

## Artículo de revisión

# ¿Es diferente la conectividad estructural en niños y adolescentes familiares de pacientes con trastorno bipolar? Una revisión narrativa según estudios con DTI



Paula Robledo-Rengifo<sup>a</sup>, Juan David Palacio-Ortiz<sup>a,b,\*</sup>, Jenny García-Valencia<sup>c</sup>  
y Cristian Vargas-Upegui<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI), Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>b</sup> Grupo de Trastornos del Ánimo, Hospital San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

<sup>c</sup> Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 26 de junio de 2020

Aceptado el 18 de enero de 2021

On-line el 1 de julio de 2021

#### Palabras clave:

Trastorno bipolar

Imagen por tensor de difusión

Sustancia blanca

Familiares de primer grado

Hijo de padres discapacitados

### RESUMEN

**Introducción:** El trastorno afectivo bipolar (TAB) se ha asociado con una disminución de la integridad de la sustancia blanca. Los estudios con imágenes con tensor de difusión (DTI) han permitido elucidar con una mayor calidad estos cambios. Debido a la gran heredabilidad del TAB, se han realizado estudios en familiares de pacientes con TAB acerca de la integridad de la sustancia blanca, y se ha encontrado que la conectividad estructural también puede estar afectada. Dicha alteración se ha propuesto como un potencial biomarcador de vulnerabilidad a este trastorno. Sin embargo, los estudios en niños y adolescentes son pocos.

**Objetivo:** Revisar la literatura sobre los cambios en la integridad de la sustancia blanca determinados mediante DTI en niños y adolescentes con alto riesgo.

**Resultados:** Se describe la conectividad estructural cerebral en la población pediátrica en estudios que utilizaron DTI. Se describen los cambios en el proceso de mielinización desde su evolución dentro del neurodesarrollo normal hasta los hallazgos en la anisotropía fraccional (AF) en pacientes con TAB y los familiares en alto riesgo.

**Conclusiones:** Los estudios demuestran que tanto pacientes con TAB como sus familiares en riesgo presentan disminución de la AF en regiones cerebrales específicas. Los estudios en niños y adolescentes con riesgo familiar de TAB señalan una AF reducida en tractos axonales implicados en funciones emocionales y cognitivas. La disminución de la AF puede considerarse como un biomarcador de vulnerabilidad al TAB.

© 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Psiquiatría.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: tdahcartagena@gmail.com (J.D. Palacio-Ortiz).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2021.01.004>

0034-7450/© 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Psiquiatría.

## Is Structural Connectivity Different in Child and Adolescent Relatives of Patients with Bipolar Disorder? A Narrative Review According to Studies with DTI

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Bipolar disorder  
Diffusion tensor imaging  
White matter  
First degree relatives  
Child of disabled parents

**Introduction:** Bipolar disorder (BD) has been associated with a decrease in white matter integrity. Diffusion tensor imaging (DTI) studies have enabled these changes to be elucidated with higher quality. Due to BD's high heritability, some studies have been conducted in relatives of BD patients looking at white matter integrity, and have found that structural connectivity may also be affected. This alteration has been proposed as a potential BD biomarker of vulnerability. However, there are few studies in children and adolescents.

**Objective:** To conduct a review of the literature on changes in white matter integrity determined by DTI in high-risk children and adolescents.

**Results:** Brain structural connectivity in the paediatric population is described in studies using DTI. Changes in the myelination process from its evolution within normal neurodevelopment to the findings in fractional anisotropy (FA) in BD patients and their high-risk relatives are also described.

**Conclusions:** Studies show that both BD patients and their at-risk relatives present a decrease in FA in specific brain regions. Studies in children and adolescents with a high risk of BD, indicate a reduced FA in axonal tracts involved in emotional and cognitive functions. Decreased FA can be considered as a vulnerability biomarker for BD.

© 2021 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Colombiana de Psiquiatría.

