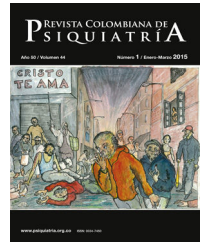




REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA

www.elsevier.es/rcp



Artículo original

Correlación entre el desempeño cognitivo y la neuroanatomía estructural en pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I tratados con y sin litio



Andrés Camilo Díaz Ortiz^{a,*}, Cristian Vargas Upegui^b, Juan Pablo Zapata Ospina^c,
Daniel Camilo Aguirre Acevedo^c, Julián Alberto Pineda Zapata^d
y Carlos Alberto López Jaramillo^b

^a Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^b Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI), Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^c Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^d Ayudas Diagnósticas SURA, Grupo de Investigación del Instituto de Alta Tecnología Médica (IATM)

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de julio de 2020

Aceptado el 5 de octubre de 2020

On-line el 1 de enero de 2021

Palabras clave:

Trastorno afectivo bipolar

Litio

Cognición

Pruebas neuropsicológicas

Función ejecutiva

Neuroanatomía

R E S U M E N

Introducción: El tratamiento del trastorno afectivo bipolar (TAB) con litio se ha relacionado con menos deterioro cognitivo y menores cambios en la anatomía estructural cerebral 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 es evaluar y relacionar el desempeño cognitivo y la neuroanatomía estructural en pacientes tratados con y sin litio.

Métodos: Estudio de corte transversal que incluyó a 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 (RM) cerebral. Se calculó la diferencia de medias estandarizada (DME) entre ambos grupos, con ajuste por variables de confusión mediante puntuación de propensión, y se empleó el coeficiente de correlación de Spearman (ρ) para evaluar la relación existente entre el desempeño cognitivo y las regiones neuroanatómicas.

Resultados: Respecto al grupo sin litio, el grupo con litio tuvo menos errores perseverativos en el Wisconsin (DME = -0,69) y mayores áreas corticales derecha e izquierda (DME = 0,85 y DME = 0,92); mayor superficie en el cíngulo anterior izquierdo (DME = 1,32), la corteza orbitofrontal medial derecha (DME = 1,17), el giro frontal superior derecho (DME = 0,82), los giros precentrales derecho e izquierdo (DME = 1,33 y DME = 0,98); mayor volumen de la amígdala

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: camilodiaz.md@gmail.com (A.C. Díaz Ortiz).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2020.10.003>

0034-7450/© 2020 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

derecha (DME = 0,57), el hipocampo derecho (DME = 0,66), el putamen derecho (DME = 0,87) y el tálamo derecho (DME = 0,67). En el grupo con 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 los volúmenes del tálamo y la amígdala derecha. Estos hallazgos podrían indicar un efecto neuroprotector del litio.

© 2020 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Correlation Between Cognitive Performance and Structural Neuroanatomy in Patients with Type I Bipolar Affective Disorder Treated with and Without Lithium

A B S T R A C T

Keywords:

Bipolar disorder
Lithium
Cognition
Neuropsychological tests
Executive function
Neuroanatomy

Introduction: Lithium treatment of bipolar disorder (BD) has been associated with less cognitive impairment and fewer changes 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 and without lithium.

Methods: Cross-sectional study that included 48 subjects with BD-I, of which 22 were 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 sorting test. Brain structures obtained by magnetic resonance imaging (MRI) were evaluated. The standardised 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 neuroanatomical regions.

Results: Compared to the group without lithium, the group with lithium had fewer perseverative errors in the Wisconsin test (SMD = -0.69) and greater left and right cortical areas (SMD = 0.85; SMD = 0.92); greater surface area in the left anterior cingulate (SMD = 1.32), right medial orbitofrontal cortex (SMD = 1.17), right superior frontal gyrus (SMD = 0.82), and right and left precentral gyrus (SMD = 1.33; SMD = 0.98); greater volume of the right amygdala (SMD = 0.57), right hippocampus (SMD = 0.66), right putamen (SMD = 0.87) and right thalamus (SMD = 0.67). 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 volumes of the thalamus and the right amygdala. These findings could suggest a neuroprotective effect of lithium.

© 2020 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

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 a un 1-2% de los adultos de todo el mundo¹⁻³. Según reportes de la Organización Mundial de la Salud, es la sexta causa de discapacidad por enfermedad debido a su impacto en la funcionalidad y la

calidad de vida del individuo, dadas la cronicidad y la intensidad de los síntomas⁴. Uno de los factores relacionados con la alteración funcional es el deterioro 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, cuando se esperaría que los pacientes tuvieran un desempeño normal⁷⁻⁹. El deterioro cognitivo parece ser independiente del coeficiente intelectual (CI), la escolaridad, la edad o el sexo¹⁰, y parece ser más evidente en los pacientes con polaridad predominante maniaca, una mayor duración del trastorno y antecedente de síntomas psicóticos. Aunque no se conoce completamente la causa del deterioro cognitivo, se ha encontrado relación con el tratamiento farmacológico. Los anticonvulsivos y antipsicóticos usados para el TAB como estabilizadores de ánimo se han relacionado con mayor déficit cognitivo¹¹⁻¹³. En cambio, en sujetos tratados con litio se ha visto menor alteración de la memoria visual, la atención y la función ejecutiva que en los pacientes que no lo tomaban¹⁴.

Dentro de la fisiopatología del deterioro cognitivo, se ha propuesto que pueden subyacer los cambios neurobiológicos propios del TAB¹⁵. Se sabe que, en comparación con los controles, los pacientes con TAB muestran alteraciones de la anatomía estructural en la resonancia magnética (RM) cerebral, 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 cíngulo¹⁸. Hibar et al.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 el giro paracentral izquierdo y los giros parietales superiores derecho e izquierdo, a diferencia de los tratados con anticonvulsivos, que tuvieron disminución del espesor en el giro occipital lateral y el giro paracentral. Un fenómeno similar se ha observado en estructuras subcorticales: respecto a los controles, los sujetos con TAB tuvieron menores volúmenes de hipocampo, tálamo y amígdala y aumento bilateral de los ventrículos laterales, con un mayor deterioro en el TAB I. Los tratados con anticonvulsivos tuvieron menos volumen de hipocampo que los que no tratados y los que tomaban litio y aumento del volumen de los tálamos respecto a quienes no lo tomaban²¹. El efecto independiente del litio en la neuroanatomía estructural se observó en un estudio que mostró aumento del volumen del hipocampo, el tálamo y la amígdala en bipolares en monoterapia con litio comparados con bipolares sin tratamiento²².

