

Cambios en la conectividad funcional en estado de reposo en hijos de padres con trastorno bipolar. Análisis por teoría de grafos.

Alejandro Nanclares-Márquez (a), Paula Robledo-Rengifo (a), Julián Pineda-Zapata (a, b), Daniel Camilo Aguirre-Acevedo (c), Jenny García-Valencia (c), Juan David Palacio-Ortiz (a).

a. Miembro del grupo de investigación en psiquiatría (GPSI), departamento de psiquiatría, facultad de medicina, Universidad de Antioquia, Medellín - Colombia.

b. Instituto de Alta Tecnología Médica, Medellín - Colombia.

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

Resumen

Los estudios de neuroimágenes de pacientes con este trastorno bipolar han demostrado alteraciones en redes cerebrales involucradas en la regulación afectiva. Explorar estas redes en población de riesgo, como los hijos de padres con trastorno bipolar (HPTB) podría generar un mayor conocimiento sobre la fisiopatología. El objetivo de este estudio es comparar la conectividad funcional durante el estado de reposo entre HPTB con síntomas afectivos, HPTB sin síntomas afectivos, e hijos de padres controles (HPC).

Metodología: Estudio de corte transversal. Incluyó 27 HPTB con síntomas afectivos, 22 HPTB sin síntomas afectivos, y 28 HPC. Se realizaron resonancias magnéticas funcionales durante el estado de reposo. Las neuroimágenes obtenidas se analizaron mediante la teoría de grafos.

Resultados: Se encontraron diferencias en el grado en el giro temporal medio derecho entre los tres grupos ($p < 0,04$, $S > 4,40$) y menores valores de grado ($g < -1,08$ IC (-1,64 a -0,51)) y fuerza ($g < -1,01$ IC (-1,57 a -0,45)) en el giro temporal medio en los HPTB con síntomas afectivos en comparación con los HPC.

Conclusión: Los HPTB de los dos grupos, con y sin síntomas afectivos, presentaron alteraciones en la conectividad en áreas frontales, temporales y parietales de manera consistentes. Se observó una mayor reducción en las medidas de conectividad en los HPTB con síntomas afectivos, valores intermedios en los HPTB sin síntomas afectivos, y valores mayores en los HPC. Esta tendencia sugiere que los cambios en la conectividad están asociados a un riesgo genético, y se hacen más prominentes con la presencia de síntomas afectivos.

Palabras clave:

Trastorno bipolar, Hijo de padre discapacitado, Imagen de Resonancia Magnética, Conectividad, Teoría de grafos, alto riesgo.

Abstract

Neuroimaging studies of patients with this bipolar disorder have shown alterations in brain networks involved in affect regulation. Exploring these networks in a population at risk, such as the bipolar offspring (BO) could generate greater knowledge about the pathophysiology. The objective of this study is to compare the functional connectivity during the resting state between BO with affective symptoms, BO without affective symptoms, and children of control parents (CCP).

Methodology: Cross-sectional study. It included 27 BO with affective symptoms, 22 BO without affective symptoms, and 28 CCP. Functional MRI scans were performed during the resting state. The neuroimaging data obtained was analyzed using graph theory.

Results: Differences were found in the grade in the right middle temporal gyrus between the three groups ($p = 0.04$, $S = 4.40$) and lower grade values ($g = -1.08$ CI (-1.64 to -0.51)) and force ($g = -1.01$ CI (-1.57 to -0.45)) in the middle temporal gyrus in BO with affective symptoms compared to HPC.

Conclusion: Either BO group (with and without affective symptoms) presented alterations in connectivity in frontal, temporal, and parietal areas consistently. A greater reduction in connectivity measures was observed in BO with affective symptoms, intermediate values in BO without affective symptoms, and higher values in CCP. This trend suggests that changes in connectivity are associated with genetic risk and that these become prominent with the presence of affective symptoms.

Keywords: Bipolar Disorder, Child of Impaired Parents, Magnetic Resonance Imaging, Connectivity, Graph Theory, High-Risk.

INTRODUCCIÓN

El Trastorno Bipolar (TB) se caracteriza por la presencia de episodios de manía o hipomanía asociados a episodios depresivos (1). Es uno de los trastornos mentales graves por su impacto en la funcionalidad y aumento en la mortalidad por la conducta suicida (2,3).

La fisiopatología del TB se ha explorado con estudios de Resonancia Magnética Funcional (RMNf) en Estado de Reposo (ER) en pacientes con el TB ya establecido. Estos reportan alteraciones en las redes temporolímbica, frontal, de saliencia y por defecto, involucradas en la regulación afectiva (4–8). Sin embargo, el estudio de estas redes en pacientes con TB puede ser afectado por sesgos provenientes del uso de medicamentos y la cronicidad del cuadro (7,9,10). Una forma de disminuir esta confusión en el estudio de las alteraciones en la conectividad funcional como factor fisiopatológico, es el estudio en población de riesgo que no haya desarrollado el trastorno. Por el gran componente genético del TB la población más adecuada sería conformada por Hijos de Padres con TB (HPTB) (11–14).

Se han realizado algunos estudios sobre conectividad funcional cerebral en HPTB en comparación con Hijos de Padres Controles (HPC). Estos han reportado disminución de la conectividad en el putamen izquierdo, opérculo rolándico derecho, giro temporal inferior izquierdo, giro occipital inferior, corteza motora suplementaria y caudado izquierdo. Otros estudios han mostrado aumento de la conectividad en el surco calcarino derecho, cerebelo, ínsula y lóbulo parietal izquierdo. En otras áreas como el hipocampo, *pars orbitalis*, amígdala, cíngulo y corteza prefrontal ventrolateral se ha evidenciado tanto aumento como disminución (15–18). Sin embargo, hay estudios donde no se encontraron diferencias en la conectividad (19).

La falta de consistencia podría explicarse por diferencias en las metodologías de evaluación de conectividad funcional, variabilidad en la frecuencia de trastornos mentales en las muestras estudiadas, uso de psicofármacos, presencia de síntomas afectivos en algunos de los participantes, y especialmente a las pequeñas muestras que tienen la mayoría de estudios (20).

