; 4.
4. Gutiérrez-Rojas L, Gurpegui M, Ayuso-Mateos JL, Gutiérrez-Ariza JA, Ruiz-Veguilla M, Jurado D. Quality of life in bipolar disorder patients: A comparison with a general population sample. *Bipolar Disord*. 2008;10(5): 625–34.
5. Sparding T, Silander K, Pålsson E, Östlind J, Ekman CJ, Sellgren CM, et al. Classification of cognitive performance in bipolar disorder. *Cogn Neuropsychiatry*. 2017;22(5): 407–21.
6. Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Ab B, Ja E, Cf H. Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar Disord*. 2008;(10): 245–55.
7. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2006;93(1–3):105–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16677713>
8. Daban C, Torrent C, Martinez A, Goikolea M. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry*. 2006; 189:254–59.
9. Schneider MR, Delbello MP, McNamara RK, Strakowski SM, Adler CM. Neuroprogression in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012;14(4):356–74.

10. Garduño LZ, Zárate-Garduño L, Sosa-Ortíz AL, Palacios-Cruz L. Alteraciones cognoscitivas en pacientes con trastorno bipolar eutímicos. *Arch Neurocién*. 2007;12(1):25–36.
11. Gualtieri CT, Johnson LG. Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium. *MedGenMed [Internet]*. 2006;8(3):46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17406176>
12. Tsai P-S, Liu I-C, Chiu C-H, Huang C-J, Wang M-Y. Effect of valproic acid on dementia onset in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord [Internet]*. 2016;201:131–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27208500>
13. Solé B, Martínez A, Vieta E. Trastorno bipolar y alteraciones cognitivas. *Mente y Cereb*. 2012;56:34–40. Disponible en: <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/mente-y-cerebro/psiquiatria-personalizada-558/trastorno-bipolar-y-alteraciones-cognitivas-9064>
14. Bersani G, Quartini A, Zullo D, Lannitelli A. Potential neuroprotective effect of lithium in bipolar patients evaluated by neuropsychological assessment: preliminary results. *Hum Psychopharmacol Clin Exp [Internet]*. 2016;31:19–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26563456/>
15. Poletti S, Bollettini I, Mazza E, Locatelli C, Radaelli D, Vai B, et al. Cognitive performances associate with measures of white matter integrity in bipolar disorder. *J Affect Disord [Internet]*. 2015;174:342–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.030>
16. Moorhead TWJ, McKirdy J, Sussmann JED, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC, et al. Progressive Gray Matter Loss in Patients with Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;62(8):894–900.
17. Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, Williams SCR, Grasby PM. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(9):1017–32.
18. Bechdolf A, Wood SJ, Nelson B, Velakoulis D, Yücel M, Takahashi T, et al. Amygdala and insula volumes prior to illness onset in bipolar disorder: A magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res - Neuroimaging [Internet]*. 2012;201(1):34–9. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.06.010>

19. Abé C, Ekman CJ, Sellgren C, Petrovic P, Ingvar M, Landén M. Manic episodes are related to changes in frontal cortex: A longitudinal neuroimaging study of bipolar disorder 1. *Brain*. 2015;138(11):3440–8.
20. Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, Jahanshad N, Cheung JW, Ching CRK, et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder : an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry*. 2018;23(932):932–42.
21. Hibar DP, Westlye LT, Erp TGM Van, Rasmussen J, Leonardo CD, Faskowitz J, et al. Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Nat Publ Gr [Internet]*. 2016;21(12):1710–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2015.227>
22. López-Jaramillo C, Vargas C, Díaz-Zuluaga AM, Palacio JD, Castrillón G, Bearden C, et al. Increased hippocampal, thalamus and amygdala volume in long-term lithium-treated bipolar I disorder patients compared with unmedicated patients and healthy subjects. *Bipolar Disord*. 2017;19(1):41–9.
23. Abé C, Liberg B, Song J, Bergen SE, Petrovic P, Ekman CJ, et al. Longitudinal Cortical Thickness Changes in Bipolar Disorder and the Relationship to Genetic Risk, Mania, and Lithium Use. *Biol Psychiatry [Internet]*. 2020;87(3):271–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.08.015>
24. Haldane M, Cunningham G, Androustos C, Frangou S. Structural brain correlates of response inhibition in Bipolar Disorder I. *J Psychopharmacol*. 2008;22(2):138–43.
25. Alonso-Lana S, Goikolea JM, Bonnín CM, Sarró S, Segura B, Amann BL, et al. Structural and functional brain correlates of cognitive impairment in euthymic patients with bipolar disorder. *PLoS One*. 2016;11(7):1–17.
26. Díaz– Zuluaga AM, Duica K, Ruiz Galeano C, Vargas C, Agudelo Berruecos Y, Ospina S, et al. Evaluation and Socio-occupational Intervention in Bipolar and Schizophrenic Patients within a

- Multimodal Intervention Program- PRISMA. Rev Colomb Psiquiatr [Internet]. 2018;47(1):56–64.
Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2017.01.006>
27. Palacio CA, García J, Arbeláez MP, Sánchez R, Aguirre B, Garcés IC, et al. Validation of the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) in Colombia. *Biomédica*. 2004;24(1):56–62.
 28. Gullickson T. Review of A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary. *Contemp Psychol A J Rev*. 1992;37(4):385–385.
 29. FreeSurfer [Internet]. 2013. Available from: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>
 30. Free Surfer Wiki. CorticalParcellation [Internet]. Available from: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/CorticalParcellation>
 31. Desikan RS, Se F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. 2006;31:968–80.
 32. Importing Data Generated by Freesurfer [Internet]. 2020. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/rsurfer/vignettes/main-vignette.html>
 33. Developmental Imaging Group, MCRI. freesurfer_statsurf_display. Freesurfer surface results display in MATLAB. [Internet]. 2020. Available from: https://developmentalimagingmcri.github.io/freesurfer_statsurf_display/
 34. The R Foundation. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. 2020. Available from: <https://www.r-project.org/>
 35. RStudio | Open source & professional software for data science teams - RStudio [Internet]. 2020. Available from: <https://rstudio.com/>
 36. ESC. Package “esc” Title Effect Size Computation for Meta Analysis [Internet]. 2019. Available from: <https://strengjacke.github.io/esc>
 37. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for

- causal effects. *Matched Sampl Causal Eff.* 2006;(1083):170–84.
38. Greenland S. Valid P-Values Behave Exactly as They Should: Some Misleading Criticisms of P-Values and Their Resolution With S-Values. *Am Stat.* 2019;73(sup1):106–14.
 39. Wasserstein RL, Schirm AL, Lazar NA. Moving to a World Beyond “ $p < 0.05$.” *Am Stat.* 2019;73(sup1):1–19.
 40. The Campbell Collaboration. Effect size calculator. [Internet]. 2020. Available from: <https://campbellcollaboration.org/research-resources/effect-size-calculator.html>
 41. Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: Current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol Gen.* 2012;141(1):2–18.
 42. Guilford JP, Fruchter B. *Fundamental statistics in psychology and education.* New York: McGraw-Hill, 1978.
 43. Overholser BR, Sowinski KM. Biostatistics primer: Part 2 [Internet]. *Nutrition in Clinical Practice.* 2008; 23: 76–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18203967>
 44. Xu N, Huggon B, Saunders KEA. Cognitive Impairment in Patients with Bipolar Disorder: Impact of Pharmacological Treatment. *CNS Drugs.* 2020;34(1):29–46.
 45. Roux P, Etain B, Cannavo A, Aubin V, Aouizerate B, Azorin J, et al. Prevalence and determinants of cognitive impairment in the euthymic phase of bipolar disorders: results from the FACE-BD cohort. 2018; 49(3):519–527.
 46. Melloni EMT, Poletti S, Vai B, Bollettini I, Colombo C, Benedetti F. Effects of illness duration on cognitive performances in bipolar depression are mediated by white matter microstructure. *J Affect Disord* [Internet]. 2019;249:175–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.02.015>
 47. Zak N, Bøen E, Boye B, Andreassen OA, Doan NT, Malt UF, et al. Mood episodes are associated with increased cortical thinning: A longitudinal study of bipolar disorder type II. *Bipolar Disord.* 2019;21(6):525–38.