Según esto, 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 lateral²³; además, una correlación entre menor control inhibitorio y menor volumen en regiones parietales, como el cíneo y lóbulo parietal inferior derecho²⁴. Otros estudios han evaluado la correlación de la función cognitiva con tractografía cerebral o neuroimagen funcional, con hallazgos diversos^{24,25}. La heterogeneidad de los estudios y la poca evidencia hacen difícil esclarecer si los hallazgos estructurales se relacionan con un deterioro clínico significativo en la cognición o son hallazgos sin impacto clínico significativo. Asimismo, si los

hallazgos se ven afectados por el tratamiento farmacológico, que podría actuar como un factor predisponente o protector para la neuroprogresión.

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

Métodos

Estudio de corte transversal derivado del proyecto PRISMA²⁶ del Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI) de la Universidad de Antioquia. 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 N.º 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, y con la Declaración de Helsinki de 2013.

Solo se incluyó en el estudio a los 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 cumplían los criterios de elegibilidad. Se incluyó a pacientes de 18-60 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 escala de manía de Young < 6 puntos y una escala de depresión de Hamilton < 7 puntos. Se excluyó a aquellos con trastorno del espectro de la psicosis y la esquizofrenia, discapacidad intelectual, trastorno cognitivo menor y mayor, traumatismo craneoencefálico grave (pérdida de la conciencia > 30 min), uso de benzodiacepinas a dosis > 2 mg de lorazepam (o equivalente) y haber recibido terapia electroconvulsiva (TECAR) en los 2 años previos a la evaluación. Una vez recolectados estos pacientes, se organizaron en 2 grupos según hubieran recibido tratamiento con litio al menos los 12 meses consecutivos previos a la evaluación o no, por la historia clínica o el reporte verbal del paciente.

Instrumentos y procedimientos

Variables sociodemográficas y clínicas

Psiquiatras entrenados realizaron la evaluación clínica por medio de la entrevista diagnóstica para estudios genéticos (DIGS) versión 3.0 validada en Colombia²⁷. 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, antipsicóticos, benzodiacepinas y antidepresivos), tiempo de tratamiento en semanas continuas y dosis (en

miligramos equivalentes de clorpromazina los antipsicóticos y de lorazepam las benzodicepinas). Para la evaluación de los 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

Un psicólogo entrenado se encargó de la evaluación neuropsicológica. Según cada dominio, se realizaron las siguientes pruebas y subpruebas:

- **Inteligencia:** Escala de Inteligencia de Wechsler III (WAIS III) que evalúa la inteligencia verbal, manipulativa y total. Atención: TMT A, que evalúa habilidades motoras, visuoespaciales y atención mantenida. Memoria: WAIS, evalúa memoria lógica, diferida y reconocimiento, y prueba de aprendizaje verbal de California (TAVEC), que evalúa la curva de aprendizaje y la susceptibilidad a la interferencia. Funciones ejecutivas: prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin, que evalúa el razonamiento abstracto y la flexibilidad, y TMT B, que evalúa la flexibilidad. Lenguaje: fluencia verbal semántica y fonológica. Gnosias: prueba de figura compleja de Rey, que evalúa con tiempo y porcentaje de copia, evocación y errores²⁸.

- **Evaluación de la estructura cerebral:** las RM se realizaron con un resonador Philips Achieva 3 Tesla Ingenia, con el que se obtuvieron imágenes volumétricas axiales en T₁ con un tamaño de vóxel 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, seguida 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, que incluyó la segmentación de la sustancia blanca (SB) y la sustancia gris (SG). Se analizaron las estructuras corticales y subcorticales bilateralmente. Se utilizó el atlas de regiones cerebrales de interés de Desikan y Killiany³¹. Se obtuvieron datos de 68 estructuras corticales (34 de cada hemisferio) y 14 subcorticales (7 de cada hemisferio). Se generó una base de datos teniendo en cuenta las medidas de espesor (mm) y área (mm²) de las estructuras corticales y el volumen (mm³) de las estructuras subcorticales obtenidas de Freesurfer. Para normalizar el volumen de las estructuras cerebrales y posibilitar la comparación, se usó la ecuación $v' = v / VIC$, donde v' es el volumen normalizado, v es el volumen no normalizado y VIC, el volumen intracanal total³². Los resultados de superficie y espesor cortical de Freesurfer se graficaron en MATLAB³³.

Análisis estadístico

Con los datos obtenidos, se construyó una base de datos en Excel. Los datos se procesaron con R versión 3.6.3 y R studio versión 1.2.5033^{34,35} y el paquete «esc» versión 0.5.1³⁶. Las variables categóricas se describen con frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas se usaron medidas de tendencia central (media $\pm$ desviación estándar en

las volumetrías) y mediana [intervalo intercuartílico] 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) bruta y ajustada. Dado el pequeño tamaño de la muestra, el ajuste se realizó mediante puntuación de propensión³⁷, calculada mediante regresión logística como la probabilidad de recibir litio según edad, sexo, nivel de escolaridad, antecedente de enfermedad cardiovascular (hipertensión, dislipemia, diabetes, obesidad), duración del TAB, número de episodios maníacos, antecedente de psicosis, intento suicida, toma de benzodicepinas y consumo de alcohol y otras sustancias psicoactivas. Los resultados se presentaron con el respectivo intervalo de confianza del 95% (IC95%), así como el valor de p calculado con la prueba de t de Student para muestras independientes en el caso de las volumetrías, y con la prueba de la U de Mann-Whitney para el caso de las variables neuropsicológicas. Ante las limitaciones del valor de p y siguiendo las sugerencias de Greenland et al., se calculó el valor s (*Shannon information or surprise value*) como $s = -\log_2(p)$, donde p es el valor 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 ausencia de diferencias entre los que reciben litio y los que no). La DME se calculó con su respectivo intervalo de confianza mediante la aplicación en línea de la colaboración Campbell⁴⁰. Valores de la DME $> 0,80$, $0,50$ o $0,20$ se interpretaron como diferencias altas, moderadas o bajas respectivamente⁴¹.