En Antioquia (Colombia), se ha descrito un aislado genético de familias con TB, que ha sido bien caracterizado clínica y genéticamente (21). Esta población tienen una alta homogeneidad genética y menores diferencias en factores ambientales y culturales, por lo que es de gran utilidad para la investigación sobre genes de susceptibilidad y otros factores etiológicos (22). Esto facilitaría la caracterización de alteraciones en la conectividad funcional transmitidas de padres con TB a sus hijos.

Para lograr un mayor detalle espacial y estructural relacionado a la conectividad funcional este estudio utiliza el análisis por teoría de grafos, teniendo en cuenta las propiedades de grado, fuerza, coeficiente de agrupamiento y eficiencia local (23).

Este estudio explora las diferencias en la conectividad funcional en estado de reposo entre HPTB con y sin síntomas afectivos e HPC sin diagnóstico de TB.

MÉTODOS

Estudio de corte transversal que incluyó HPTB e HPC provenientes del departamento de Antioquia recolectados entre 2017 y 2019. Este fue un subestudio de un proyecto de investigación denominado "Cambios tempranos en población de alto riesgo para trastorno bipolar tipo I: Comparación de trastornos psiquiátricos, alteraciones de sueño y neuroimágenes entre hijos de pacientes con trastorno bipolar versus controles" (24,25).

Este estudio cumplió con las normas de investigación descritas en la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud y la Declaración de Helsinki de 2013. Fue aprobado por el comité de bioética de la Universidad de Antioquia y el comité de ética Hospital Universitario San Vicente Fundación. Se obtuvieron los consentimientos informados de todos los participantes mayores de 18 años y para la participación de los menores de edad se obtuvo su asentimiento y el consentimiento de sus padres.

Participantes

Se incluyeron sujetos entre 8 y 23 años. Los HPC debían tener ambos padres sin diagnóstico de TB I ni trastornos psicóticos. Los HPTB debían tener al menos un padre afectado con TB I. El padre con TB debía tener las siguientes características: al menos una hospitalización psiquiátrica antes de los

50 años, existencia de expedientes que documenten las hospitalizaciones, ausencia de cualquier desorden orgánico que confunda los síntomas del TB, ser mayores de 18 años, residir en Antioquia, y tener al menos seis bisabuelos Paisas(24–26).

Los participantes del grupo HPC y del grupo HPTB podían presentar algún trastorno psiquiátrico. Se excluyeron hijos con discapacidad intelectual o trastornos del espectro autista, marcapasos o prótesis metálicas en el cuerpo, antecedentes de hidrocefalia, lesiones neurológicas estructurales o degenerativas, epilepsia, cirugía del sistema nervioso central o trauma encefalocraneano con inconciencia, trastorno por uso de sustancias con consumo activo en los 12 meses previos, trastorno de estrés postraumático y trastorno obsesivo-compulsivo.

Instrumentos

Los diagnósticos de los padres con TB fueron confirmados por un médico residente de psiquiatría por medio de la Entrevista Diagnóstica para Estudios Genéticos (DIGS) validada en Colombia (27). Los padres controles fueron evaluados con esta misma entrevista para descartar TB y trastornos psicóticos.

Para documentar diagnósticos psiquiátricos o síntomas subumbrales en los hijos, se empleó la Entrevista para Trastornos Afectivos y Esquizofrenia para Niños y Adolescentes, Versión Presente y a lo Largo de la Vida de acuerdo a los criterios DSM-5 (K-SADS-PL-5, por su sigla del inglés *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children, Present and Lifetime versión*) con los complementos de trastorno de ansiedad y conducta, validada para Latinoamérica (28,29). Estas entrevistas fueron realizadas por un psiquiatra infantil o por médicos residentes de psiquiatría previamente entrenados en el uso de este instrumento. Todas las evaluaciones fueran llevadas a un proceso de mejor estimación en el cual dos psiquiatras infantiles externos evaluaron cada una de las entrevistas.

Para la medición de la funcionalidad en sujetos menores de 17 años se utilizó la escala de evaluación global para menores (CGAS, por su sigla del inglés *Children's Global Assessment Scale*) (30) y la escala de evaluación del funcionamiento global (GAF, por su sigla del inglés *Global Assessment of Functioning scale*) para los mayores (31).

Neuroimágenes

Para la realización de la neuroimagen los sujetos fueron acompañados por residentes de psiquiatría. Posteriormente, el ingeniero designado para el proyecto dio la instrucción a los sujetos de permanecer quietos, relajados, sin pensar en nada en particular, con los ojos abiertos y enfocados en una cruz para garantizar que estuvieran despiertos. Se utilizó un equipo de resonancia magnética de 3T Philips Ingenia (Philips, Healthcare, Holanda). Se realizaron adquisiciones de eco planar (EPI) sensibles al efecto BOLD con 300 dinámicos por serie, 36 imágenes axiales de 3 mm de espesor, tamaño de píxel de 2 x 2 mm y con un TR de 2.000 ms. Además, se realizaron adquisiciones volumétricas de todo el cerebro para la localización posterior de las activaciones cerebrales. La calidad de la adquisición de la imagen fue monitorizada por los técnicos designados al proyecto que asistían el procedimiento. La adquisición de la RMNf en estado de reposo tuvo una duración de 10 minutos.

Procesamiento de imágenes de R-fMRI en estado de reposo y análisis de grafos

Se utilizó el software C-PAC disponible en: <https://fcp-indi.github.io/docs/user/index.html>. La metodología de procesamiento incluyó realineación de las imágenes para corrección de movimiento, extracción del cerebro y eliminación del cráneo, suavizado espacial y la aplicación de

un filtro temporal para altos de 100 s (0,01 Hz). Luego las imágenes fueron normalizadas con el cerebro estándar del atlas MNI-152 (Montreal Neurological Institute, Montreal, Quebec, Canadá)(32).

Se utilizó el atlas AAL (por sus siglas en inglés *Automated Anatomical Labeling*) (116 regiones) para segmentar en diferentes regiones de interés (33). Se obtuvo el promedio de la señal de los vóxeles de cada región, y esta señal promedio fue comparada con cada una de las otras regiones mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Con esta información se construyó una matriz de correlación. Dicha matriz fue umbralizada con un método que preservó el 30 % de los valores de correlación más altos para cada matriz, los valores que no pasaron dicho umbral fueron llevados a cero. Luego a cada matriz se le aplicó las propiedades de grafo con la librería “*Brain Connectivity Toolbox*” disponible en <https://sites.google.com/site/bctnet/>.