48. Marshall DF, Walker SJ, Ryan KA, Kamali M, Saunders EFH, Weldon AL, et al. Greater executive and visual memory dysfunction in comorbid bipolar disorder and substance use disorder. *Psychiatry Res* [Internet]. 2012;200(2–3):252–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2012.06.013>
49. Cardoso TDA, Bauer IE, Suchting R, Zunta-soares G, Quevedo J, Glahn DC, et al. Effect of alcohol and illicit substance use on verbal memory among individuals with bipolar disorder Taiane. *Psychiatry Res* [Internet]. 2016; 30;243:225-231. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2016.06.044>
50. Dickinson T, Becerra R, Coombes J. Executive functioning deficits among adults with Bipolar Disorder (types I and II): A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 2017;218:407–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.010>
51. Senturk V, Goker C, Bilgic A, Olmez S, Tugcu H, Oncu B, et al. Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate. *Bipolar Disord Suppl*. 2007;9(1):136–44.
52. 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(3):224–32.
53. 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* [Internet]. 2004;6(3):224–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117401>
54. Brockett AT, Tennyson SS, deBettencourt CA, Gaye F, Roesch MR. Anterior cingulate cortex is necessary for adaptation of action plans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(11):6196–204.
55. Hwang K, Bertolero MA, Liu WB, D'Esposito M. The human thalamus is an integrative hub for functional brain networks. *J Neurosci*. 2017;37(23):5594–607.
56. Rasia-Filho AA, Londero RG, Achaval M. Functional activities of the amygdala: An overview. *J*

Psychiatry Neurosci. 2000;25(1):14–23.

57. Aggleton JP. The functional effects of amygdala lesions in humans: A comparison with findings from monkeys. In: *The amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction* [Internet]. 1992 (pp. 485–503). Available from: <https://psycnet.apa.org/record/1992-97763-015>
58. LaBar KS, LeDoux JE, Spencer DD, Phelps EA. Impaired fear conditioning following unilateral temporal lobectomy in humans. *J Neurosci*. 1995;15(10):6846–55.
59. Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Role of the Amygdala in Decision-Making. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;985(1):356–69.
60. Cabrales A. Neuropsicología y la localización de las funciones cerebrales superiores en estudios de resonancia magnética funcional con tareas Neuropsychology and the localization of superior brain functions in fMRI with task studies. *Acta Neurol Colomb*. 2015;31(1):92–100.
61. Moore GJ, Cortese BM, Glitz DA, Zajac-Benitez C, Quiroz JA, Uhde TW, et al. A Longitudinal Study of the Effects of Lithium Treatment on Prefrontal and Subgenual Prefrontal Gray Matter Volume in Treatment-Responsive Bipolar Disorder Patients. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2009;70(5):699–705. Available from: <http://www.psychiatrist.com/abstracts/abstracts.asp?abstract=200905/050908.htm>
62. Abé C, Rolstad S, Petrovic P, Ekman CJ, Sparding T, Ingvar M, et al. Bipolar disorder type I and II show distinct relationships between cortical thickness and executive function. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;138(4):325–35.
63. Da Costa RM, Karmirian K, Rehen SK. Deformation of mitochondrial cristae in human neural progenitor cells exposed to valproic acid. *An Acad Bras Cienc* [Internet]. 2018;90(2):2223–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29694499>
64. Fujiki R, Sato A, Fujitani M, Yamashita T. A proapoptotic effect of valproic acid on progenitors of embryonic stem cell-derived glutamatergic neurons. *Cell Death Dis* [Internet]. 2013;4(6):677.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23788034>

65. Altunkaynak BZ, Ozbek E, Unal B, Aydin N, Aydin MD, Vuraler O. Chronic treatment of haloperidol induces pathological changes in striatal neurons of guinea pigs: A light and electron microscopical study. *Drug Chem Toxicol* [Internet]. 2012;35(4):406–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22309399>
66. Singh KP, Singh MK, Singh M. Effects of prenatal exposure to antipsychotic risperidone on developmental neurotoxicity, apoptotic neurodegeneration and neurobehavioral sequelae in rat offspring. *Int J Dev Neurosci* [Internet]. 2016;52:13–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27184437>
67. Ryan KA, Vederman AC, Kamali M, Marshall D, Weldon AL, McInnis MG, et al. Emotion perception and executive functioning predict work status in euthymic bipolar disorder. *Psychiatry Res* [Internet]. 2013;210(2):472–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23870493>
68. Cotrena C, Branco LD, Kochhann R, Shansis FM, Fonseca RP. Quality of life, functioning and cognition in bipolar disorder and major depression: A latent profile analysis. *Psychiatry Res* [Internet]. 2016;241:289–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27209359>
69. Zhong S, Wang Y, Lai S, Liu T, Liao X, Chen G, et al. Associations between executive function impairment and biochemical abnormalities in bipolar disorder with suicidal ideation. *J Affect Disord* [Internet]. 2018;241:282–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30142586>

TABLAS

Tabla 1 -Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I (TAB-I)

CARACTERÍSTICA	LITIO		NO LITIO		TOTAL	
	(N=22; 45,6%)		(N=26, 54,2%)		(N=48, 100%)	
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ
Edad en años	36	[28- 46]	49	[38-53]	43	[30-52]
Escolaridad en años	13.0	[11- 15]	12	[10-15]	13	[11-15]
Grado de escolaridad	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Ninguno	0	0	1	3.8	1	2.1
Primaria	5	22.7	6	23.1	11	22.9
Secundaria	7	31.8	13	50	20	41.7
Pregrado	9	40.9	5	19.2	14	29.2
Posgrado	1	4.5	1	3.8	2	4.2
Mujeres	15	68.2	16	61.5	31	64.6
Estado civil						
Soltero	15	68.2	17	65.4	32	66.7
Casado	6	27.3	4	15.4	10	20.8
Separado/Divorciado	1	4.5	4	15.4	5	10.4
Viudo	0	0	1	3.8	1	2.1
Ocupación						
Desempleado	2	9.1	5	19.2	7	14.6
Directivas/Profesionales	3	13.6	3	11.5	5	10.4
Técnicas, ventas, administrativo	4	18.2	3	11.5	7	14.6
Servicio/ama de casa	8	34.3	8	30,7	16	33,3
Oficios varios	3	13,3	4	25,3	7	14,5
Estudiante	2	9.1	3	11.5	5	10.4
Comorbilidad médica						
Enfermedad tiroidea	13	59.1	15	57.7	28	58.3
Epilepsia	0	0	1	3.8	1	2.1