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 del coeficiente de correlación de Spearman (ρ), se consideraron correlaciones moderadas con $\rho > 0,4$ y altas con $\rho > 0,7$ ^{42,43}. Lo anterior se realizó con toda la muestra y según se tomara litio o no.

Resultados

Características sociodemográficas y clínicas

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

En el grupo que tomaba litio, el 36% estaba en monoterapia y el resto tenía otros tratamientos, como anticonvulsivos (27%), antipsicóticos (36%), antidepresivos (9%) y benzodicepinas (9%). En el grupo sin litio, los anticonvulsivos fueron el tratamiento más frecuente (92%).

La dosis de valproato fue similar en ambos grupos, pero los que recibieron litio tomaron anticonvulsivos más tiempo. La dosis de antipsicótico fue más alta y la duración del

Tabla 1 – Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I

Característica	Con litio (n = 22; 45,6%)	Sin litio (n = 26; 54,2%)	Total (n = 48; 100%)
Edad (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			
Ninguno	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	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	1 (3,8)	1 (2,1)
Traumatismo craneoencefálico	1 (4,5)	0	1 (2,1)
Hipertensión arterial	1 (4,5)	6 (23,1)	7 (14,6)
Diabetes	0	2 (7,7)	2 (4,2)
Obesidad	1 (4,5)	2 (7,7)	3 (6,2)
Dislipemia	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	1 (2,1)
Consumo de alcohol	6 (27,3)	5 (19,2)	11 (22,9)
Consumo de sustancias (distintas del alcohol)	6 (27,3)	7 (26,9)	13 (27,1)
GAF	81 [73-89]	81 [80-88]	81 [77-90]
FAST	24 [13-34]	29 [19-38]	28 [15-36]
Edad al 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 maniacos	2 [1-5]	4 [2-5]	3 [1-5]
Episodios depresivos	2 [0-3]	1 [0-2]	1 [1-2]
Polaridad predominante			
Depresiva	6 (27,3)	2 (7,7)	8 (16,7)
Maniaca	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			
Anticonvulsivos	6 (27,3)	24 (92,3)	30 (62,5)
Valproato	6 (27,3)	21 (80,8)	27 (56,2)
Carbamazepina	0	3 (11,5)	3 (6,25)
Antipsicóticos	8 (36,4)	17 (65,4)	25 (52,1)
Antidepresivos	2 (9,1)	2 (7,7)	4 (8,3)
Benzodiacepina	2 (9,1)	1 (3,8)	3 (6,2)
Dosis del tratamiento (mg)			
Litio	1.130 [900-1.200]	NA	1.130 [900-1.200]
Valproato	1.000 [750-1.500]	1.000 [1.000-1.000]	1.000 [1.000-1.380]
Carbamazepina	NA	300 [250-750]	300 [250-750]
Antipsicótico	150 [75-344]	275 [125-400]	275 [100-400]
Benzodiacepina	0,800 [0,6-0,9]	1,50 [1,2-1,7]	1,00 [0,8-1]

Tabla 1 (continuación)

Característica	Con litio (n = 22; 45,6%)	Sin litio (n = 26; 54,2%)	Total (n = 48; 100%)
Duración del tratamiento (semanas)			
Litio	312 [165-715]	NA	312 [165-715]
Valproato	624 [403-767]	260 [156-312]	312 [156-520]
Carbamazepina	NA	24,0 [18-116]	24,0 [18-116]
Antipsicótico	36,0 [15-108]	156 [40-208]	144 [24-208]

FAST: escala de evaluación funcional; GAF: escala de funcionamiento global.

Los valores expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

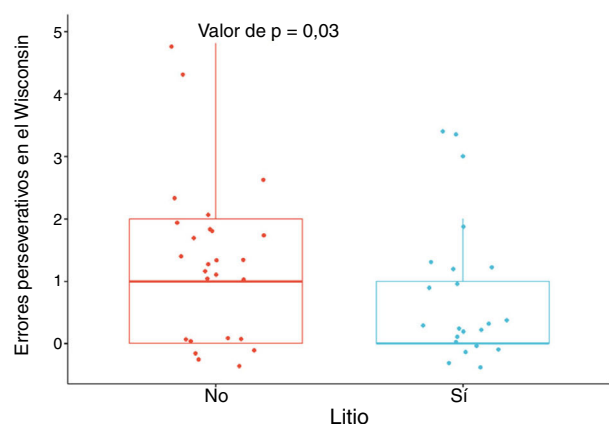


Figura 1 – Diagrama de caja que muestra la distribución en los errores perseverativos del Wisconsin según el tratamiento con y sin litio en pacientes con TAB I.

tratamiento más larga en el grupo sin 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 maníacos, antecedente de psicosis, intento suicida, uso de benzodiazepinas, alcohol y otras sustancias psicoactivas (DME = -0,69; IC95%, -1,28 a -0,11; $p = 0,03$) (figura 1). No se encontraron diferencias importantes en las otras variables neuropsicológicas (tabla 1 del material adicional).

Estructura cerebral

Superficie y espesor de regiones corticales

Se encontró en promedio una mayor área cortical bilateral en el grupo que tomaba litio (tabla 2), sin diferencias importantes en el espesor cortical total entre ambos grupos (tabla 3).

Frontal. Se encontró en el grupo de litio una mayor superficie en el cíngulo anterior izquierdo, el giro frontal medio caudal izquierdo, los giros frontales superiores derecho e izquierdo, la corteza orbitofrontal medial derecha y el giro precentral bilateralmente (DME alta). Asimismo, mayor superficie de la corteza orbitofrontal lateral izquierda, la *pars orbitalis*

izquierda, la *pars opercularis* y *triangularis* derecha (DME moderada) (tabla 2 y figura 2). Se encontró mayor espesor en el cíngulo anterior derecho y el giro precentral izquierdo (DME baja) (figura 3 y tabla 2 del material adicional).

Parietal. En el grupo con litio fue mayor la superficie de las cortezas parietales inferiores derecha e izquierda (DME alta) (tabla 2 y figura 2). El espesor del giro poscentral bilateral fue mayor en los del grupo con litio (DME baja) (figura 3 y tabla 2 del material adicional).