Teniendo en cuenta su significado y uso en la literatura, se seleccionaron cuatro propiedades de grafo para la realización del análisis, grado, fuerza, coeficiente de agrupamiento y eficiencia local (34)(35). Adicionalmente, se seleccionaron 54 nodos representativos de las áreas pertenecientes a las redes: por defecto, de saliencia, temporolímbica y frontal (36–38). Estas redes fueron seleccionadas por su importancia en la regulación afectiva, y por hallazgos descritos en estudios previos en pacientes con TB (4).

Análisis estadístico

Para la realización del análisis estadístico se dividió la muestra en tres grupos, Hijos de Padres con Trastorno Bipolar con síntomas afectivos (HPTBcs), Hijos de Padres con Trastorno Bipolar sin síntomas afectivos HPTBss e HPC. La presencia de síntomas afectivos se definió como la historia de episodios depresivos, maníacos o síntomas subumbrales de estos. Teniendo en cuenta que los síntomas afectivos podrían presentarse como un elemento de confusión, se definió realizar la división de los HPTB en estos dos grupos.

Los datos se procesaron con *R Studio Version 1.4.1103* © 2009-2021. Los grupos de estudio se describieron de acuerdo con sus características demográficas y clínicas utilizando mediana (*Me*), rango intercuartil (*RIQ*) y media y desviación estándar (*DE*) para las variables cuantitativas y frecuencia y porcentaje para las cualitativas. Para la comparación entre grupos se hizo análisis de varianza y se calculó el valor *p* (*ANOVA*). Teniendo en cuenta las limitaciones del valor *p*, se calculó el valor *s* (*Shannon information or surprise value*) como $s = -\log_2(p)$, donde *p* es el valor del test estadístico utilizado y se interpreta como una medida continua de la cantidad de información o “*bits*” brindada por el test estadístico en contra de la hipótesis de no diferencia entre los grupos (39). Para el ajuste por el incremento en la tasa de falsos positivos por comparaciones múltiples se utilizó el método Benjamini & Hochberg (40) con el paquete FSA (41).

Adicionalmente, se calcularon las diferencias de medias estandarizadas y el tamaño del efecto (*g de Hedges*) para 29 nodos que habían mostrado mayores diferencias en el análisis inicial. Según sus valores se interpretaron como diferencias grandes aquellas superiores a 0,80, moderadas de 0,79 a 0,5, y bajas de 0,49 a 0,2 (42).

RESULTADOS

Características clínicas y demográficas

En total se evaluaron 80 sujetos de los cuales tres fueron excluidos por presencia de artefactos en la RMNf (dos sujetos de los HPC y uno de los HPTBcs). Se incluyeron 77 participantes entre los 8 y 23 años, entre ellos 27 HPTBcs, 22 HPTBss y 28 HPC. En los HPTBcs predominaron los trastornos depresivos y ansiosos, y sólo dos sujetos tenían diagnóstico de TB. El uso de psicofármacos fue poco frecuente en los tres grupos (Tabla 1).

Medidas de Grafos

Se analizaron las características de 54 regiones cerebrales pertenecientes a las redes de *default*, de saliencia, temporo-límbica y frontal, utilizando las medidas de grado, coeficiente de agrupamiento, fuerza y eficiencia local. Se encontraron mayores diferencias entre los tres grupos en los giros temporal medio derecho, parietal superior izquierdo, temporal medio derecho y temporal inferior izquierdo (Figura 1).

En el giro temporal medio derecho, se encontraron diferencias en la medida de grado entre los tres grupos. Estas diferencias se mantuvieron posterior al ajuste por múltiples comparaciones (Tabla 2). Las medidas de coeficiente de agrupamiento, fuerza y eficiencia local no tuvieron diferencias entre los grupos que permanecieran posterior a este ajuste.

Adicionalmente, al comparar los HPBcs y HPC se encontró un tamaño del efecto grande para las medidas de grado y fuerza en el giro temporal medio. Otras áreas mostraron tamaños del efecto mediano a pequeño (Tabla 3).

DISCUSIÓN

El hallazgo principal de este estudio fue la menor conectividad funcional en la RMNf en ER en las áreas frontales, temporales y parietales en los HPTBcs en comparación con HPTBss, y a su vez una menor conectividad de estos dos grupos respecto a los HPC.

Entre los tres subgrupos se encontraron diferencias en la conectividad funcional del giro temporal medio derecho, evidenciadas en valores menores para la propiedad de grado en los HPTBcs e HPTBss en comparación con los HPC. Esta diferencia se mantuvo posterior al ajuste realizado. No hay otros estudios que reporten específicamente cambios en el giro temporal medio derecho, pero sí alteraciones en otras regiones temporales. Lin y colaboradores encontraron en un grupo de 28 HPTBss disminución de la conectividad entre la amígdala derecha y el giro temporal inferior izquierdo en comparación con 46 HPC. A diferencia de nuestro estudio, este estudio analizó en 10 regiones de interés la amplitud de fluctuaciones de baja frecuencia, la cual cuantifica la intensidad de la actividad cerebral espontánea (15). Otro estudio realizado en 9 HPC y 38 HPTB, que analizó mediante teoría de grafos y el concepto de "*Rich Club*" (nodos en el grafo con mayor conectividad), incluyendo el giro temporal superior, no documentó diferencias en su conectividad (17). El giro temporal medio derecho hace parte de la red temporolímbica implicada en el procesamiento y regulación emocional. Un valor de grado menor en esta región se traduce en un menor número de conexiones con otras áreas cerebrales. A pesar de que varios estudios han hallado diferencias en la conectividad de la región temporal en sujetos con riesgo genético de TB, nuestro estudio es el primero en reportar la alteración del giro temporal medio derecho. El hecho de que esta área se encuentre afectada tanto en HPTBcs como en HPTBss, pero que en este último grupo la conectividad este menos reducida, podría indicar que no sólo se puede asociar a vulnerabilidad genética sino también a la presencia de los síntomas afectivos.