Trauma encefalocraneano	1	4.5	0	0	1	2.1
Hipertensión arterial	1	4.5	6	23.1	7	14.6
Diabetes	0	0	2	7.7	2	4.2
Obesidad	1	4.5	2	7.7	3	6.2
Dislipidemia	0	0	2	7.7	2	4.2
Otra	14	63.6	13	50.0	27	56.2
Comorbilidad psiquiátrica						
Ansiedad	1	4.5	1	3.8	2	4.2
Trastorno alimentario	1	4.5	0	0	1	2.1
Uso de Alcohol	6	27.3	5	19.2	11	22.9
Uso de sustancias (no alcohol)	6	27.3	7	26.9	13	27.1
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ
GAF	81	[73-89]	81	[80-88]	81	[77-90]
FAST	24	[13-34]	29	[19-38]	28	[15-36]
Edad inicio de tratamiento (años)	21	[15-25]	21	[17-27]	21	[17-25]
Duración del TAB (años)	14	[9-23]	22	[8-19]	15	[8-27]
Episodios maníacos	2	[1-5]	4	[2-5]	3	[1-5]
Episodios depresivos	2	[0-3]	1	[0-2]	1	[1-2]
Polaridad predominante	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Depresiva	6	27.3	2	7.7	8	16.7
Maníaca	10	45.5	20	76.9	30	62.5
Ninguna	6	27.3	4	15.4	10	20.8
Antecedente de psicosis	9	40.9	16	61.5	25	52.1
Hospitalizaciones previas	4.45	4.72	3.35	3.60	3.85	4.14
Intento suicida previo	8	36.4	8	30.8	16	33.3
Otros tratamientos						
Anticonvulsivante	6	27.3	24	92,3	30	62,5
Valproato	6	27.3	21	80.8	27	56,2
Carbamazepina	0	0	3	11.5	3	6,25
Antipsicótico	8	36.4	17	65.4	25	52.1
Antidepresivo	2	9.1	2	7.7	4	8.3

Benzodiacepina	2	9.1	1	3.8	3	6.2
Dosis tratamiento (mg)	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ
Litio	1130	[900- 1200]	NA	NA	1130	[900- 1200]
Valproato	1000	[750-1500]	1000	[1000- 1000]	1000	[1000- 1380]
Carbamazepina	NA	NA	300	[250- 750]	300	[250- 750]
Antipsicótico	150	[75.6 -344]	275	[125- 400]	275	[100- 400]
Benzodiacepina	0.800	[0.6 -0.9]	1.50	[1.2- 1.7]	1.00	[0.8- 1]
Duración tratamiento (semanas)						
Litio	312	[165- 715]	NA	NA	312	[165- 715]
Valproato	624	[403- 767]	260	[156- 312]	312	[156- 520]
Carbamazepina	NA	NA	24.0	[18- 116]	24.0	[18- 116]
Antipsicótico	36.0	[15- 108]	156	[40- 208]	144	[24- 208]

Abreviaturas: RIQ=Rango intercuartil; FAST:Escala de Evaluación Funcional; GAF:Escala de funcionamiento global.

Tabla 2. Superficie en mm² de regiones corticales de interés de pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I (TAB-I) según cada lóbulo cerebral

REGIÓN	LITIO (N=22,45,6%)		NO LITIO (N=26,54,2%)		DME	DMEa	IC 95%	Valor s	Valor p
	Media	DE	Media	DE					
	Frontal								
Cíngulo anterior izquierdo	875	142	730	114	1,12	1,32	0,70 - 1,95	13,29	<0,01
Giro frontal medio caudal izquierdo	2233	446	1941	276	0,79	0,81	0,22 - 1,41	6,97	0,01
Giro frontal superior derecho	6773	930	6132	589	0,82	0,85	0,25 - 1,44	7,38	0,01
Giro frontal superior izquierdo	6841	735	6351	693	0,69	0,88	0,28 - 1,47	5,51	0,02
Corteza orbitofrontal lateral derecha	2499	397	2303	286	0,57	0,48	-0,10 - 1,05	4,24	0,05
Corteza orbitofrontal lateral izquierda	2530	335	2331	303	0,63	0,5	-0,08 - 1,08	4,80	0,04
Corteza orbitofrontal medial derecha	1854	180	1649	172	1,17	1,08	0,47 - 1,69	9,97	<0,01
Pars opercularis derecha	1376	252	1231	184	0,66	0,67	0,08 - 1,25	5,27	0,03
Pars orbitalis izquierda	642	105	570	73	0,80	0,78	0,19 - 1,37	6,97	0,01

Pars triangularis derecha	1498	275	1333	214	0,67	0,77	0,18	-	1,36	5,38	0,02
Giro precentral derecho	4821	526	4424	452	0,81	1,33	0,71	-	1,97	7,16	0,01
Giro precentral izquierdo	4828	634	4406	456	0,77	0,98	0,38	-	1,58	6,64	0,01
Parietal									-		
Corteza parietal inferior derecha	5332	580	4737	596	1,01	1,33	0,70	-	1,95	9,97	<0,01
Corteza parietal inferior izquierda	4526	513	4056	571	0,87	0,97	0,37	-	1,57	7,64	0,01
Temporal									-		
Giro fusiforme izquierdo	3174	388	2881	295	0,85	0,89	0,30	-	1,49	7,64	0,01
Ínsula izquierda	2144	224	1983	159	0,83	1,26	0,64	-	1,88	7,64	0,01
Giro parahipocampal derecho	681	102	629	61	0,62	0,72	0,13	-	1,31	4,88	0,03
Giro temporal inferior derecho	2958	349	2729	366	0,64	0,87	0,27	-	1,46	4,92	0,03
Giro temporal inferior izquierdo	3137	423	2824	402	0,76	0,82	0,23	-	1,41	6,38	0,01
Giro temporal medio derecho	3246	431	3008	379	0,59	0,63	0,05	-	1,20	4,38	0,05
Giro temporal medio izquierdo	2930	453	2556	327	0,95	1	0,40	-	1,60	8,97	<0,01
Giro temporal superior derecho	3509	411	3283	276	0,65	0,79	0,21	-	1,38	5,16	0,03
Giro temporal superior izquierdo	3704	401	3434	432	0,65	0,65	0,07	-	1,24	5,01	0,03
Occipital									-		
Cúneo derecho	1497	215	1377	173	0,62	0,66	0,08	-	1,24	4,76	0,04
Cúneo izquierdo	1424	169	1300	187	0,70	0,66	0,08	-	1,24	5,57	0,02
Corteza occipital lateral derecha	4510	588	4163	518	0,63	0,69	0,10	-	1,27	4,84	0,04
Corteza occipital lateral izquierda	4655	557	4211	506	0,83	0,87	0,28	-	1,47	7,38	0,01
Giro lingual izquierdo	3103	421	2818	418	0,68	0,57	-0,01	-	1,15	5,38	0,02
Área cortical derecha	82363	7754	76957	6894	0,74	0,85	0,25	-	1,44	6,16	0,01
Área cortical izquierda	82432	7889	76089	6907	0,86	0,92	0,33	-	1,52	7,64	0,01

Abreviaturas: DE=Desviación estándar, DME=Diferencia de medias estandarizada, DMEa= DME ajustada por edad sexo, escolaridad, enfermedad cardiovascular, número de episodios maniacos, antecedente de psicosis, intento suicida, uso de benzodiazepinas, alcohol y otras sustancias psicoactivas.