Temporal. Se encontró en el grupo con litio mayor superficie del giro fusiforme izquierdo, la ínsula izquierda, el giro temporal inferior bilateral y el temporal medio izquierdo (DME alta), y en el giro parahipocampal derecho y temporal superior bilateral (DME moderada) (tabla 2 y figura 2). Se encontró mayor espesor cortical en la corteza temporal transversal izquierda (DME alta) (figura 3 y tabla 2 del material adicional).

Occipital. El grupo con litio presentó mayor superficie en la corteza occipital lateral izquierda (DME alta) y el cúneo bilateral, el giro lingual izquierdo y la corteza lateral occipital derecha (DME moderada) (tabla 2 y figura 2). El espesor cortical en el grupo con litio fue mayor en el cúneo bilateral y la corteza pericalcarina derecha (DME moderado) (figura 3 y tabla 2 del material adicional).

Volumen de regiones subcorticales

En el grupo con litio se encontró mayor volumen de la amígdala derecha, el hipocampo derecho, el putamen derecho y el tálamo derecho (DME moderada) y mayor volumen en los caudados derecho e izquierdo, el hipocampo izquierdo y el 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 entre desempeño cognitivo y neuroanatomía estructural

Regiones corticales

Con la toma 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 sin litio ($\rho = 0,12$). No se encontró correlación entre los errores perseverativos del Wisconsin y otras regiones corticales.

Regiones subcorticales

Con la toma 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 el grupo sin litio ($\rho = 0,03$). También una correlación positiva entre

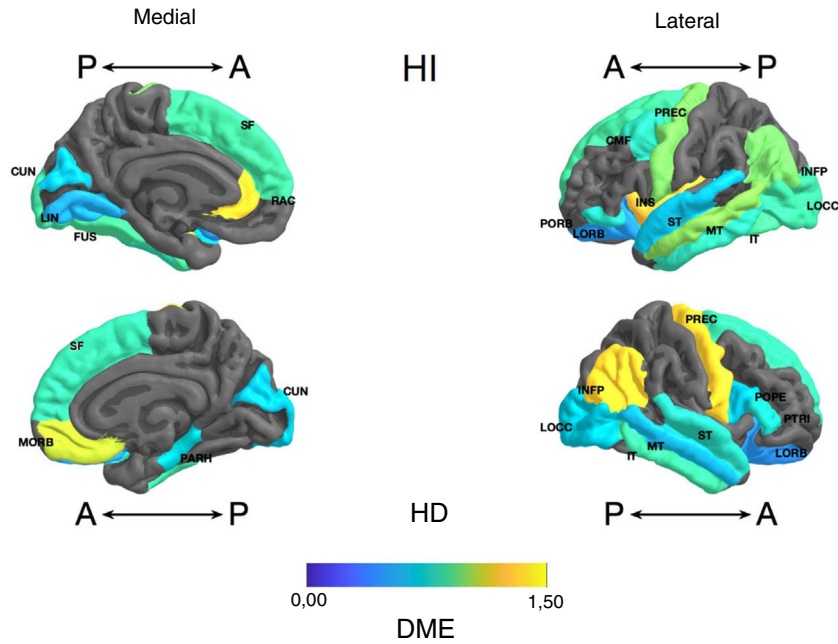


Figura 2 – Diferencia de medias estandarizada (DME) de la superficie de las regiones corticales de interés en pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I tratados con y sin litio, de los hemisferios derecho (HD) e izquierdo (HI) y con vistas anterior (A) y posterior (P). CMF: frontal medio caudal; CUN: cúneo; FUS: fusiforme; INFP: parietal inferior; INS: ínsula; IT: temporal inferior; LIN: lingual; LOCC: lateral occipital; LORB: orbitofrontal lateral; MORB: orbitofrontal medial; MT: temporal medio; PARH: parahipocampal; POPE: *pars opercularis*; PORB: *pars orbitalis*; PREC: precentral; PTRI: *pars triangularis*; RAC: cíngulo anterior rostral; SF: frontal superior; ST: temporal superior.

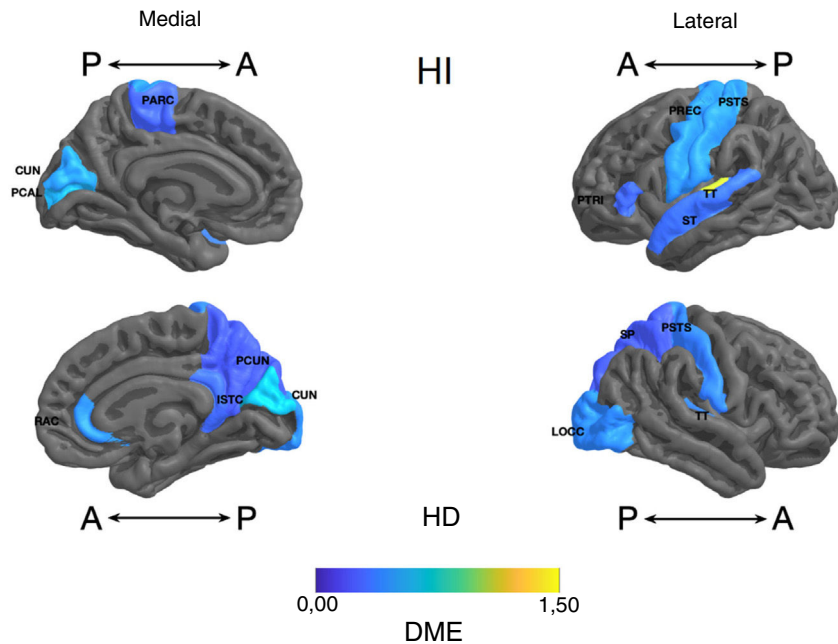


Figura 3 – Diferencia de medias estandarizada (DME) del espesor de regiones corticales de interés en pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I tratados con litio y sin litio, según hemisferio derecho (HD) e izquierdo (HI) con vista anterior (A) y posterior (P). RAC: cíngulo anterior rostral; PARC: lóbulo paracentral; PTRI: *pars triangularis*; PREC: precentral; ISTD: istmo; SP: parietal superior; PSTS: poscentral; ST: temporal superior; TT: temporal transversal; CUN: cúneo; LOCC: lateral occipital; PCAL: pericalcarina; PCUN: precúneo.