Adicional a la alteración del giro temporal medio derecho, nuestro estudio también demostró menores valores de grado en el giro parietal izquierdo en los HPTBcs respecto a los HPTBss. Por el contrario, el estudio de Collin y colaboradores realizado en HPTB no reportó diferencias en la conectividad de este giro respecto a los HPC y tampoco encontró efectos significativos después de ajustar por la presencia de trastornos del ánimo. Aunque este estudio analizó las imágenes por teoría de grafos como el nuestro, no midieron la propiedad de grado, lo que dificulta la comparación de los hallazgos (17). Por otro lado, a diferencia de nuestros hallazgos, Singh y colaboradores reportaron un aumento de la conectividad del lóbulo parietal superior izquierdo en HPTB utilizando el análisis por componentes independientes y por regiones de interés(18). Estos resultados contradictorios podrían reflejar las diferencias en poblaciones y análisis de los datos. Es importante mencionar que el giro parietal inferior izquierdo hace parte de la red por defecto, la cual modula la interacción espontánea con el ambiente y se ha encontrado alterada en el TB (4,37). Esto se replica en el presente estudio y podría estar relacionado con la aparición de síntomas afectivos.

Adicionalmente, en nuestro estudio, los HPTBcs mostraron un menor CoA en el área frontal superior medial izquierda, respecto a los HPTBss. Existen dos estudios en los cuales no se demuestran diferencias en la medida del CoA. El primero, exploró esta misma área dentro del “*Rich Club*” sin encontrar cambios en la conectividad (17). El segundo utilizando la teoría de grafos, fue llevado a cabo en 49 adultos jóvenes con TB, 71 familiares de primer grado, y 80 personas sanas, tampoco encontró alteraciones en el CoA del giro frontal inferior entre familiares de primer grado y controles. Sin embargo, ese estudio encontró disminución del CoA en el grupo de TB comparado con los controles (43). Los hallazgos de nuestro estudio sugieren una pérdida de agrupación de las diferentes redes que componen el área frontal en los HPTBcs. Esta área involucrada en la modulación de las conductas socioemocionales complejas se ha reportado alterada en pacientes con TB (44). En nuestro conocimiento, este es el primer estudio en señalar un menor CoA en el área frontal superior medial izquierda en una población de alto riesgo.

En síntesis, nuestro estudio muestra una conectividad funcional reducida en el giro temporal medio derecho, parietal izquierdo y área frontal superior medial izquierda en HPTBcs respecto a HPTBss. Por una parte, esto podría sugerir que estas áreas tienen influencia en las manifestaciones afectivas tanto subumbrales como umbrales del TB. Por otra parte, estas mismas áreas parecen estar asociadas a una vulnerabilidad genética por su alteración en HPTBcs respecto a HPC. Al comparar HPTBcs con HPC se encontraron menores valores de grado y fuerza en el giro temporal medio derecho, menor grado en el parietal inferior izquierdo y menor CoA en el temporal inferior izquierdo y frontal superior medial en los HPTBcs. Esto sugiere un deterioro en la conectividad local como a distancia de estas áreas. A diferencia de nuestros hallazgos, un estudio documentó un aumento en la conectividad del lóbulo frontal, específicamente en la pars orbitalis derecha en HPTBcs respecto a HPC. Sin embargo, este estudio utilizó el análisis de fluctuaciones de baja frecuencia(15).

Finalmente, los HPTBss al ser comparados con los HPC tienen menores valores para la propiedad de grado en el giro temporal inferior derecho. Este hallazgo es similar al de Lin y colaboradores quienes reportaron una conectividad disminuida en el giro temporal inferior izquierdo en los HPTBss(15).

Las fortalezas del presente estudio son: la población de la cual se disponía, ya que esta hace parte de un aislado genético; adicionalmente se contó con la posibilidad de analizar por separado HPTB con y sin síntomas afectivos reduciendo la posible confusión que esto podría generar. También se tenía una alta fiabilidad en la evaluación y el diagnóstico de los diferentes participantes, dada por el proceso de mejor estimación. Como limitaciones se pueden anotar: la inclusión de padres de hijos controles con otros trastornos psiquiátricos (diferentes a TB y a trastornos psicóticos), pudo disminuir la posibilidad de encontrar diferencias entre los grupos, ya que los familiares de primer

grado de sujetos con otros diagnósticos pueden tener cambios en la conectividad funcional (45). También hubiera sido importante realizar ajuste por trastorno depresivo mayor y uso de psicofármacos para disminuir la confusión residual (45,46).

Otro factor a tener en cuenta en nuestro estudio es la utilización del análisis por teoría de grafos, que confiere un mayor detalle espacial de la conectividad cerebral y mayor correlación a nivel estructural (23). Sin embargo, al ser poco usado en estudios de HPTB se dificulta las comparaciones de los resultados.

En futuras investigaciones sería importante evaluar en estudios longitudinales el comportamiento en el tiempo de los cambios en la conectividad funcional en relación con la aparición de síntomas.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio se encontró una menor conectividad en ER en HPTBcs respecto a HPTBss, evidenciada por menores valores de grado y coeficiente de agrupamiento en el giro temporal medio derecho, parietal izquierdo y área frontal superior medial izquierda. Adicionalmente, encontramos una menor conectividad en HPTBss respecto HPC, demostrada por valores de grado menores en el giro temporal inferior derecho.

Finalmente, encontramos una mayor reducción en las propiedades de grafo en los HPTBcs, valores intermedios en HPTBss y valores mayores en HPC. Esto podría sugerir que hay cambios en la conectividad funcional en ER asociados a un riesgo genético que se hacen más prominentes con la presencia de sintomatología afectiva o que la agudización de estos cambios se expresa como alteraciones del ánimo.

REFERENCIAS

1. Sadock B, Sadock V, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Tenth ed. 2017: 1630-45.
2. Kessing V, Turecki G, Weizman A, Azorin J. Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide attempts in bipolar disorder: Part I of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry. 2016;49(9):785–802.
3. Hayes JF, Marston L, Walters K, King MB, Osborn DPJ. Mortality gap for people with bipolar disorder and schizophrenia: UK-based cohort study 2000-2014. Br J Psychiatry. 2017;211(3):175–81.
4. Vargas C, Pineda J, Calvo V, López-Jaramillo C. Activación cerebral en estado de reposo en Default Mode Network de pacientes eutímicos con trastorno bipolar tipo I. Rev Colomb Psiquiatr [Internet]. 2014;43(3):154–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2014.02.008>
5. Öngür D, Lundy M, Greenhouse I, Shinn AK, Menon V, Cohen BM, et al. Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. Psychiatry Res - Neuroimaging [Internet]. 2010;183(1):59–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2010.04.008>
6. Baker JT, Holmes AJ, Masters GA, Yeo BTT, Krienen F, Buckner RL, et al. Disruption of cortical association networks in schizophrenia and psychotic bipolar disorder. JAMA

Psychiatry. 2014;71(2):109–18.