Tabla 3. Espesor en mm de regiones corticales de interés de pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I (TAB-I) según cada lóbulo cerebral

REGIÓN	LITIO	NO LITIO	DME	DMEa	IC 95%	Valor s	Valor p
--------	-------	----------	-----	------	--------	---------	---------

	(N=22, 45,6%)		(N=26, 54,2%)									
	Media	DE	Media	DE								
Frontal												
Cíngulo anterior derecho	2,98	0,22	2,84	0,25	0,60	0,42	1,15	-	0,99	4,41	0,04	
Lóbulo paracentral izquierdo	2,37	0,13	2,26	0,14	0,75	0,28	-0,28	-	0,85	6,15	0,01	
Pars triangularis izquierda	2,45	0,17	2,34	0,16	0,68	0,30	-0,26	-	0,87	5,38	0,02	
Giro precentral izquierdo	2,57	0,13	2,44	0,13	0,97	0,43	-0,14	-	1,01	8,96	<0,01	
Parietal												
Istmo derecho	2,56	0,22	2,37	0,20	0,87	0,31	-0,25	-	0,88	7,96	<0,01	
Corteza parietal superior derecha	2,18	0,11	2,12	0,11	0,58	0,25	-0,31	-	0,82	4,26	0,05	
Giro poscentral derecho	2,10	0,11	2,03	0,11	0,68	0,37	-0,20	-	0,94	5,38	0,02	
Giro poscentral izquierdo	2,12	0,11	2,04	0,11	0,75	0,43	-0,13	-	1,01	6,38	0,01	
Temporal												
Giro temporal superior izquierdo	2,74	0,15	2,63	0,14	0,72	0,33	-0,23	-	0,90	5,87	0,01	
Corteza temporal transversal derecha	2,30	0,22	2,16	0,22	0,64	0,36	-0,21	-	0,93	4,96	0,03	
Corteza temporal transversal izquierda	2,29	0,15	2,13	0,18	0,96	1,07	0,46	-	1,68	8,96	<0,01	
Occipital												
Cúneo derecho	1,50	0,22	1,38	0,17	0,98	0,63	0,05	-	1,21	8,96	<0,01	
Cúneo izquierdo	1,42	0,17	1,30	0,19	0,70	0,48	-0,10	-	1,05	5,64	0,02	
Corteza occipital lateral derecha	4,51	0,59	4,16	0,52	1,01	0,41	-0,15	-	0,99	9,96	0,00	
Corteza occipital lateral izquierda	4,65	0,56	4,21	0,51	0,70	0,07	-0,49	-	0,63	5,64	0,02	
Corteza pericalcarina izquierda	1,37	0,22	1,26	0,25	0,71	0,56	-0,02	-	1,13	5,79	0,01	
Precúneo derecho	2,33	0,13	2,26	0,11	0,59	0,24	-0,32	-	0,81	4,47	0,04	
Espesor cortical derecho	2,48	0,10	2,40	0,11	0,68	0,09	-0,47	-	0,65	5,38	0,02	
Espesor cortical izquierdo	2,49	0,11	2,41	0,10	0,70	0,09	-0,47	-	0,66	5,64	0,02	

Abreviaturas: DE=Desviación estándar, DME=Diferencia de medias estandarizada, DMEa= DME ajustada por edad sexo, escolaridad, enfermedad cardiovascular, número de episodios maníacos, antecedente de psicosis, intento suicida, uso de benzodiazepinas, alcohol y otras sustancias psicoactivas.

Tabla 4: Volumen normalizado* de regiones subcorticales de interés de pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I (TAB-I)

REGIÓN	LITIO		NO LITIO		DME	DMEa	IC 95%	Valor s	Valor p
	N=22 (45,6%)		N=26 (54,2%)						
	Media	DE	Media	DE					
Núcleo accumbens derecho	0,000439	0,000068	0,000428	0,000050	0,18	-0,11	-0,68 - 0,46	0,89	0,54
Núcleo accumbens izquierdo	0,000477	0,000042	0,000456	0,000070	0,37	0,05	-0,52 - 0,61	2,20	0,22
Amígdala derecha	0,001362	0,000154	0,001268	0,000173	0,57	0,60	0,02 - 1,17	4,18	0,05
Amígdala izquierda	0,001202	0,000149	0,001150	0,000149	0,35	0,18	-0,39 - 0,75	2,10	0,23
Núcleo caudado derecho	0,002463	0,000319	0,002406	0,000223	0,21	0,29	-0,28 - 0,86	1,08	0,47
Núcleo caudado izquierdo	0,002487	0,000288	0,002350	0,000225	0,53	0,49	-0,09 - 1,06	3,80	0,07
Hipocampo derecho	0,003327	0,000175	0,003189	0,000206	0,72	0,66	0,09 - 1,25	5,88	0,02
Hipocampo izquierdo	0,003285	0,000222	0,003053	0,000381	0,75	0,37	-0,20 - 0,93	6,06	0,02
Globo pálido derecho	0,000985	0,000118	0,000967	0,000143	0,14	0,04	-0,53 - 0,60	0,66	0,63
Globo pálido izquierdo	0,000790	0,000142	0,000829	0,000200	0,23	-0,17	-0,74 - 0,40	1,16	0,45
Putamen derecho	0,003875	0,000365	0,003613	0,000467	0,62	0,87	0,28 - 1,46	4,72	0,04
Putamen izquierdo	0,003952	0,000532	0,003750	0,000545	0,38	0,20	-0,37 - 0,77	2,30	0,20
Tálamo derecho	0,005067	0,000505	0,004694	0,000367	0,84	0,67	0,08 - 1,25	7,64	0,01
Tálamo izquierdo	0,006080	0,000759	0,005611	0,000631	0,67	0,47	-0,11 - 1,03	5,38	0,02
Ventrículo lateral derecho	0,005746	0,003123	0,007071	0,003119	0,43	0,13	-0,44 - 0,70	2,74	0,15
Ventrículo lateral izquierdo	0,005980	0,003333	0,008028	0,003369	0,61	-0,06	-0,63 - 0,50	4,64	0,04
Volumen Cerebral total	1384034,09	163362,63	1337168,08	154505,21	0,30	0,36	-0,21 - 0,94	1,68	0,31

Abreviaturas: DE=Desviación estándar, DME=Diferencia de medias estandarizada, DMEa= DME ajustada por edad sexo, escolaridad, enfermedad cardiovascular, número de episodios maníacos, antecedente de psicosis, intento suicida, uso de benzodiazepinas, alcohol y otras sustancias psicoactivas. *Relación entre el volumen de la región y el volumen cerebral total en mm³

Tabla Suplementaria 1. Perfil neuropsicológico de pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I (TAB-I)

VARIABLE NEUROPSICOLÓGICA	LITIO		NO LITIO		DME	DMEa	IC 95%	Valor s	Valor p
	N=22 (45,6%)		N=26 (54,2%)						
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ					

Coficiente intelectual

Verbal	87,5	[74 - 98]	87,5	[73 - 95]	0,06	-0,08	-0,64	-	0,48	0,08	0,94
Manipulativo	78	[69 - 89]	75	[70 - 85]	0,24	-0,09	-0,65	-	0,47	0,886	0,54
Total	81	[73 - 92]	79,5	[70 - 90]	0,13	-0,1	-0,68	-	0,46	0,49	0,70

TMT

A	78	[49 - 89]	70	[54 - 88]	0,16	0,6	0,01	-	1,18	0,04	0,88
B	119	[75 - 208]	152	[103-183]	0,20	0,17	-0,45		0,8	0,42	1,24

TAVEC

Recuerdo lista A (E1)	6	[5 - 8]	5	[4-8]	0,01	-0,14	-0,71	-	0,42	0,30	0,80
Recuerdo total lista A	49,5	[41 - 58]	51	[41-58]	0,18	-0,47	-1	-	0,1	0,12	0,91
Recuerdo libre (CP)	9,50	[7 - 13]	10	[9- 11]	0,08	-0,2	-0,77	-	0,36	0,54	0,68
Recuerdo Libre (LP)	11,5	[8-14]	11	[8-13]	0,03	-0,43	-1	-	0,1	0,39	0,76
Recuerdo con clave (CP)	12	[10- 14]	11,5	[9-14]	0,02	-0,17	-0,7	-	0,39	0,43	0,73
Recuerdo con clave (LP)	12	[10- 14]	12	[10-14]	0,17	-0,5	-1,1	-	0,08	0,36	0,77
Reconocimiento	15,5	[14- 16]	16	[14-16]	0,13	-0,38	-0,95	-	0,19	0,01	0,99