## Introducción

El trastorno afectivo bipolar (TAB) tiene un impacto negativo en la funcionalidad y la calidad de vida de los individuos que lo padecen; se encuentra entre las 20 causas principales de discapacidad en el mundo y ocupa el duodécimo lugar entre las causas principales de años de vida sana perdidos por discapacidad en la población de América Latina, por encima de la diabetes, la enfermedad cerebrovascular y la infección por el VIH<sup>1</sup>. La edad de inicio de este trastorno es generalmente en la adolescencia o la adultez temprana, entre los 15 y los 24 años<sup>2</sup>. El TAB de inicio más temprano se ha asociado con peor pronóstico, mayor comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos, gran disfuncionalidad y un mayor riesgo de trastornos afectivos en familiares de primer grado<sup>3</sup>.

El gran impacto en la calidad de vida, la carga de los cuidadores de estos pacientes y los altos costos que genera la disfuncionalidad han despertado el interés en la investigación sobre la etiología y la fisiopatología de este trastorno. Entre los factores etiológicos del TAB, se encuentran los genéticos, a los que se ha dado gran relevancia por su heredabilidad (que puede llegar a ser tan alta como del 78%<sup>4</sup>), y los ambientales, que interactúan con los genéticos para dar origen al trastorno<sup>5</sup>. Además de estos factores, estudios recientes han demostrado alteraciones en la conectividad estructural detectados mediante imágenes con tensor de difusión (*diffusion tensor imaging* [DTI]), una técnica de resonancia magnética que permite una mejor definición de la sustancia blanca<sup>6</sup>.

Los estudios con DTI han brindado una información muy amplia acerca de la estructura de la sustancia blanca de los pacientes con TAB; sin embargo, estos hallazgos deben ser interpretados con precaución debido a ciertos factores que

pueden influir en los resultados, como los efectos de la medicación, las diferentes fases clínicas del trastorno y la edad. Lo ideal sería evaluar esta conectividad en población asintomática y sin medicamentos, lo cual no siempre es posible, por lo que se ha considerado estudiarla en los familiares de pacientes, quienes tienen alto riesgo de adquirir el TAB, dada su gran heredabilidad<sup>7</sup>. Teniendo en cuenta que los síntomas aparecen en la adolescencia o la adultez temprana, la población ideal sería la de los niños o adolescentes. Por consiguiente, el objetivo de este artículo es revisar la literatura sobre los cambios en la integridad de la sustancia blanca determinados mediante DTI en niños y adolescentes familiares de pacientes con TAB.

## Métodos

### Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda a través de PubMed de estudios con DTI que incluyeran a niños o adolescentes familiares de individuos con TAB. No se limitó la fecha de los artículos encontrados, y únicamente se incluyeron los publicados en inglés. Se utilizaron las siguientes palabras clave para la búsqueda: "bipolar disorder, diffusion tensor imaging, white matter, first degree relatives, offspring".

### DTI, conceptos básicos

La resonancia magnética funciona mediante la medición de las señales de protones de moléculas de agua que constituyen gran parte del cuerpo humano. En el cerebro, estas moléculas circulan en un espacio restringido por axones y membranas,

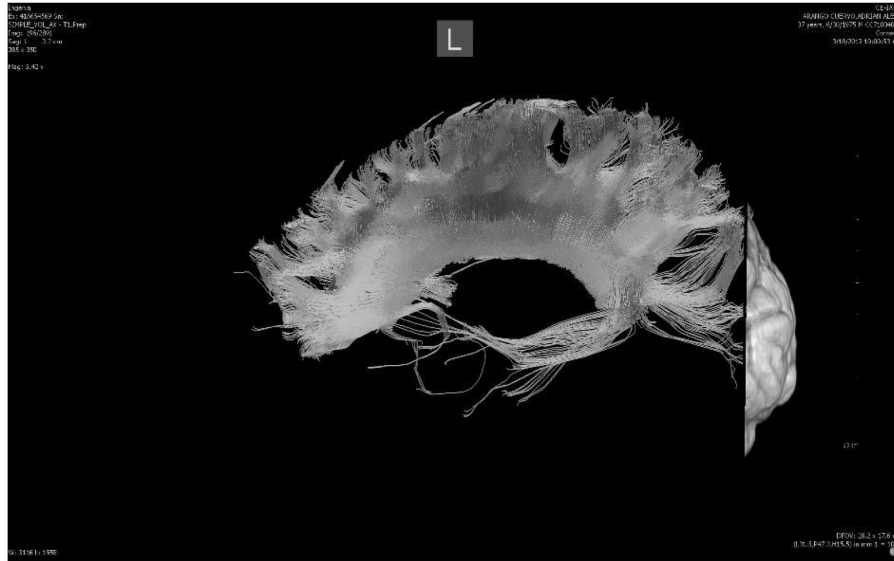


Figura 1 – Tractografía del cuerpo calloso de un paciente con trastorno bipolar (IATM-GIPSI).