7. Anticevic A, Brumbaugh MS, Winkler AM, Lombardo LE, Barrett J, Corlett PR, et al. Global prefrontal and fronto-amygdala dysconnectivity in bipolar disorder with psychosis history. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2013;73(6):565–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.07.031>
8. Chai XJ, Whitfield-Gabrieli S, Shinn AK, Gabrieli JDE, Nieto Castaón A, McCarthy JM, et al. Abnormal medial prefrontal cortex resting-state connectivity in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(10):2009–17.
9. Tang Y, Ma Y, Chen X, Fan X, Jiang X, Zhou Y, et al. Age-specific effects of structural and functional connectivity in prefrontal-amygdala circuitry in women with bipolar disorder. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2018;18(1):177. Available from: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-018-1732-9>
10. Moses P, Hernandez LM, Orient E. Age-related differences in cerebral blood flow underlie the BOLD fMRI signal in childhood. *Front Psychol* [Internet]. 2014;5(April):1–9. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2014.00300/abstract>
11. Koefoed P, Andreassen OA, Bennike B, Dam H, Djurovic S, Hansen T, et al. Combinations of SNPs related to signal transduction in bipolar disorder. *PLoS One*. 2011;6(8):1-11.
12. Faraone S V, Tsuang MT. Heterogeneity and the genetics of bipolar disorder. *Am J Med Genet Part C-Seminars Med Genet*. 2003;123C(1):1–9.
13. Mellerup E, Andreassen OA, Bennike B, Dam H, Djurovic S, Jorgensen MB, et al. Combinations of genetic variants associated with bipolar disorder. *PlosOne*; 2017;December:1–8.
14. Meda SA, Rúaño G, Windemuth A, Neil KO, Berwise C, Dunn SM. Multivariate analysis reveals genetic associations of the resting default mode network in psychotic bipolar disorder and schizophrenia. *PNAS PLUS*. 2014;(5):2066–75.
15. Lin K, Shao R, Lu R, Chen K, Lu W, Li T, et al. Resting-state fMRI signals in offspring of parents with bipolar disorder at the high-risk and ultra-high-risk stages and their relations with cognitive function. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2018;98(January):99–106. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.01.001>
16. Singh MK, Leslie SM, Bhattacharjee K, Gross M, Weisman EF, Soudi LM, et al. Vulnerabilities in sequencing and task switching in healthy youth offspring of parents with mood disorders. *J Clin Exp Neuropsychol* [Internet]. 2018;Aug;40(6):606-618. Available from: <https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1401597>
17. Collin G, Scholtens LH, Kahn RS, Hillegers MHJ, Heuvel MP Van Den. Archival Report Affected Anatomical Rich Club and Structural – Functional Coupling in Young Offspring of Schizophrenia and Bipolar Disorder Patients. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2018;82(10):746–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.06.013>
18. Singh MK, Chang KD, Kelley RG, Saggat M, Reiss A, Gotlib IH. Early signs of anomalous neural functional connectivity in healthy offspring of parents with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2014;31(9):1713–23.

19. Solé-padullés C, Castro-fornieles J, Serna E De. Altered Cortico-Striatal Connectivity in Offspring of Schizophrenia Patients Relative to Offspring of Bipolar Patients and Controls. *PlosOne*. 2016;i:1–14.
20. Miskowiak KW, Kjørstad HL, Meluken I, Zarp J, Maciel BR, Köhler CA, et al. Neuroscience and Biobehavioral Reviews The search for neuroimaging and cognitive endophenotypes : A critical systematic review of studies involving unaffected first-degree relatives of individuals with bipolar disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2017;73:1–22.
21. Carvajal-Carmona LG, Ophoff R, Service S, Hartiala J, Molina J, Leon P, et al. Genetic demography of Antioquia (Colombia) and the Central Valley of Costa Rica. *Hum Genet*. 2003;112(5–6):534–41.
22. Varilo T, Peltonen L. Isolates and their potential use in complex gene mapping efforts. *Curr Opin Genet Dev*. 2004;14(3):316–23.
23. Van Den Heuvel MP, Pol HEH. Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *Psiquiatr Biol*. 2011;18(1):28–41.
24. Palacio-ortiz JD, Pe CE, Gómez-valero MA, Bustamante-gómez PA, Arroyave-sierra PH, Vargas-upeguí CD, et al. Trastornos psiquiátricos a través de la vida : un estudio de comparación de hijos de padres con trastorno afectivo bipolar tipo I frente a hijos de padres controles de la comunidad. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2016; 46(3):129-39.
25. Eraso-osorio JJ, Palacio-ortiz JD. High Risk for Psychiatric Disorders in Bipolar Offspring . A Four Years Prospective Study. *Rev Colomb Psiquiatr [Internet]*. 2020;Marzo:1–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2020.01.008>
26. Mooney JA, Huber CD, Service S, Sul JH, Marsden CD, Zhang Z, et al. Understanding the Hidden Complexity of Latin American Population Isolates. *Am J Hum Genet*. 2018;103:707–26.
27. Palacio CA, García J, Arbeláez MP, Sánchez R, Aguirre B, Garcés IC, et al. Validación de la entrevista diagnóstica para estudios genéticos (DIGS) en Colombia. *Biomedica [Internet]*. 2004;24(1):56–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15239602>
28. De la Peña FR, Rossetti MF, Rodriguez-Delgado A, Villavicencio LR, Palacio-Ortiz JD, Montiel-Navas C, et al. Construct validity and parent-child agreement of the six new or modified disorders included in the Spanish version of the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia present and Lifetime Version DSM-5 (K-SADS-PL-5). *J Psychiatr Res*. 2018;101:28-33. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.02.029. Epub.
29. De la Peña FR, Ulloa RE, Villavicencio L, Palacio-Ortiz JD, Felix FJ, Larraguibel M, et al. Validity and Reliability of the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime version DSM-5 (K-SADS-PL-5) Spanish version. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):193.
30. Lundh A, Kowalski J, Sundberg CJ, Gumpert C, Landén M. Children’s Global Assessment Scale (CGAS) in a naturalistic clinical setting: Inter-rater reliability and comparison with expert ratings. *Psychiatry Res [Internet]*. 2010;177(1–2):206–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2010.02.006>
31. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,

Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). Am Psychiatry Assoc , Ed Arlingt Am Psychiatry Assoc Press. 2000; 897p.