Cubos de Corsi

Orden directo	6	[4- 8]	6	[5- 7]	0,07	-0,25	-0,81	-	0,32	0,24	0,84
Orden inverso	5	[4-6]	5	[4-6]	0,17	-0,56	-1,14	-	0,01	0,86	0,54

Weschler (Memoria)

Recuerdo inmediato	9,5	[7,6- 14]	12	[9,6-14]	0,37	-0,71	-1,30	-	-0,13	2,70	0,15
Recuerdo diferido	9,2	[6,6-13]	10,5	[7,8- 12]	0,17	-0,6	-1,2	-	-0,01	1,42	0,37
Reconocimiento	16	[15- 19,7]	19	[17,2- 20]	0,54	-0,94	-1,54	-	-0,34	3,29	0,10

Fluidez verbal

Semántica	32,5	[28-36,7]	30	[25-36]	0,40	0,12	-0,44	-	0,69	2,35	0,19
-----------	------	-----------	----	---------	------	------	-------	---	------	------	------

Fonológica	33,5	[21- 39]	33,5	[24-39]	0,01	-0,4	-0,97	-	0,17	0,18	0,87
Figura de Rey											
Copia	31	[29- 34]	32	[30- 34]	0,04	-0,18	-0,75	-	0,38	0,87	0,54
Tiempo de copia	196,5	[130- 262]	211	[171-251]	0,24	0,42	-0,15	-	0,1	1,44	0,36
Evocación	17	[10,5- 23]	13,5	[9,6-19]	0,48	0,03	-0,53	-	0,6	2,96	0,12
Tiempo de evocación	117,5	[102- 1]	136	[106-191]	0,50	-0,26	-0,83	-	0,3	2,78	0,14
Wisconsin											
Aciertos	71	[66,5- 79]	74	[65,7- 80]	0,12	0,13	-0,44	-	0,69	0,40	0,75
Errores	45,5	[20-58]	40,5	[28,3 53]	0,05	0,48	-0,1	-	1,05	0,40	0,75
Categorías	5	[4- 6]	4	[3,2-6]	0,16	-0,08	-0,65	-	0,48	0,54	0,68
Perseveración (%)	18,4	[9,1- 23]	17,9	[9,5- 25]	0,17	0,76	0,17	-	1,35	0,09	0,93
Conceptualización (%)	47	[41-67]	51	[42-68]	0,01	0,37	-0,21	-	0,96	0,11	0,92
Errores perseverativos	0	[0-1]	1	[0-2]	0,60	-0,69	-1,28	-	-0,11	4,96	0,03
Ensayos	128	[92- 128]	128	[100- 128]	0,02	0,31	-0,26	-	0,89	0,25	0,84

Abreviaturas: RIQ=Rango intercuartil, DME=Diferencia de medias estandarizada, DMEa= DME ajustada por edad sexo, escolaridad, enfermedad cardiovascular, número de episodios maniacos, antecedente de psicosis, intento suicida, uso de benzodiazepinas, alcohol y otras sustancias psicoactivas TAVEC= Test de Aprendizaje Verbal de California, E1= ensayo 1, CP= corto plazo, LP= largo plazo.

Tabla Suplementaria 2. Superficie en mm² de regiones corticales de interés de pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I (TAB-I) según cada lóbulo cerebral

REGIÓN	LITIO		NO LITIO		DME	DMEa	IC 95%	Valor s	Valor p		
	(N=22,45,6%)		(N=26, 54,2%)								
	Media	DE	Media	DE							
Frontal											
Corteza cingulada anterior caudal derecha	762	150	742	178	0,12	0,12	-0,45	-	0,69	0,56	0,68
Corteza cingulada anterior caudal izquierda	618	100	570	136	0,40	0,35	-0,23	-	0,92	2,48	0,18
Cíngulo anterior derecho	620	115	665	144	0,34	-0,19	-0,76	-	0,38	2,01	0,25

Cíngulo anterior izquierdo	875	142	730	114	1,12	1,32	0,70	-	1,95	13,29	<0,01
Giro frontal medio caudal derecha	2009	458	1862	302	0,38	0,46	-0,11	-	1,04	2,40	0,19
Giro frontal medio caudal izquierdo	2233	446	1941	276	0,79	0,81	0,22	-	1,41	6,97	0,01
Giro frontal medio rostral derecho	5345	778	5104	646	0,34	0,23	-0,34	-	0,80	2,02	0,25
Giro frontal medio rostral izquierdo	5279	758	4906	760	0,49	0,50	-0,07	-	1,08	3,38	0,10
Giro frontal superior derecho	6773	930	6132	589	0,82	0,85	0,25	-	1,44	7,38	0,01
Giro frontal superior izquierdo	6841	735	6351	693	0,69	0,88	0,28	-	1,47	5,51	0,02
Corteza orbitofrontal lateral derecha	2499	397	2303	286	0,57	0,48	-0,10	-	1,05	4,24	0,05
Corteza orbitofrontal lateral izquierda	2530	335	2331	303	0,63	0,5	-0,08	-	1,08	4,80	0,04
Corteza orbitofrontal medial derecha	1854	180	1649	172	1,17	1,08	0,47	-	1,69	9,97	<0,01
Corteza orbitofrontal medial izquierda	1822	270	1718	195	0,44	0,51	-0,07	-	1,09	2,98	0,13
Lóbulo paracentral derecho	1520	224	1440	212	0,37	0,55	-0,03	-	1,12	2,24	0,21
Lóbulo paracentral izquierdo	1360	185	1299	145	0,37	0,38	-0,20	-	0,95	2,29	0,21
Pars opercularis derecha	1376	252	1231	184	0,66	0,67	0,08	-	1,25	5,27	0,03
Pars opercularis izquierda	1658	362	1515	209	0,48	0,53	-0,05	-	1,11	3,41	0,09
Pars orbitalis derecha	763	130	720	108	0,37	0,45	-0,13	-	1,02	2,26	0,21
Pars orbitalis izquierda	642	105	570	73	0,80	0,78	0,19	-	1,37	6,97	0,01
Pars triangularis derecha	1498	275	1333	214	0,67	0,77	0,18	-	1,36	5,38	0,02
Pars triangularis izquierda	1252	179	1210	142	0,26	0,10	-0,47	-	0,67	1,45	0,37
Polo frontal derecho	272	37	266	39	0,17	0,48	-0,09	-	1,06	0,83	0,56
Polo frontal izquierdo	205	31	197	30	0,25	0,34	-0,23	-	0,91	1,35	0,39
Giro precentral derecho	4821	526	4424	452	0,81	1,33	0,71	-	1,97	7,16	0,01
Giro precentral izquierdo	4828	634	4406	456	0,77	0,98	0,38	-	1,58	6,64	0,01
Parietal											
Corteza cingulada posterior derecha	1204	204	1187	171	0,09	-0,06	-0,63	-	0,51	0,40	0,76
Corteza cingulada posterior izquierda	1142	163	1065	170	0,46	0,45	-0,12	-	1,03	3,07	0,12
Corteza parietal inferior derecha	5332	580	4737	596	1,01	1,33	0,70	-	1,95	9,97	<0,01
Corteza parietal inferior izquierda	4526	513	4056	571	0,87	0,97	0,37	-	1,57	7,64	0,01
Istmo derecho	918	141	897	140	0,15	0,25	-0,32	-	0,82	0,72	0,61
Istmo izquierdo	1001	187	937	183	0,34	0,43	-0,15	-	1,00	2,06	0,24
Corteza parietal superior derecha	5186	612	4980	505	0,37	0,45	-0,12	-	1,03	2,27	0,21
Corteza parietal superior izquierda	5255	538	5138	535	0,22	0,12	-0,45	-	0,69	1,14	0,46
Giro poscentral derecho	3851	398	3738	425	0,27	0,41	-0,16	-	0,99	1,50	0,35
Giro poscentral izquierdo	4033	431	3841	449	0,44	0,68	0,09	-	1,26	2,83	0,14
Giro supramarginal derecho	3745	542	3603	403	0,30	0,49	-0,09	-	1,07	1,70	0,31