que dan lugar a diferentes patrones de difusión. Las imágenes de estos patrones son lo que nos permite tener una visualización de la estructura del tejido cerebral y su organización axonal<sup>8</sup>.

La necesidad de obtener una mejor sensibilidad en las señales de difusión de agua, que permita una mejor definición de la conectividad estructural, es decir, el grupo de conexiones existentes entre las unidades neuronales, ha llevado al surgimiento de nuevas técnicas de imagen por resonancia magnética. Entre estas, surge la DTI. Este método utiliza diferentes mediciones<sup>9</sup>:

- Anisotropía fraccional (AF): determina el grado en que la difusión del agua está restringida a una dirección respecto a las demás. Se puntúa de 0 a 1, siendo 0 una difusión totalmente isotrópica (es decir, homogénea) del agua en todas direcciones y 1, una difusión restringida a una sola dirección. En el cerebro, esta propiedad depende de la integridad de los tractos axonales.
- Difusividad axial (DA): refleja la tasa de movimiento de las moléculas de agua paralelas a la dirección de los axones y se relaciona con el diámetro de las fibras y su organización<sup>10</sup>.
- Difusividad radial (DR): refleja la tasa de movimiento de las moléculas de agua perpendicular a la dirección de los axones. La rotura de las vainas de mielina causa un aumento en la DR<sup>11</sup>.
- Difusividad media (DM): determina la magnitud promedio de la dirección de difusión del agua<sup>9</sup>. La degradación de los axones y la desmielinización alteran la dirección de la difusión del agua y generan finalmente un aumento en los valores de DM<sup>12</sup>.

La DTI utiliza un campo tensorial simétrico para definir el perfil de difusión del agua en el tejido cerebral. Con este campo se mide la extensión de difusión de las moléculas de agua en diferentes direcciones, y mediante tractografía se grafican los tractos de sustancia blanca de manera tridimensional (según

la dirección en que se desplazan las moléculas de agua). Estos tractos se pueden ubicar en 3 ejes diferentes, uno que va en dirección de derecha a izquierda ( $x$ ), otro anteroposterior ( $y$ ) y un eje rostrocaudal ( $z$ ). Según su ubicación, los tractos se grafican de colores diferentes: son rojos los del eje  $x$ , verdes los del  $y$  y azules los del  $z$ <sup>8</sup> (figs. 1 y 2).

La visualización de la sustancia blanca mediante DTI tiene 2 limitaciones principales: la medición del comportamiento de las moléculas de agua, que es una medición indirecta de la neuroanatomía, y la baja resolución de las imágenes. Teniendo en cuenta estas limitaciones, se puede concluir que la resonancia por DTI solo brinda una visión macroscópica de los tractos y una pobre definición de sus límites anatómicos. Si se quisiera una definición más precisa, habría que recurrir a técnicas microscópicas o histológicas. Pero a pesar de estas limitaciones la DTI ha significado un avance en la definición de la sustancia blanca y es una técnica que brinda una información difícil de obtener mediante técnicas histológicas<sup>13</sup>.

#### **Evolución normal de la sustancia blanca en la infancia y adolescencia y correlación con hallazgos en la DTI**

Las etapas tempranas de la vida comprenden grandes transformaciones en el cerebro humano que contribuyen al neurodesarrollo, pero también representan un riesgo de inicio de algunos trastornos mentales<sup>14</sup>. Las esferas psicológicas, físicas y sociales sufren una serie de cambios durante este periodo que parecen estar mediados por variaciones neurobiológicas<sup>15</sup>.

Los diferentes cambios estructurales de la sustancia blanca se caracterizan mejor por DTI. Mediante esta técnica se ha podido conocer la evolución de la sustancia blanca desde el nacimiento hasta la edad adulta<sup>16</sup>.