32. Mandal PK, Mahajan R, Dinov ID. Structural Brain Atlases: Design , Rationale , and Applications in Normal and Pathological Cohorts. *J Alzheimer's Dis.* 2012;31:S169-88.
33. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage.* 2002;15(1):273–89.
34. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *Neuroimage [Internet].* 2010;52(3):1059–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
35. Li CT, Tu PC, Hsieh JC, Lee HC, Bai YM, Tsai CF, et al. Functional dysconnection in the prefrontal-amygdala circuitry in unaffected siblings of patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disord.* 2015;17(6):626–35.
36. Enatsu R, Gonzalez-Martinez J, Bulacio J, Kubota Y, Mosher J, Burgess RC, et al. Connections of the limbic network: A corticocortical evoked potentials study. *Cortex [Internet].* 2015;62:20–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2014.06.018>
37. Öngür D, Lundy M, Greenhouse I, Shinn AK, Menon V, Cohen BM, et al. Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res - Neuroimaging [Internet].* 2010;183(1):59–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2010.04.008>
38. White T, Gilleen JK, Shergill SS. Dysregulated but not decreased salience network activity in schizophrenia. *Front Hum Neurosci.* 2013;7(FEB):1-12.
39. 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.
40. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Stat Soc Ser B.* 1995;57(1):289–300.
41. Ogle, DH, Wheeler P, Dinno A. FSA: Fisheries Stock Analysis. R package version 0.8.32. 2021. <https://github.com/droglenc/FSA>.
42. Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: Current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol Gen.* 2012;141(1):2–18.
43. Roberts G, Lord A, Frankland A, Wright A, Lau P, Levy F, et al. Archival Report Functional Dysconnection of the Inferior Frontal Gyrus in Young People With Bipolar Disorder or at Genetic High Risk. *Biol Psychiatry [Internet].* 2018;81(8):718–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.08.018>
44. Strakowski SM, DelBello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: A review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry.* 2005;10(1):105–16.
45. Song Y, Shen X, Mu X, Mao N, Wang B. A study on BOLD fMRI of the brain basic activities of MDD and the first-degree relatives. *Int J Psychiatry Clin Pract [Internet].* 2020 Sep;24(3):236-244. Available from: <https://doi.org/10.1080/13651501.2020.1744663>

46. Cattarinussi G, Delvecchio G, Prunas C, Brambilla P, Medea IE, Vito S. Effects of pharmacological treatments on neuroimaging findings in first episode affective psychosis : A review of longitudinal studies. *J Affect Disord* [Internet]. 2020;276(April):1046–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.118>

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de HPTB e HPC.

VARIABLES	HPTBcs (n=27)	HPTBss (n=22)	HPC (n=28)
Sexo masculino (%)	17 (63)	12 (55)	17 (61)
Escolaridad, años, mediana (RIQ)	7 (6-9)	7 (6-10)	8 (6-11)
Edad, años, media (DE)	15 (3)	14 (4)	14(3)
Diestros (%)	24 (88,9)	21 (95,5)	27 (96,4)
Peso, Kg, media (DE)	57 (19)	45 (14)	55 (15)
Talla, Cm, media (DE)	156 (20)	154 (14)	158 (12)
Perímetro cefálico, Cm, media (DE)	55 (1)	54 (2)	56 (2,17)
Tanner I-III (%)	9 (33,2)	10 (45,5)	11 (39,3)
Tanner IV-V (%)	18 (66,6)	12 (54,5)	17 (60,7)
Nivel socioeconómico alto ^a (%)	9 (33,3)	5 (22,7)	8 (28,6)
Nivel de funcionamiento $\leq 70^b$ (%)	22 (81,5)	10 (45,5)	15 (53,6)
Algún Trastorno psiquiátrico (%)	26 (96,3)	15 (68,2)	23 (82,1)
Número total de trastornos psiquiátricos, media (DE)	4 (2,48)	1(1,40)	8 (2,88)
Episodio depresivo mayor (%)	17 (63,0)	0 (0,0)	5 (17,9)
Síntomas depresivos subumbrales (%)	10 (37,0)	0 (0,0)	8 (28,6)
Trastorno Bipolar (TB) (%)	2 (7,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Síntomas subumbrales de TB (%)	6 (22,2)	0 (0,0)	2 (7,1)
Trastorno del espectro bipolar (%)	8 (29,6)	0 (0,0)	2 (7,1)
Trastorno psicótico ^c (%)	2 (7,4)	1 (4,5)	0 (0,0)
Síntomas psicóticos ^d (%)	8 (29,6)	2 (9,1)	5 (17,9)
Trastorno de ansiedad ^e (%)	17 (63,0)	7 (31,8)	12 (42,9)
Trastorno disruptivo ^f (%)	13 (48,1)	5 (22,7)	13 (46,4)
Cigarrillo y alcohol en el pasado ^g (%)	6 (22,2)	2 (9,1)	1 (3,6)
Psicofármacos últimos 6 meses (%)	3 (11,1)	1 (4,5)	4 (14,3)
Psicofármacos a lo largo de la vida (%)	7 (25,9)	2 (9,1)	9 (32,1)

HPTBcs: Hijos de padres con trastorno bipolar con síntomas afectivos, HPTBss: Hijos de padres con trastorno bipolar sin síntomas afectivos, HPC: Hijos de padres control, n: número, %: porcentaje, DE (Desviación estándar), RIQ (Rango Intercuartil), Kg: Kilos, Cm: centímetros,