Tabla 2 – Superficie de las regiones corticales de interés de pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I según cada lóbulo cerebral

Región	Con litio (n = 22; 45,6%)	Sin litio (n = 26; 54,2%)	DME	DMEa	IC95%	s	p
Frontal							
Cíngulo anterior izquierdo	875 ± 142	730 ± 114	1,12	1,32	0,7-1,95	13,29	< 0,01
Giro frontal medio caudal izquierdo	2.233 ± 446	1.941 ± 276	0,79	0,81	0,22-1,41	6,97	0,01
Giro frontal superior derecho	6.773 ± 930	6.132 ± 589	0,82	0,85	0,25-1,44	7,38	0,01
Giro frontal superior izquierdo	6.841 ± 735	6.351 ± 693	0,69	0,88	0,28-1,47	5,51	0,02
Corteza orbitofrontal lateral derecha	2.499 ± 397	2.303 ± 286	0,57	0,48	-0,1 a 1,05	4,24	0,05
Corteza orbitofrontal lateral izquierda	2.530 ± 335	2.331 ± 303	0,63	0,5	-0,08 a 1,08	4,8	0,04
Corteza orbitofrontal medial derecha	1.854 ± 180	1.649 ± 172	1,17	1,08	0,47-1,69	9,97	<0,01
Pars opercularis derecha	1.376 ± 252	1.231 ± 184	0,66	0,67	0,08-1,25	5,27	0,03
Pars orbitalis izquierda	642 ± 105	570 ± 73	0,8	0,78	0,19-1,37	6,97	0,01
Pars triangularis derecha	1.498 ± 275	1.333 ± 214	0,67	0,77	0,18-1,36	5,38	0,02
Giro precentral derecho	4.821 ± 526	4.424 ± 452	0,81	1,33	0,71-1,97	7,16	0,01
Giro precentral izquierdo	4.828 ± 634	4.406 ± 456	0,77	0,98	0,38-1,58	6,64	0,01
Parietal							
Corteza parietal inferior derecha	5.332 ± 580	4.737 ± 596	1,01	1,33	0,7-1,95	9,97	< 0,01
Corteza parietal inferior izquierda	4.526 ± 513	4.056 ± 571	0,87	0,97	0,37-1,57	7,64	0,01
Temporal							
Giro fusiforme izquierdo	3.174 ± 388	2.881 ± 295	0,85	0,89	0,3-1,49	7,64	0,01
Ínsula izquierda	2.144 ± 224	1.983 ± 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	2.958 ± 349	2.729 ± 366	0,64	0,87	0,27-1,46	4,92	0,03
Giro temporal inferior izquierdo	3.137 ± 423	2.824 ± 402	0,76	0,82	0,23-1,41	6,38	0,01
Giro temporal medio derecho	3.246 ± 431	3.008 ± 379	0,59	0,63	0,05-1,2	4,38	0,05
Giro temporal medio izquierdo	2.930 ± 453	2.556 ± 327	0,95	1	0,4-1,6	8,97	<0,01
Giro temporal superior derecho	3.509 ± 411	3.283 ± 276	0,65	0,79	0,21-1,38	5,16	0,03
Giro temporal superior izquierdo	3.704 ± 401	3.434 ± 432	0,65	0,65	0,07-1,24	5,01	0,03
Occipital							
Cúneo derecho	1.497 ± 215	1.377 ± 173	0,62	0,66	0,08-1,24	4,76	0,04
Cúneo izquierdo	1.424 ± 169	1.300 ± 187	0,7	0,66	0,08-1,24	5,57	0,02
Corteza occipital lateral derecha	4.510 ± 588	4.163 ± 518	0,63	0,69	0,1-1,27	4,84	0,04
Corteza occipital lateral izquierda	4.655 ± 557	4.211 ± 506	0,83	0,87	0,28-1,47	7,38	0,01
Giro lingual izquierdo	3.103 ± 421	2.818 ± 418	0,68	0,57	-0,01 a 1,15	5,38	0,02
Área cortical derecha	82.363 ± 7.754	76.957 ± 6.894	0,74	0,85	0,25-1,44	6,16	0,01
Área cortical izquierda	82.432 ± 7.889	76.089 ± 6.907	0,86	0,92	0,33-1,52	7,64	0,01

DME: diferencia de medias estandarizada; DMEa: DME ajustada por edad, sexo, escolaridad, enfermedad cardiovascular, número de episodios maníacos, antecedente de psicosis, intento suicida y consumo de benzodiacepinas, alcohol y otras sustancias psicoactivas. Los valores expresan media ± desviación estándar en milímetros.

los errores perseverativos del Wisconsin y el volumen de la amígdala derecha ($\rho = 0,6$), que no se halló en los que no tomaban 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 tomaran litio o no 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 mayores espesor del giro precentral izquierdo y volumen del tálamo derecho. Además 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 de responder y adaptarse a situaciones nuevas. Uno de sus componentes es la flexibilidad al cambio, es decir, la toma de nuevas decisiones cuando se han modificado factores ambientales. Un mayor número de perseveraciones habla de más dificultad para cambiar o alternar tareas, menor flexibilidad²⁸. Estudios previos han evidenciado menor desempeño en función ejecutiva no solo en la flexibilidad, sino en la planeación y la respuesta inhibitoria en bipolares comparados con controles sanos⁵⁰, así como en la memoria y la atención. Y al comparar con el litio, los pacientes tratados con anticonvulsivos 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 2 grupos de tratamiento, con menor errores en el grupo con litio. No hubo 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 con $p > 0,05$. Otras pruebas realizadas que evalúan indirectamente

Tabla 3 – Espesor de las regiones corticales de interés de pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I según cada lóbulo cerebral