Giro supramarginal izquierdo	3837	578	3603	499	0,43	0,45	-0,12	-	1,03	2,85	0,14
Temporal											
Corteza entorrinal derecha	289	70	288	57	0,01	0,06	-0,51	-	0,63	0,05	0,96
Corteza entorrinal izquierda	370	60	351	71	0,29	0,33	-0,24	-	0,90	1,61	0,33
Giro fusiforme derecho	3048	336	2897	340	0,45	0,71	0,13	-	1,30	2,95	0,13
Giro fusiforme izquierdo	3174	388	2881	295	0,85	0,89	0,30	-	1,49	7,64	0,01
Ínsula derecha	2146	290	2010	208	0,54	0,67	0,09	-	1,26	3,90	0,07
Ínsula izquierda	2144	224	1983	159	0,83	1,26	0,64	-	1,88	7,64	0,01
Giro parahipocampal derecho	681	102	629	61	0,62	0,72	0,13	-	1,31	4,88	0,03
Giro parahipocampal izquierdo	735	126	685	147	0,37	0,52	-0,06	-	1,10	2,22	0,22
Polo temporal derecho	403	59	392	70	0,17	0,25	-0,32	-	0,82	0,84	0,56
Polo temporal izquierdo	456	54	432	43	0,49	0,36	-0,21	-	0,93	3,43	0,09
Precúneo derecho	3897	430	3679	423	0,51	0,43	-0,15	-	1,00	3,57	0,08
Precúneo izquierdo	3822	450	3585	453	0,52	0,48	-0,10	-	1,06	3,70	0,08
Márgenes del surco temporal inferior derecho	916	147	877	157	0,25	0,09	-0,48	-	0,66	1,37	0,39
Márgenes del surco temporal inferior izquierdo	986	214	952	144	0,19	0,17	-0,40	-	0,73	0,97	0,51
Giro temporal inferior derecho	2958	349	2729	366	0,64	0,87	0,27	-	1,46	4,92	0,03
Giro temporal inferior izquierdo	3137	423	2824	402	0,76	0,82	0,23	-	1,41	6,38	0,01
Giro temporal medio derecho	3246	431	3008	379	0,59	0,63	0,05	-	1,20	4,38	0,05
Giro temporal medio izquierdo	2930	453	2556	327	0,95	1	0,40	-	1,60	8,97	<0,01
Giro temporal superior derecho	3509	411	3283	276	0,65	0,79	0,21	-	1,38	5,16	0,03
Giro temporal superior izquierdo	3704	401	3434	432	0,65	0,65	0,07	-	1,24	5,01	0,03
Corteza temporal transversal derecha	348	63	320	52	0,47	0,40	-0,17	-	0,98	3,20	0,11
Corteza temporal transversal izquierda	478	66	435	88	0,56	0,57	-0,01	-	1,15	3,97	0,06
Occipital											
Cúneo derecho	1497	215	1377	173	0,62	0,66	0,08	-	1,24	4,76	0,04
Cúneo izquierdo	1424	169	1300	187	0,70	0,66	0,08	-	1,24	5,57	0,02
Corteza occipital lateral derecha	4510	588	4163	518	0,63	0,69	0,10	-	1,27	4,84	0,04
Corteza occipital lateral izquierda	4655	557	4211	506	0,83	0,87	0,28	-	1,47	7,38	0,01
Giro lingual derecho	3064	326	2884	360	0,52	0,47	-0,10	-	1,05	3,68	0,08
Giro lingual izquierdo	3103	421	2818	418	0,68	0,57	-0,01	-	1,15	5,38	0,02
Corteza pericalcarina derecha	1506	232	1408	290	0,37	0,44	-0,13	-	1,02	2,26	0,21
Corteza pericalcarina izquierda	1374	217	1257	249	0,50	0,48	-0,10	-	1,06	3,44	0,09
Área cortical derecha	82363	7754	76957	6894	0,74	0,85	0,25	-	1,44	6,16	0,01
Área cortical izquierda	82432	7889	76089	6907	0,86	0,92	0,33	-	1,52	7,64	0,01

Abreviaturas: DE=Desviación estándar, DME=Diferencia de medias estandarizada, DMEa= DME ajustada por edad sexo, escolaridad, enfermedad cardiovascular, número de episodios maniacos, antecedente de psicosis, intento suicida, uso de benzodiazepinas, alcohol y otras sustancias psicoactivas.

Tabla Suplementaria 3. Espesor en mm de regiones corticales de interés de pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I (TAB-I) según cada lóbulo cerebral

REGIÓN	LITIO (N=22,45,6%)		NO LITIO (N=26 54,2%)		DMEa	IC 95%	Valor s	Valor p			
	Media	DE	Media	DE							
	DME										
Frontal											
Corteza cingulada anterior caudal derecha	2,81	0,25	2,73	0,23	0,36	0,32	-0,25 - 0,89	2,19	0,21		
Corteza cingulada anterior caudal izquierda	2,83	0,23	2,83	0,32	0,01	-0,55	-1,13 - 0,02	0,04	0,96		
Cíngulo anterior derecho	2,98	0,22	2,84	0,25	0,60	0,42	-1,15 - 0,99	4,41	0,04		
Cíngulo anterior izquierdo	2,86	0,20	2,89	0,21	0,14	-0,20	-0,77 - 0,36	0,66	0,62		
Giro frontal medio caudal derecha	2,50	0,15	2,44	0,14	0,44	0,01	-0,55 - 0,56	2,86	0,13		
Giro frontal medio caudal izquierda	2,53	0,16	2,47	0,11	0,44	-0,03	-0,60 - 0,53	2,94	0,13		
Giro frontal medio rostral derecho	2,50	0,15	2,44	0,14	0,01	-0,36	-0,94 - 0,20	0,02	0,98		
Giro frontal medio rostral izquierdo	2,30	0,11	2,30	0,12	0,26	-0,32	-0,89 - 0,24	1,45	0,36		
Giro frontal superior derecho	2,71	0,14	2,65	0,15	0,40	-0,11	-0,68 - 0,45	2,51	0,17		
Giro frontal superior izquierdo	2,72	0,16	2,65	0,12	0,47	-0,13	-0,70 - 0,43	3,23	0,10		
Corteza orbitofrontal lateral derecha	2,53	0,15	2,52	0,18	0,07	-0,29	-0,86 - 0,28	0,31	0,80		
Corteza orbitofrontal lateral izquierda	2,63	0,17	2,59	0,15	0,25	-0,11	-0,68 - 0,45	1,36	0,38		
Corteza orbitofrontal medial derecha	2,50	0,17	2,41	0,19	0,50	0,24	-0,32 - 0,81	3,45	0,09		
Corteza orbitofrontal medial izquierda	2,43	0,18	2,42	0,17	0,00	-0,37	-0,94 - 0,19	0,01	0,99		
Lóbulo paracentral derecho	2,34	0,13	2,27	0,14	0,46	0,10	-0,45 - 0,67	3,01	0,12		
Lóbulo paracentral izquierdo	2,37	0,13	2,26	0,14	0,75	0,28	-0,28 - 0,85	6,15	0,01		
Pars opercularis derecha	2,53	0,16	2,43	0,13	0,67	0,13	-0,43 - 0,70	5,38	0,02		
Pars opercularis izquierda	2,55	0,16	2,46	0,13	0,65	0,07	-0,50 - 0,63	5,10	0,02		
Pars orbitalis derecha	2,60	0,20	2,60	0,19	0,02	-0,16	-0,72 - 0,40	0,06	0,95		
Pars orbitalis izquierda	2,70	0,19	2,66	0,23	0,20	-0,24	-0,81 - 0,32	1,00	0,50		
Pars triangularis derecha	2,36	0,13	2,32	0,13	0,25	-0,07	-0,64 - 0,49	1,32	0,39		