La infancia es una etapa crucial para el desarrollo del cerebro, especialmente en los primeros 2 años de vida. Durante el primer año, el tamaño del cerebro aumenta en un 101% y en el segundo, un 15%. A este crecimiento inicial contribuye

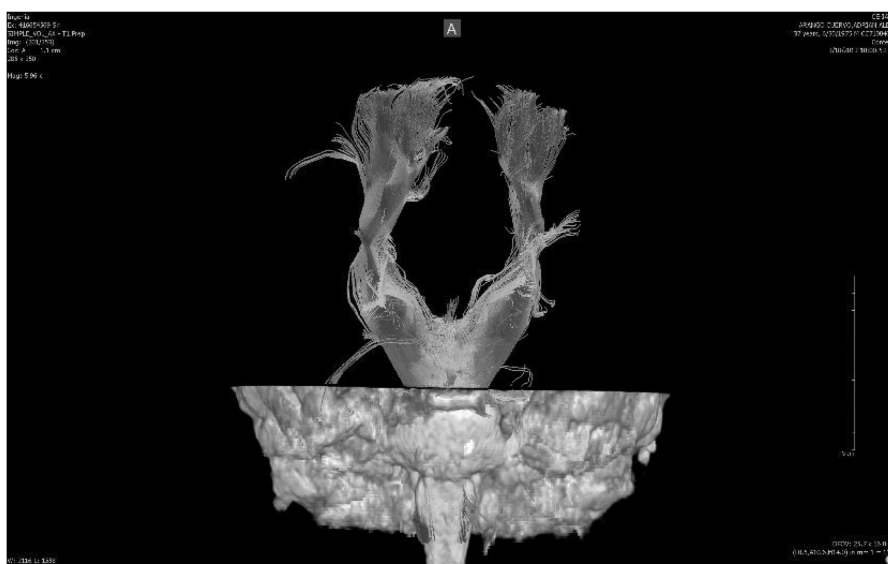


Figura 2 – Tractografía corticoespinal de un paciente con trastorno bipolar (IATM-GIPSI).

principalmente la sustancia gris, mientras que la sustancia blanca aumenta mínimamente en los primeros 2 años y tiene un crecimiento más lento<sup>9</sup>.

Los cambios en el desarrollo de la sustancia blanca con el curso de la vida se han inferido según las mediciones de DTI, principalmente de la AF y la DM. En general, se ha evidenciado un aumento de la AF desde la infancia hasta la adultez, presenta un pico entre los 20 y los 42 años, y luego hace un descenso lento y gradual<sup>10</sup>. La DM tiene una tendencia a disminuir hasta alcanzar los valores más bajos entre los 18 y los 41 años, y luego aumenta en la adultez tardía; las medidas de DR y DA siguen un patrón similar que la DM<sup>10</sup>.

El proceso de mielinización se inicia en el periodo embrionario y se extiende hasta la adultez. Estudios con DTI han identificado 3 etapas en el desarrollo de la sustancia blanca. En la primera se evidencia un aumento de la DR y la DA por la organización progresiva de las fibras nerviosas, además de un aumento en la DA del agua que refleja el incremento de los oligodendrocitos en la etapa de premielinización. En la segunda hay una disminución en la difusividad del agua debido a un aumento en la densidad de la membrana motivada por el crecimiento del citoesqueleto y la proliferación de las células gliales. Finalmente, en la tercera hay un incremento en la AF que se correlaciona con el cubrimiento de las fibras axonales por los oligodendrocitos<sup>9</sup>. Los estudios con DTI han demostrado que este aumento en la AF es mayor en los primeros 24-36 meses de vida, y es más acelerado en las estructuras anteriores que en las posteriores, aunque las primeras se encuentren menos desarrolladas en la etapa neonatal<sup>17</sup>.