Región	Con litio (n = 22; 45,6%)	Sin litio (n = 26; 54,2%)	DME	DMEa	IC95%	s	p
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 a 0,85	6,15	0,01
Pars triangularis izquierda	2,45 ± 0,17	2,34 ± 0,16	0,68	0,30	-0,26 a 0,87	5,38	0,02
Giro precentral izquierdo	2,57 ± 0,13	2,44 ± 0,13	0,97	0,43	-0,14 a 1,01	8,96	< 0,01
Parietal							
Istmo derecho	2,56 ± 0,22	2,37 ± 0,20	0,87	0,31	-0,25 a 0,88	7,96	< 0,01
Corteza parietal superior derecha	2,18 ± 0,11	2,12 ± 0,11	0,58	0,25	-0,31 a 0,82	4,26	0,05
Giro poscentral derecho	2,10 ± 0,11	2,03 ± 0,11	0,68	0,37	-0,20 a 0,94	5,38	0,02
Giro poscentral izquierdo	2,12 ± 0,11	2,04 ± 0,11	0,75	0,43	-0,13 a 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 a 0,90	5,87	0,01
Corteza temporal transversal derecha	2,30 ± 0,22	2,16 ± 0,22	0,64	0,36	-0,21 a 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 a 1,05	5,64	0,02
Corteza occipital lateral derecha	4,51 ± 0,59	4,16 ± 0,52	1,01	0,41	-0,15 a 0,99	9,96	< 0,01
Corteza occipital lateral izquierda	4,65 ± 0,56	4,21 ± 0,51	0,70	0,07	-0,49 a 0,63	5,64	0,02
Corteza pericalcarina izquierda	1,37 ± 0,22	1,26 ± 0,25	0,71	0,56	-0,02 a 1,13	5,79	0,01
Precúneo derecho	2,33 ± 0,13	2,26 ± 0,11	0,59	0,24	-0,32 a 0,81	4,47	0,04
Espesor cortical derecho	2,48 ± 0,10	2,40 ± 0,11	0,68	0,09	-0,47 a 0,65	5,38	0,02
Espesor cortical izquierdo	2,49 ± 0,11	2,41 ± 0,10	0,70	0,09	-0,47 a 0,66	5,64	0,02

DME: diferencia de medias estandarizada; DMEa: DME ajustada por edad, sexo, escolaridad, enfermedad cardiovascular, número de episodios maníacos, antecedente de psicosis, intento suicida y consumo de benzodiacepinas, alcohol y otras sustancias psicoactivas.

Los valores expresan media ± desviación estándar en milímetros.

Tabla 4 – Volumen normalizado* de regiones subcorticales de interés de pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I

Región	Con litio (n = 22; 45,6%)	Sin litio (n = 26; 54,2%)	DME	DMEa	IC95%	s	p
Núcleo accumbens derecho	0,000439 ± 0,000068	0,000428 ± 0,00005	0,18	-0,11	-0,68 a 0,46	0,89	0,54
Núcleo accumbens izquierdo	0,000477 ± 0,000042	0,000456 ± 0,00007	0,37	0,05	-0,52 a 0,61	2,2	0,22
Amígdala derecha	0,001362 ± 0,000154	0,001268 ± 0,000173	0,57	0,6	0,02-1,17	4,18	0,05
Amígdala izquierda	0,001202 ± 0,000149	0,00115 ± 0,000149	0,35	0,18	-0,39 a 0,75	2,1	0,23
Núcleo caudado derecho	0,002463 ± 0,000319	0,002406 ± 0,000223	0,21	0,29	-0,28 a 0,86	1,08	0,47
Núcleo caudado izquierdo	0,002487 ± 0,000288	0,00235 ± 0,000225	0,53	0,49	-0,09 a 1,06	3,8	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	-0,2 a 0,93	6,06	0,02
Globo pálido derecho	0,000985 ± 0,000118	0,000967 ± 0,000143	0,14	0,04	-0,53 a 0,6	0,66	0,63
Globo pálido izquierdo	0,00079 ± 0,000142	0,000829 ± 0,0002	0,23	-0,17	-0,74 a 0,4	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	0,00375 ± 0,000545	0,38	0,2	-0,37 a 0,77	2,3	0,2
Tálamo derecho	0,005067 ± 0,000505	0,004694 ± 0,000367	0,84	0,67	0,08-1,25	7,64	0,01
Tálamo izquierdo	0,00608 ± 0,000759	0,005611 ± 0,000631	0,67	0,47	-0,11 a 1,03	5,38	0,02
Ventrículo lateral derecho	0,005746 ± 0,003123	0,007071 ± 0,003119	0,43	0,13	-0,44 a 0,7	2,74	0,15
Ventrículo lateral izquierdo	0,00598 ± 0,003333	0,008028 ± 0,003369	0,61	-0,06	-0,63 a 0,5	4,64	0,04
Volumen cerebral total	1.384.034,09 ± 163.362,63	1.337.168,08 ± 154.505,21	0,3	0,36	-0,21 a 0,94	1,68	0,31

DME: diferencia de medias estandarizada; DMEa: DME ajustada por edad, sexo, escolaridad, enfermedad cardiovascular, número de episodios maníacos, antecedente de psicosis, intento suicida y consumo de benzodiacepinas, alcohol y otras sustancias psicoactivas.

*Relación entre el volumen de la región y el volumen cerebral total.

Los valores expresan media ± desviación estándar en mililitros.

la función ejecutiva, como los cubos de Corsi y la fluidez verbal, resultaron similares 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 flexibilidad⁵⁴. 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, que con las estructuras prefrontales o el cíngulo. También se encontró correlación con el tálamo,

que es la región anatómica de integración de la información cortical⁵⁵.

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 primarias⁵⁶. Estudios en animales han demostrado que las lesiones mesiales que incluyen 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, se ha propuesto que la función de la amígdala adicional a la de la corteza orbitofrontal interviene en la toma de decisiones, ya que es un proceso dependiente de las emociones⁵⁹. Teniendo en cuenta nuestros resultados, una hipótesis es la posible relación del volumen de la amígdala con una mayor interferencia emocional en la función ejecutiva de los que tomaban litio, pero este efecto se vería amortiguado por el mayor volumen de estructuras frontales ya descrito.