Pars triangularis izquierda	2,45	0,17	2,34	0,16	0,68	0,30	-0,26	-	0,87	5,38	0,02
Polo frontal derecho	2,82	0,32	2,73	0,28	0,30	0,16	-0,40	-	0,73	1,73	0,30
Polo frontal izquierdo	2,89	0,31	2,86	0,27	0,11	-0,19	-0,76	-	0,37	0,51	0,70
Giro precentral derecho	2,51	0,12	2,44	0,14	0,55	0,14	-0,42	-	0,70	3,92	0,06
Giro precentral izquierdo	2,57	0,13	2,44	0,13	0,97	0,43	-0,14	-	1,01	8,96	<0,01
Parietal											
Corteza cingulada posterior derecha	2,56	0,18	2,49	0,17	0,44	0,29	-0,27	-	0,86	2,87	0,13
Corteza cingulada posterior izquierda	2,55	0,14	2,51	0,13	0,29	-0,01	-0,57	-	0,56	1,60	0,32
Corteza parietal inferior derecha	2,48	0,12	2,41	0,14	0,50	-0,11	-0,67	-	0,45	3,42	0,09
Corteza parietal inferior izquierda	2,50	0,13	2,44	0,15	0,46	-0,11	-0,67	-	0,45	3,03	0,12
Istmo derecho	2,56	0,22	2,37	0,20	0,87	0,31	-0,25	-	0,88	7,96	<0,01
Istmo izquierdo	2,51	0,21	2,52	0,28	0,02	-0,31	-0,88	-	0,25	0,06	0,95
Corteza parietal superior derecha	2,18	0,11	2,12	0,11	0,58	0,25	-0,31	-	0,82	4,26	0,05
Corteza parietal superior izquierda	2,19	0,10	2,12	0,12	0,58	0,07	-0,49	-	0,64	4,29	0,05
Giro poscentral derecho	2,10	0,11	2,03	0,11	0,68	0,37	-0,20	-	0,94	5,38	0,02
Giro poscentral izquierdo	2,12	0,11	2,04	0,11	0,75	0,43	-0,13	-	1,01	6,38	0,01
Giro supramarginal derecho	2,50	0,11	2,43	0,13	0,57	0,06	-0,50	-	0,60	4,13	0,05
Giro supramarginal izquierdo	2,51	0,12	2,44	0,14	0,53	0,10	-0,46	-	0,67	3,77	0,07
Temporal											
Corteza entorrinal derecha	3,40	0,27	3,41	0,37	0,03	-0,47	-1,05	-	0,10	0,10	0,93
Corteza entorrinal izquierda	3,24	0,29	3,17	0,37	0,22	0,01	-0,56	-	0,57	1,14	0,45
Giro fusiforme derecho	2,68	0,16	2,61	0,16	0,46	-0,09	-0,66	-	0,47	3,10	0,11
Giro fusiforme izquierdo	2,68	0,12	2,60	0,14	0,58	0,09	-0,47	-	0,66	4,23	0,05
Ínsula derecha	2,99	0,19	2,95	0,14	0,24	-0,08	-0,65	-	0,48	1,31	0,40
Ínsula izquierda	3,05	0,18	2,98	0,11	0,41	-0,01	-0,57	-	0,55	2,70	0,15
Giro parahipocampal derecho	2,76	0,22	2,65	0,25	0,46	0,17	-0,39	-	0,74	3,02	0,12
Giro parahipocampal izquierdo	2,80	0,31	2,71	0,37	0,25	-0,16	-0,73	-	0,40	1,36	0,39
Polo temporal derecho	3,69	0,33	3,52	0,31	0,52	0,17	-0,39	-	0,74	3,69	0,07
Polo temporal izquierdo	3,49	0,25	3,49	0,27	0,02	-0,26	-0,83	-	0,30	0,07	0,94
Precúneo derecho	2,33	0,13	2,26	0,11	0,59	0,24	-0,32	-	0,81	4,47	0,04
Precúneo izquierdo	2,33	0,13	2,28	0,13	0,42	-0,04	-0,61	-	0,51	2,69	0,15
Márgenes del surco temporal inferior derecho	2,49	0,19	2,43	0,19	0,29	0,16	-0,40	-	0,72	1,59	0,33
Márgenes del surco temporal inferior izquierdo	2,41	0,17	2,29	0,19	0,66	-0,19	-0,76	-	0,37	5,10	0,02
Giro temporal inferior derecho	2,85	0,15	2,81	0,17	0,25	-0,14	-0,71	-	0,41	1,32	0,40

Giro temporal inferior izquierdo	2,85	0,16	2,80	0,19	0,32	-0,05	-0,62	-	0,50	1,82	0,28
Giro temporal medio derecho	2,86	0,16	2,77	0,18	0,53	-0,03	-0,59	-	0,53	3,75	0,07
Giro temporal medio izquierdo	2,84	0,17	2,77	0,16	0,41	-0,02	-0,59	-	0,54	2,65	0,15
Giro temporal superior derecho	2,71	0,19	2,61	0,17	0,54	0,06	-0,50	-	0,62	3,90	0,06
Giro temporal superior izquierdo	2,74	0,15	2,63	0,14	0,72	0,33	-0,23	-	0,90	5,87	0,01
Corteza temporal transversal derecha	2,30	0,22	2,16	0,22	0,64	0,36	-0,21	-	0,93	4,96	0,03
Corteza temporal transversal izquierda	2,29	0,15	2,13	0,18	0,96	1,07	0,46	-	1,68	8,96	<0,01
Occipital											
Cúneo derecho	1,50	0,22	1,38	0,17	0,98	0,63	0,05	-	1,21	8,96	<0,01
Cúneo izquierdo	1,42	0,17	1,30	0,19	0,70	0,48	-0,10	-	1,05	5,64	0,02
Corteza occipital lateral derecha	4,51	0,59	4,16	0,52	1,01	0,41	-0,15	-	0,99	9,96	0,00
Corteza occipital lateral izquierda	4,65	0,56	4,21	0,51	0,70	0,07	-0,49	-	0,63	5,64	0,02
Giro lingual derecho	3,06	0,326,	2,88	0,36	0,66	0,13	-0,42	-	0,70	5,15	0,02
Giro lingual izquierdo	3,10	0,42	2,82	0,42	0,47	-0,09	-0,65	-	0,47	3,15	0,11
Corteza pericalcarina derecha	1,51	0,23	1,41	0,29	0,47	0,21	-0,36	-	0,77	3,11	0,11
Corteza pericalcarina izquierda	1,37	0,22	1,26	0,25	0,71	0,56	-0,02	-	1,13	5,79	0,01
Espesor cortical derecho	2,48	0,10	2,40	0,11	0,68	0,09	-0,47	-	0,65	5,38	0,02
Espesor cortical izquierdo	2,49	0,11	2,41	0,10	0,70	0,09	-0,47	-	0,66	5,64	0,02

Abreviaturas: DE=Desviación estándar, DME=Diferencia de medias estandarizada, DMEa= DME ajustada por edad sexo, escolaridad, enfermedad cardiovascular, número de episodios maniacos, antecedente de psicosis, intento suicida, uso de benzodiazepinas, alcohol y otras sustancias psicoactivas.