^aNiveles socioeconómicos 4, 5 y 6

^bDefinido por las escalas CGAS y GAF

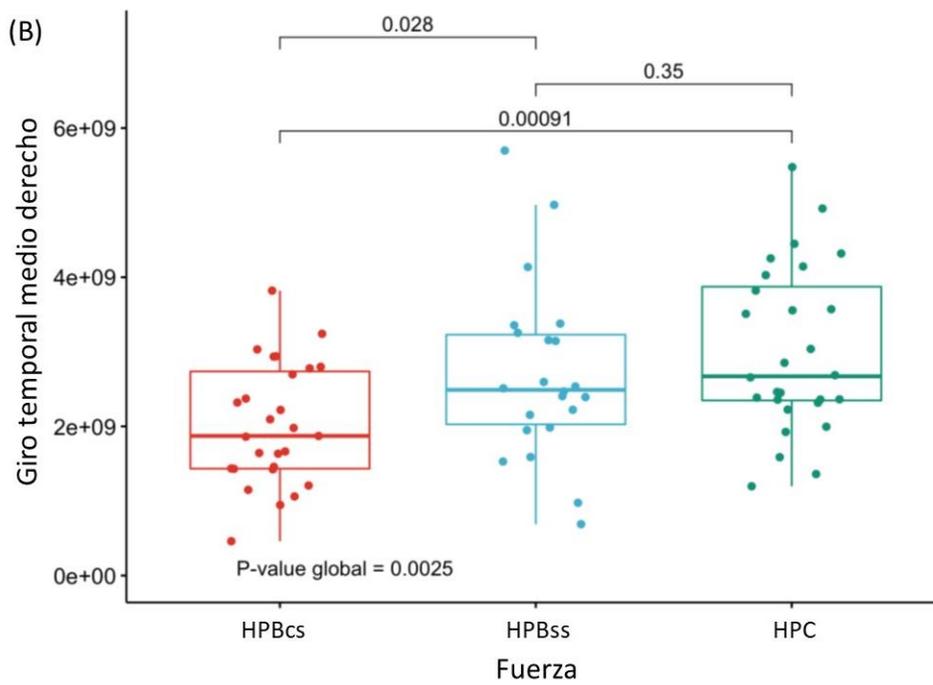
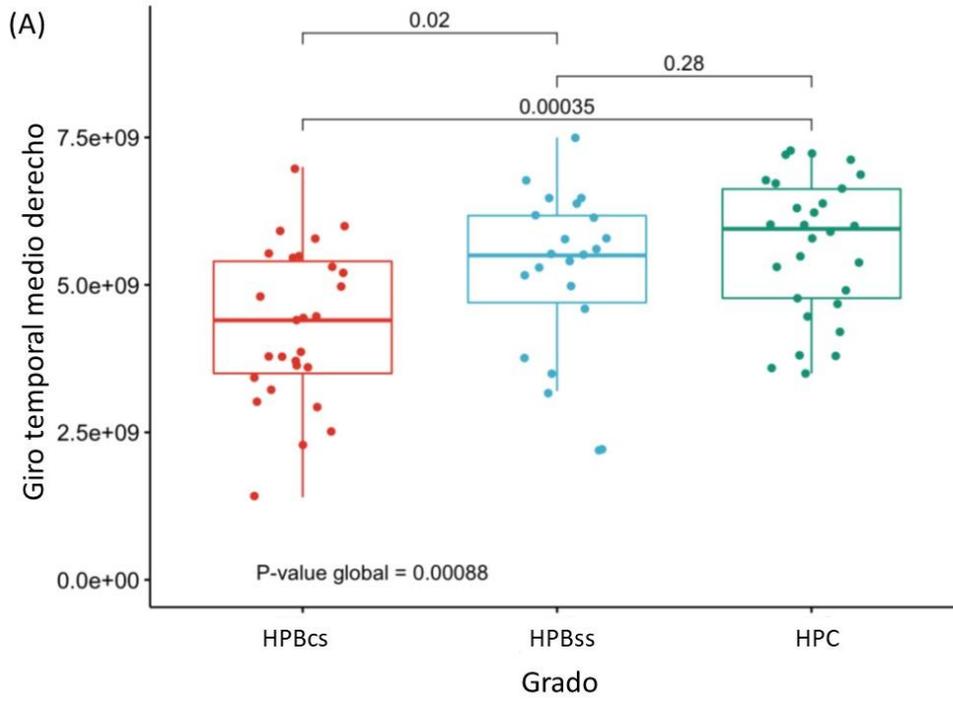
^cCualquier episodio psicótico. Ninguno tenía esquizofrenia.

^dPresencia de alucinaciones

^eAnsiedad de separación, pánico, ansiedad generalizada, ansiedad social.

^fTrastorno por déficit de atención e hiperactividad, Trastorno oposicionista desafiante, trastorno disocial de la conducta.

^gConsumo de cigarrillo o abuso de alcohol en el pasado, abuso de licor en el pasado excepto en los 12 meses previos al estudio.