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, la memoria, el lenguaje y la praxis; en este estudio, las 3 primeras no difirieron significativamente entre los grupos y la última no se incluyó en 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. La afección parietal no es la primera vez que se evidencia en la literatura; un estudio previo mostró mayor deterioro en la región inferoparietal de bipolares frente a controles sanos, pero no se vio este efecto al ajustar por tratamiento y no se tuvieron en cuenta variables neuropsicológicas²⁰. También otros estudios han encontrado afección temporal y occipital sin tener en cuenta una correlación neuropsicológica que pudiera ser plausible porque el deterioro temporal se ha relacionado con la memoria y el occipital, con procesos de percepción y retención visual⁶⁰. A pesar de las 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 evalúan la función cognitiva y la neuroanatomía estructural en el TAB por separado. Desde lo cognitivo, se han reportado alteraciones de la función ejecutiva, la memoria verbal y la atención^{5,11,51-53}; algunos estudios han mostrado menor desempeño cognitivo con la toma de anticonvulsivos como el ácido valproico y de antipsicóticos¹¹. Por otro lado, Hibar et al.²⁰ evaluaron la estructura cerebral, y encontraron alteraciones en regiones corticales de predominio frontal y temporal, especialmente disminución del espesor, con mayor afección estructural en los pacientes con TAB que tomaban anticonvulsivos y antipsicóticos atípicos que los que tomaban litio, en quienes hubo mayor tamaño del giro precentral, similar a lo descrito en nuestro estudio; en ese estudio no se correlacionó con el desempeño cognitivo. Por otro lado, Moore et al.⁶¹ encontraron que los efectos del litio en la neuroanatomía estructural de los bipolares pueden verse a las 4 semanas de tratamiento, y describen incremento en el volumen de la sustancia gris prefrontal. Otro estudio realizado en población antioqueña comparó a pacientes con TAB I tratados

con litio y sin tratamiento, y encontró aumento del volumen del hipocampo, el tálamo y la amígdala al ajustar por litemia, que se correlacionó positivamente con el aumento de la amígdala²², aunque no se incluyeron pruebas neuropsicológicas. Los estudios de correlación entre el perfil cognitivo y la neuroanatomía estructural parecen publicarse con menos frecuencia. Abé et al.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 por tratamiento farmacológico, lo que dista de los hallazgos de nuestro estudio. También se ha encontrado mejor función ejecutiva, con mayor volumen de la sustancia gris de las cortezas prefrontal, dorsal y lateral²³, además de correlación con menor control inhibitorio y menor volumen de las regiones parietales como el cíneo y el lóbulo parietal inferior derecho²⁴.

Una interpretación razonable para nuestros hallazgos es que el litio como tratamiento farmacológico de los pacientes con TAB I podría tener un efecto neuroprotector, que tiene una base teórica por diferentes mecanismos. Se ha propuesto que inhibe la glucógeno sintasa cinasa 3β (GSK- 3β), un factor involucrado en el control de la expresión genética, la conducta celular, la adhesión celular, la polaridad neuronal y la plasticidad neuronal. Esta inhibición se asocia con menor deterioro clínico de los pacientes con TAB. Además, la disminución en la acción de la GSK- 3β se ha asociado con un incremento en el volumen de la sustancia gris en el lóbulo frontal derecho, específicamente la corteza orbitofrontal. También se le ha atribuido que altera la señalización celular e interactúa con la acción de la Wnt/ β -catenina, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el Nrf2 y NFkB, así como efectos neurogénicos, citoprotectores, antioxidantes y antiinflamatorios⁶¹. Por el contrario, otros tratamientos para el TAB pueden llegar a inducir citotoxicidad. El ácido valproico produce mayor daño mitocondrial y tiene 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 el 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 deterioro de la función ejecutiva se relaciona con la ocupación, la calidad de vida y el riesgo suicida, que son desenlaces clínicos relevantes en esta población⁶⁷⁻⁶⁹.

Nuestro estudio tiene la fortaleza de basarse 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 momentos de medición, de modo que no puede establecerse una causalidad y se debe interpretar solo como descriptivo. Por otro lado, se realizó 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, y diferentes tiempos de duración y dosis. Una opción para investigaciones futuras sería la comparación con controles sanos. Además, es necesario tener en cuenta como limitación que, por las comorbilidades, los sujetos recibían tratamientos farmacológicos no psiquiátricos que también podrían afectar a la neurobiología y no se tuvo en cuenta. Asimismo, los datos sobre el tratamiento psiquiátrico provienen del reporte de los pacientes, y la toma de litio o anticonvulsivos 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 que tener en cuenta es la RM funcional que evalúe la conectividad, ya que permite explorar alteraciones funcionales aun en ausencia de alteraciones estructurales.

Conclusiones

Nuestro estudio encontró menos errores perseverativos y mayor tamaño en las regiones corticales frontales como el cíngulo anterior izquierdo, la corteza orbitofrontal medial derecha, los giros frontales superiores derecho e izquierdo y precentrales derecho e izquierdo, y las regiones subcorticales como la amígdala, el hipocampo, el putamen y el tálamo derecho de 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, que no se encontró en los que no lo tomaban.

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 compatibles con un papel neuroprotector del litio, pues parece que mejora o al menos no empeora la cognición y las dimensiones neuroanatómicas de las estructuras corticales y subcorticales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