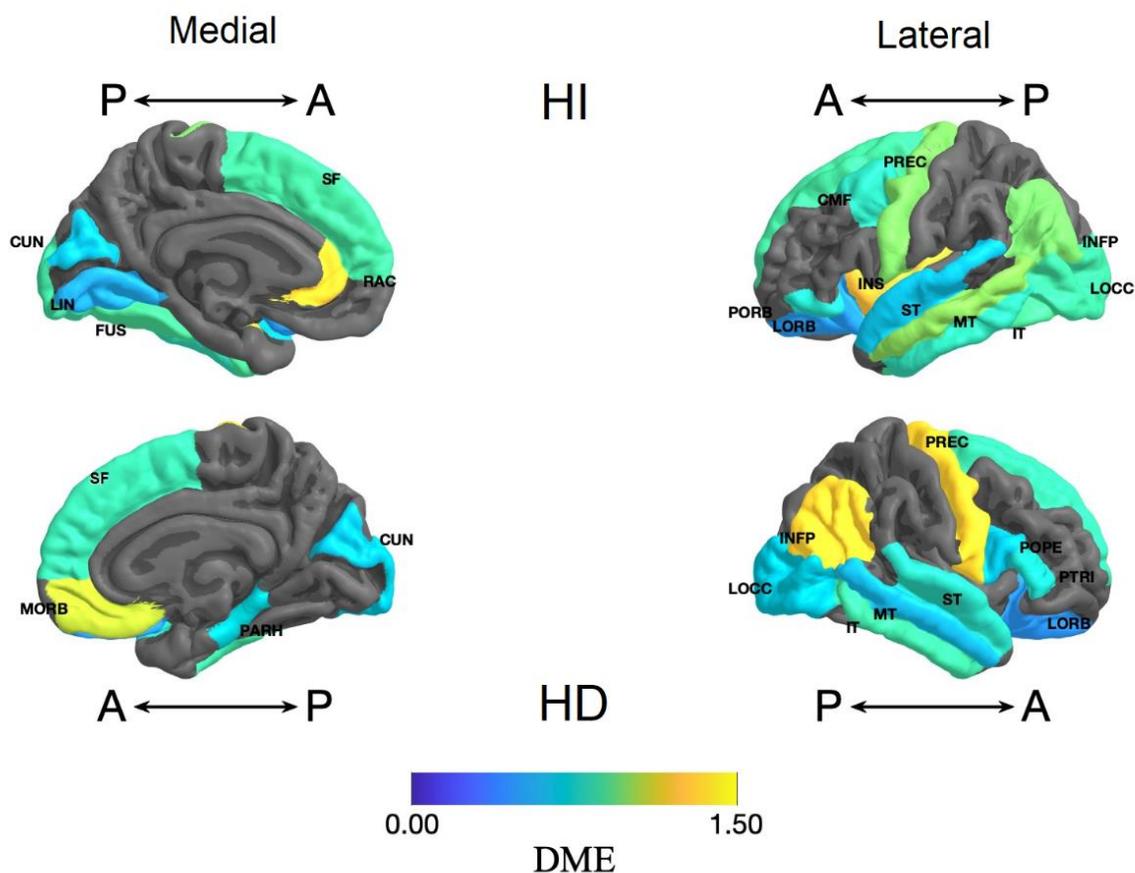


Figura 2 Diferencia de medias estandarizada (DME) de la superficie de regiones corticales de interés en pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I tratados con litio y sin litio, según hemisferio derecho (HD) e izquierdo (HI) con vista anterior (A) y posterior (P). RAC: cíngulo anterior rostral, CMF: Frontal medio caudal, SF: Frontal Superior, LOCC: Orbitofrontal lateral, MORB: Orbitofrontal Medial, POPE: Pars opercularis, PORB: Pars orbitalis, PTRI: Pars triangularis, PREC: Precentral, INFP: Parietal Inferior, FUS: Fusiforme, INS: Ínsula, PARH: Parahipocampal, ST: Temporal Superior, MT: Temporal Medio, IT: Temporal Inferior. CUN: Cúneo, LOCC: Lateral Occipital, LIN: Lingual.

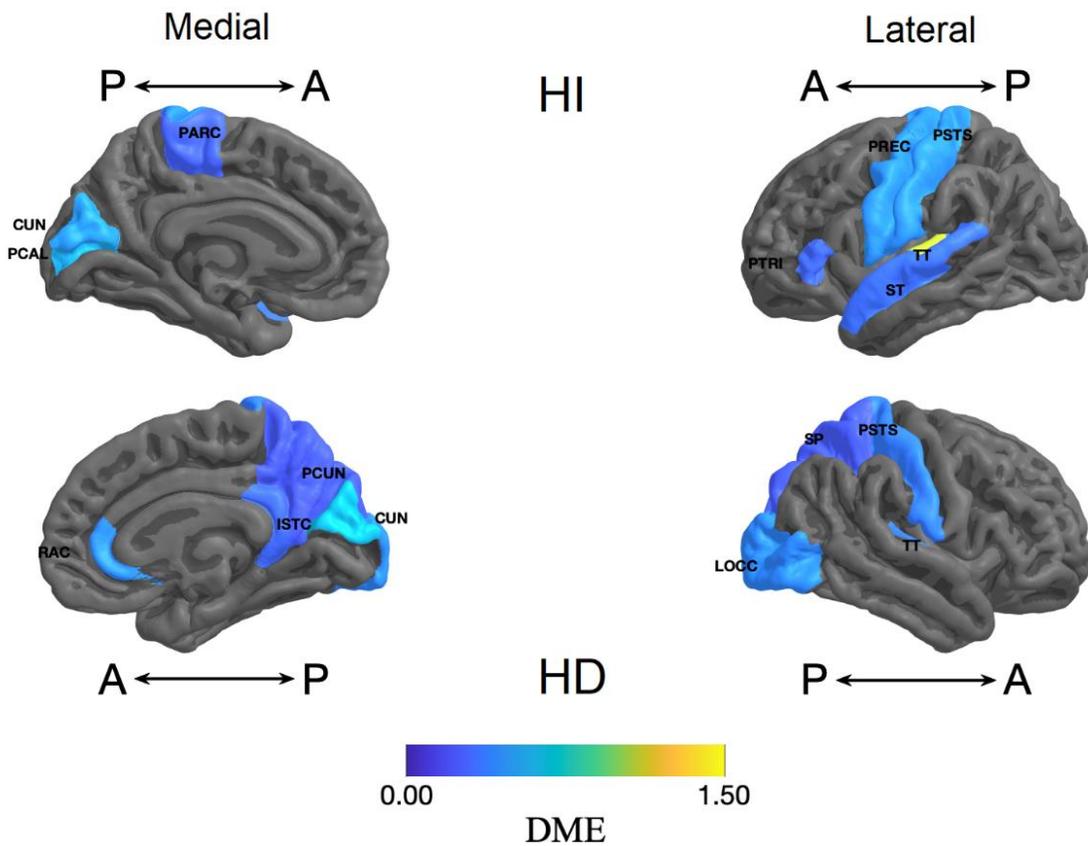


Figura 3 Diferencia de medias estandarizada (DME) del espesor de regiones corticales de interés en pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I tratados con litio y sin litio, según hemisferio derecho (HD) e izquierdo (HI) con vista anterior (A) y posterior (P). RAC: cíngulo anterior rostral. PARC: Lóbulo paracentral, PTRI: Pars triangularis, PREC: Precentral, ISTD: Istmo, SP: Parietal superior, PSTS: Postcentral, ST: Temporal Superior, TT: Temporal transversal, CUN: Cúneo, LOCC: Lateral occipital, PCAL: Pericalcarina, PCUN: Precúneo.