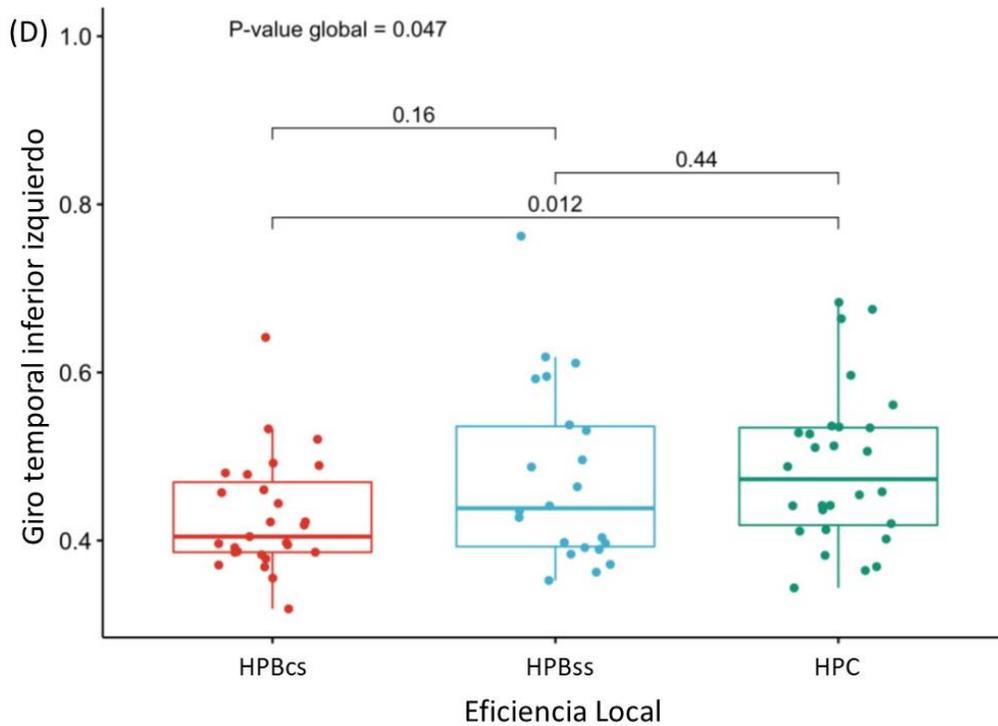
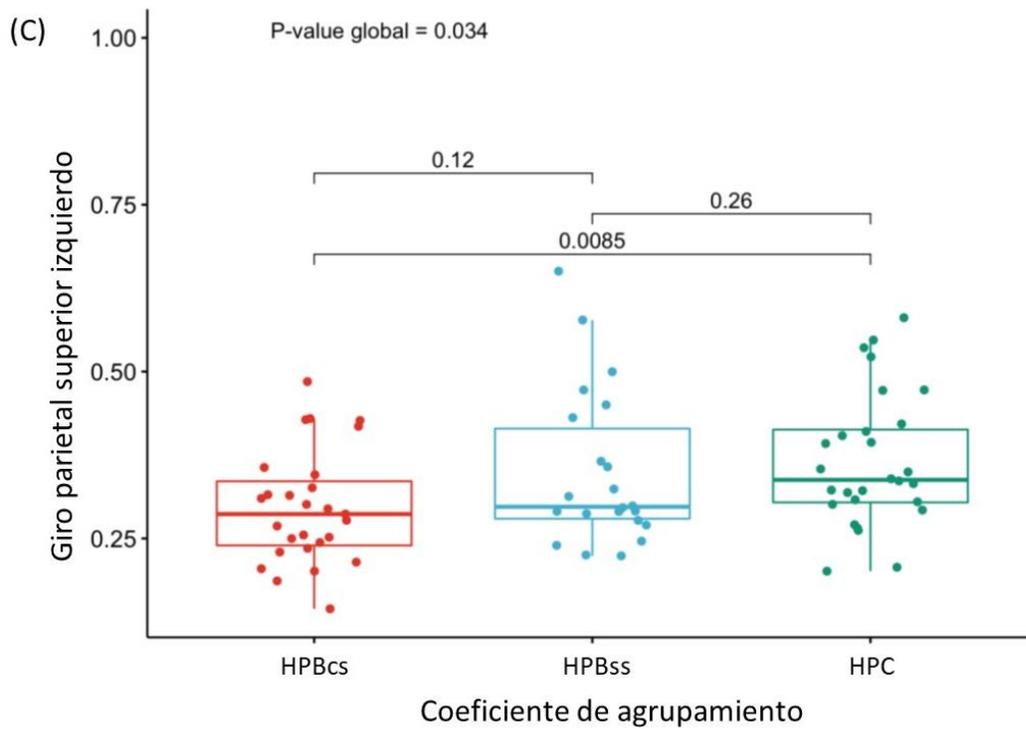


Figura 1. Áreas cerebrales con mayores diferencias entre los hijos de padres con trastorno bipolar con síntomas afectivos (HPBcs), hijos de padres con trastorno bipolar sin síntomas afectivos (HPBss), hijos de padres control (HPC). Se muestran los valores p, sin ajustar, resultantes del análisis ANOVA.

Tabla 2. Diferencias en la medida de grado entre los HPTBcs, HPTBss y HPC.

Área	Valor p	Valor s	Valor p ^a	Valor s ^a
Giro temporal medio derecho	0,001	10,15	0,047	4,40
Giro parietal inferior izquierdo	0,014	6,11	0,377	1,53
Giro temporal inferior derecho	0,021	5,52	0,347	1,53
Giro temporal medio izquierdo	0,026	5,28	0,347	1,53
Parahipocampal izquierda	0,045	4,47	0,373	1,43

HPTBcs: Hijos de padres con trastorno bipolar con síntomas afectivos, HPTBss: Hijos de padres con trastorno bipolar sin síntomas afectivos, HPC: Hijos de padres control, ^aAjuste por el incremento en la tasa de falsos positivos por comparaciones múltiples, Método Benjamini & Hochberg.

Tabla 3. Tamaño del efecto (g de Hedges) entre HPBcs, HPBss y HPC para las diferentes medidas de grafo.

Región	Área	Medida	HPBcs Vs HPBss	HPBcs Vs HPC	HPBss Vs HPC
Temporal	G. medio derecho	Grado	-0,66 IC (-1,24 a -0.08)	-1,08 IC (-1,64 a -0,51)	-0,34 IC (-0,91 a 0,22)
		Fuerza	-0,66 IC (-1,24 a -0.08)	-1,01 IC (-1,57 a -0,45)	-0,28 IC (-0,84 a 0,28)
	G. inferior izquierdo	CoA.	-0,54 IC (-1,11 a 0.04)	-0,75 IC (-1,29 a -0,19)	-0,09 IC (-0,65 a 0,47)
		EfL.	-0,52 IC (-1,09 a 0.05)	-0,71 IC (-1,25 a -0,16)	-0,12 IC (-0,68 a 0,44)
	G. inferior derecho	Grado	0,13 IC (-0,44 a 0.69)	-0,62 IC (-1,16 a -0,07)	-0,70 IC (-1,28 a -0,13)
		Fuerza	-0,21 IC (-0,77 a 0.36)	-0,69 IC (-1,24 a -0,16)	-0,43 IC (-0,99 a 0,14)
Parietal	G. inferior izquierdo	Grado	-0,64 IC (-1,22 a -0.06)	-0,75 IC (-1,31 a -0,21)	-0,13 IC (-0,69 a 0,43)
		Fuerza	-0,61 IC (-1,19 a -0.04)	-0,75 IC (-1,31 a -0,21)	-0,11 IC (-0,67 a 0,45)
	G. superior izquierdo	CoA.	-0,52 IC (-1,09 a 0.06)	-0,74 IC (-1,28 a -0,19)	-0,15 IC (-0,71 a 0,41)
Frontal	Sup. medial izquierdo	CoA.	-0,58 IC (-1,15 a -0.01)	-0,71 IC (-1,26 a -0,16)	-0,08 IC (-0,64 a 0,48)