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

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.rcp.2020.10.003](https://doi.org/10.1016/j.rcp.2020.10.003).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:617. Disponible en: <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, 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;10:625–34.
5. Sparding T, Silander K, Pålsson E, et al. Classification of cognitive performance in bipolar disorder. *Cogn Neuropsychiatry*. 2017;22:407–21.
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, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2006;93:105–15.
8. Daban C, Torrent C, Martinez A, Goikolea M. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry*. 2006;189:254–9.
9. Schneider MR, Delbello MP, McNamara RK, Strakowski SM, Adler CM. Neuropsychological progression in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012;14:356–74.
10. Garduño LZ, Zárate-Garduño L, Sosa-Ortiz AL, Palacios-Cruz L. Alteraciones cognoscitivas en pacientes con trastorno bipolar eutímicos. *Arch Neurocienc*. 2007;12:25–36.
11. Gualtieri CT, Johnson LG. Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium. *Med Gen Med*. 2006;8:46.
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*. 2016;201:131–216.
13. Solé B, Martínez A, Vieta E. Trastorno bipolar y alteraciones cognitivas. *Mente Cereb*. 2012;56:34–40. Disponible en: <https://www.investigacionciencia.es/revistas/mente-y-cerebro/psiquiatra-personalizada-558/trastorno-bipolar-y-alteraciones-cognitivas-cognitivas9064>.
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*. 2016;31:19–28.
15. Poletti S, Bollettini I, Mazza E, et al. Cognitive performances associate with measures of white matter integrity in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2015;174:342–52.
16. Moorhead TWJ, McKirdy J, Sussmann JED, et al. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;62:894–900.
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;65:1017–32.
18. Bechdolf A, Wood SJ, Nelson B, et al. Amygdala and insula volumes prior to illness onset in bipolar disorder: A magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res*. 2012;201:34–9.
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;138:3440-8.
20. an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2018;23:932-42.
21. Hibar DP, Westlye LT, Erp TGM, Van, et al. Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Nat Publ Gr*. 2016;21:1710-6.
22. López-Jaramillo C, Vargas C, Díaz-Zuluaga AM, 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;19:41-9.
23. Abé C, Liberg B, Song J, et al. Longitudinal cortical thickness changes in bipolar disorder and the relationship to genetic risk, mania, and lithium use. *Biol Psychiatry*. 2020;87:271-81.
24. Haldane M, Cunningham G, Androustos C, Frangou S. Structural brain correlates of response inhibition in Bipolar Disorder I. *J Psychopharmacol*. 2008;22:138-43.
25. Alonso-Lana S, Goikolea JM, Bonnin CM, et al. Structural and functional brain correlates of cognitive impairment in euthymic patients with bipolar disorder. *PLoS One*. 2016;11:1-17.
26. Díaz- Zuluaga AM, Duica K, Ruiz Galeano C, et al. Evaluation and socio-occupational intervention in bipolar and schizophrenic patients within a multimodal intervention program—PRISMA. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2018;47:56-64.
27. Palacio CA, García J, Arbeláez MP, et al. Validation of the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) in Colombia. *Biomédica*. 2004;24:56-62.
28. Gullickson T. Review of a compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. *Contemp Psychol A J Rev*. 1992;37:385-385.
29. FreeSurfer [Internet]. 2013. Disponible en: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>.
30. Free Surfer Wiki. CorticalParcellation [Internet]. Disponible en: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/CorticalParcellation>.
31. Desikan RS, Se F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006;31:968-80.
32. Importing Data Generated by Freesurfer [Internet]. 2020. Disponible en: <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. Disponible en: https://developmentalimagingmcri.github.io/freesurfer_statsurf.display/.
34. The R Foundation. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.r-project.org/>.
35. RStudio | Open source & professional software for data science teams - RStudio [Internet]. 2020. Disponible en: <https://rstudio.com/>.
36. ESC. Package “esc” Title Effect Size Computation for Meta Analysis [Internet]. 2019. Disponible en: <https://strangejacke.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;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 Suppl1:106-14.
39. Wasserstein RL, Schirm AL, Lazar NA. Moving to a world beyond “ $p < 0.05$ ”. *Am Stat*. 2019;73 Suppl 1:1-19.
40. The Campbell Collaboration. Effect size calculator. [Internet]. 2020. Disponible en: <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;141:2-18.
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. *Nutr Clin Pract*. 2008;23:76-84.
44. Xu N, Huggon B, Saunders KEA. Cognitive impairment in patients with bipolar disorder: impact of pharmacological treatment. *CNS Drugs*. 2020;34:29-46.
45. Roux P, Etain B, Cannavo A, et al. Prevalence and determinants of cognitive impairment in the euthymic phase of bipolar disorders: results from the FACE-BD cohort. *Psychol Med*. 2019;49:519-27.
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*. 2019;249:175-82.
47. Zak N, Bøen E, Boye B, et al. Mood episodes are associated with increased cortical thinning: A longitudinal study of bipolar disorder type II. *Bipolar Disord*. 2019;21:525-38.
48. Marshall DF, Walker SJ, Ryan KA, et al. Greater executive and visual memory dysfunction in comorbid bipolar disorder and substance use disorder. *Psychiatry Res*. 2012;200:252-7.
49. Cardoso TDA, Bauer IE, Suchting R, et al. Effect of alcohol and illicit substance use on verbal memory among individuals with bipolar disorder Taiane. *Psychiatry Res*. 2016;30: 225-31.
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*. 2017;218:407-27.
51. Senturk V, Goker C, Bilgic A, et al. Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate. *Bipolar Disord Suppl*. 2007;9:136-44.
52. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: Implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord*. 2004;6:224-32.
53. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: Implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord*. 2004;6:224-32.
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;117:6196-204.
55. Hwang K, Bertolero MA, Liu WB, D’Esposito M. The human thalamus is an integrative hub for functional brain networks. *J Neurosci*. 2017;37:5594-607.
56. Rasia-Filho AA, Londero RG, Achaval M. Functional activities of the amygdala: An overview. *J Psychiatry Neurosci*. 2000;25:14-23.
57. Aggleton JP. The functional effects of amygdala lesions in humans: A comparison with findings from monkeys. En: *The amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction* [Internet]. 1992. p. 485-503. Disponible en: <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;15:6846-55.
59. Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Role of the amygdala in decision-making. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;985:356-69.

60. Cabrales A. Neuropsicología y la localización de las funciones cerebrales superiores en estudios de resonancia magnética funcional con tareas. *Acta Neurol Colomb.* 2015;31:92-100.
61. Moore GJ, Cortese BM, Glitz DA, 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.* 2009;70:699-705.
62. Abé C, Rolstad S, Petrovic P, et al. Bipolar disorder type I and II show distinct relationships between cortical thickness and executive function. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;138:325-35.
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.* 2018;90:2223-32.
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.* 2013;4:677.
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.* 2012;35:406-11.
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.* 2016;52:13-23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27184437>.
67. Ryan KA, Vederman AC, Kamali M, et al. Emotion perception and executive functioning predict work status in euthymic bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2013;210:472-8.
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.* 2016;241:289-96.
69. Zhong S, Wang Y, Lai S, et al. Associations between executive function impairment and biochemical abnormalities in bipolar disorder with suicidal ideation. *J Affect Disord.* 2018;241:282-90.