La mielinización ocurre primero en las vías más proximales y centrales, las vías sensoriales, el polo occipital y las fibras de proyección<sup>9</sup>. Las primeras estructuras cerebrales en mielinizarse son el puente y los pedúnculos cerebelosos, los cuales se mielinizan durante la gestación. A los 3 meses de edad, se mielinizan la rama posterior de la cápsula interna, el esplenio del cuerpo calloso y la radiación óptica. Posteriormente, a la edad de 6 meses ocurre la mielinización en la rodilla del cuerpo

calloso y la rama anterior de la cápsula interna<sup>9</sup>. El desarrollo en etapas tempranas del cuerpo calloso junto con otras estructuras como el fórnix y el fascículo longitudinal inferior parece explicarse por las funciones básicas que cumplen; el cuerpo calloso está implicado en los procesos de conexión interhemisférica; el fórnix, en la memoria y el fascículo longitudinal inferior, en el procesamiento visual.

El cíngulo, el fascículo uncinado y el longitudinal superior, trectos importantes que conectan las regiones temporales y frontales, tienen un desarrollo lento durante la infancia y la adolescencia<sup>10</sup>. En el cíngulo se han encontrado valores de AF que alcanzan su pico máximo solo después de los 40 años y tienen disminuciones más lentas después de esa edad. Una tendencia similar se ha hallado en el fascículo uncinado y el longitudinal superior<sup>10</sup>. Respecto al tracto corticoespinal, se ha encontrado que su pico máximo de aumento de la AF se da antes del pico de los tractos frontotemporales y se asemeja al patrón que tiene la rama anterior de la cápsula interna<sup>10</sup>.

Durante la adolescencia se han encontrado cambios significativos en las medidas de DTI en el fascículo longitudinal superior, la corona radiada, las fibras talámicas, el fascículo frontooccipital inferior y la cápsula interna<sup>18</sup>. El aumento en la AF en estos tractos puede estar mediado por la disminución en la DR, la cual a su vez refleja un aumento en el calibre axonal y en la mielinización<sup>19</sup>.

El incremento progresivo de los valores de AF durante el desarrollo del cerebro del niño y el adolescente parece estar correlacionado con la formación estructural de los microtúbulos, la organización de los neurofilamentos, el aumento del diámetro de los axones y la arborización de las dendritas. Todos estos procesos conllevan la maduración y organización de la sustancia blanca y, por lo tanto, el desarrollo de capacidades cognitivas y ejecutivas más complejas<sup>17</sup>. Se ha encontrado una correlación entre la memoria de trabajo, el procesamiento visual, el coeficiente intelectual y las habilidades de lectura con el aumento de la AF en las diferentes áreas relacionadas con estas funciones<sup>19</sup>.

Mediante DTI se puede obtener información importante de la microestructura y la evolución de la sustancia blanca. Estos hallazgos deben tomarse en cuenta a la hora de interpretar las imágenes de individuos que se encuentran en etapas de crecimiento y desarrollo cerebral<sup>9</sup>.

### Hallazgos en la DTI de niños y adolescentes con TAB

Un metanálisis<sup>20</sup> encontró una prevalencia de TAB estimada en niños y adolescentes del 1,8% y otro estudio<sup>21</sup>, una prevalencia de todo el espectro bipolar estimada del 2,06%. Algunos estudios señalan que un 66% de los sujetos adultos con TAB tuvieron sus primeros episodios antes de los 18 años<sup>22</sup> (tabla 1).

A continuación se mencionan los principales cambios en la conectividad estructural encontrados mediante DTI en esta población:

- Disminución de la AF en el cuerpo caloso anterior: un estudio realizado en 15 adolescentes con TAB y psicosis demostró una disminución de esta medida respecto a sujetos sanos. A través del cuerpo caloso pasan tractos interhemisféricos prefrontales, los cuales alcanzan la mielinización completa a la edad de 20 años, es decir, la AF disminuida podría corresponder a un retraso en la mielinización respecto a individuos sanos de la misma edad<sup>23</sup>.
- Disminución de la AF en la rodilla del cuerpo caloso y la comisura anterior: Saxena et al.<sup>24</sup> examinaron estas áreas específicas y hallaron una menor AF en 10 adolescentes con TAB respecto a los controles.
- Disminución de la AF en el brazo anterior izquierdo de la cápsula interna: Lu et al.<sup>25</sup> realizaron un estudio en 35 pacientes con primer episodio de TAB que no habían tomado medicación y hallaron valores significativamente menores en pacientes con TAB de inicio temprano que en la población que lo inició en la adultez.
- Disminución de la AF en el cíngulo anterior derecho: Gao et al.<sup>26</sup> detectaron una AF menor en un grupo de 18 adolescentes con episodio de manía respecto al grupo de controles. Los valores de AF en esta área cerebral perteneciente al sistema límbico también se vieron disminuidos en 10 niños con TAB respecto a 8 controles sanos en el estudio de Frazier et al.<sup>27</sup>.
- Disminución de la AF en el hipocampo y el cíngulo: Kafantaris et al.<sup>28</sup> demostraron que 18 adolescentes con TAB tenían una menor AF en esta región implicada en la regulación emocional respecto a los controles. Además hallaron un aumento de la AF en la región izquierda del hipocampo y el cíngulo después de un tratamiento con litio durante 4 semanas, lo que indica que este medicamento puede actuar en las alteraciones de la microestructura de la sustancia blanca e influir así en la regulación emocional.
- Disminución de la AF en la corona radiada anterior: Pavuluri et al.<sup>29</sup> realizaron un estudio con DTI en 13 adolescentes con TAB, 13 con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y 13 controles. En comparación con los controles, encontraron una disminución de la AF tanto en pacientes con TAB como en aquellos con TDAH, lo que

implica una alteración de la mielinización en ambos trastornos.

- Disminución de la AF en el lóbulo orbitofrontal derecho: Kafantaris et al.<sup>30</sup> encontraron que esta región estaba alterada en 26 pacientes con TAB I respecto a 26 controles sanos, y además este hallazgo se correlacionó con una velocidad visuomotora más lenta en el grupo con TAB (fig. 3).

### Hallazgos en la DTI de niños y adolescentes familiares de pacientes con TAB

Actualmente hay pocos estudios con DTI de familiares de pacientes con TAB. En su mayoría se han realizado con adultos y se han demostrado diferencias en las medidas de AF respecto a los pacientes con TAB y a individuos sanos sin predisposición genética (tabla 2). Emsell et al.<sup>31</sup> encontraron disminución de la AF en el fascículo uncinado y longitudinal superior de sujetos con riesgo familiar de TAB, y Chaddock et al.<sup>32</sup>, aunque no encontraron diferencias significativas en AF entre familiares en riesgo y controles, sí hallaron que estos individuos presentan valores intermedios de AF, que se sitúan entre pacientes con TAB y controles, en el cuerpo caloso y el fascículo longitudinal superior izquierdo y derecho.

Algunos estudios sí encontraron alteraciones. En el de Mahapatra et al.<sup>33</sup>, se evidenciaron valores menores de AF en el cuerpo caloso, la parte dorsal e hipocampal del cíngulo derecho y el fascículo uncinado de familiares de pacientes con TAB respecto a individuos sin riesgo familiar del trastorno. Otro estudio<sup>34</sup> realizado en 15 hermanos sanos de pacientes con TAB encontró que tenían alteraciones de la sustancia blanca en la región temporal derecha, que aunque eran significativas en comparación con los controles sanos, no alcanzaban a ser tan grandes como en el grupo de pacientes con TAB y se situaban en un punto intermedio. Por su parte, Linke et al.<sup>35</sup> hallaron una AF disminuida en el brazo anterior derecho de la cápsula interna y en el fascículo uncinado derecho tanto en pacientes con TAB como en familiares de primer grado, mientras que el cuerpo caloso solo estaba afectado en el grupo de pacientes. Este hallazgo podría indicar que la alteración de este último es un marcador más tardío en el curso de la enfermedad.

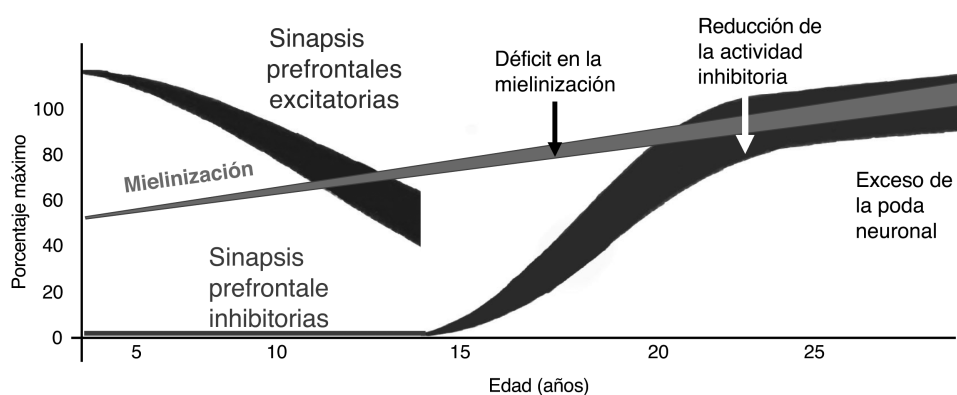
Las alteraciones de la conectividad estructural de los familiares de pacientes con TAB parecen ser diferentes según el tipo que tenga el paciente: TAB I o TAB II. Foley et al.<sup>36</sup> encontraron que los familiares de pacientes con TAB II no tienen diferencias respecto a los controles, mientras que los familiares de pacientes con TAB I sí tienen una disminución de la AF en el fascículo uncinado izquierdo.

Algunos estudios con DTI en pacientes con TAB han encontrado alteraciones de la integridad de la sustancia blanca similares a las de pacientes con esquizofrenia. Al comparar a los familiares de pacientes con esquizofrenia con los de TAB psicótico, encontraron disminución de AF en una distribución similar de regiones respecto a los controles, pero más pronunciada en los familiares de pacientes con esquizofrenia. En este último grupo, el área con mayores diferencias respecto a los controles fue la rodilla del cuerpo caloso, mientras que en los familiares de pacientes con TAB fue la región superior de la corona radiada posterior izquierda. En el grupo de

**Tabla 1 – Estudios con DTI en población pediátrica en riesgo de TAB (hijos y hermanos)**

Autor y año	Muestra	Técnica de análisis de DTI	Hallazgos
Frazier 2007	10 niños con TAB 8 controles sanos 7 familiares de primer grado de sujetos con TAB. (4-16 años)	ROI	Disminución de la AF en el fascículo longitudinal superior tanto en niños con TAB como en familiares en riesgo de TAB comparados con controles sanos
Versace 2010	20 HPTB frente a 20 HPC (11-20 años)	TBSS	Disminución con la edad de la AF en el cuerpo caloso izquierdo y ausencia de cambios en la AF del fascículo longitudinal inferior derecho en comparación con el aumento lineal en HPC
Roybal 2015	25 HPTB frente a 16 HPC (10-18 años)	TBSS	Aumento de AF y DA y disminución de DR en HPB comparados con HPC en el fascículo uncinado bilateral, el cíngulo, los fascículos frontooccipital superior, longitudinal superior e inferior y cuerpo caloso
Linke 2019	36 familiares de primer grado de sujetos con TAB, 36 jóvenes con TAB y 36 controles sanos (8-21 años)	TBSS	Reducción de la AF en el tracto corticoespinal bilateral y el cuerpo del cuerpo caloso en pacientes con TAB y familiares de primer grado en comparación con controles sanos y sin antecedente familiar
Ganzola 2018	106 familiares de primer grado (78 asintomáticos y 28 con trastorno depresivo) 61 controles (16-25 años)	TBSS	Familiares de primer grado mostraron reducción generalizada de AF respecto a los controles No se hallaron diferencias entre los subgrupos con y sin depresión
Roberts 2016	63 sujetos con TAB 150 hermanos de sujetos con TAB o HPB y 111 controles (12-30 años)	ROI	Menor AF en el cuerpo caloso de los sujetos con TAB y el subgrupo con alto riesgo familiar de TAB y episodios depresivos recurrentes
Ganzola 2017	69 familiares de primer grado de sujetos con TAB y 43 controles (16-28 años)	TBSS	Trayectorias similares de reducción en el tiempo de la AF en ambos grupos. AF basal reducida en la cohorte con alto riesgo comparada con la de controles
Sprooten 2011	117 familiares sanos de pacientes con TAB y 79 controles (16-25 años)	TBSS	Los jóvenes sanos con riesgo de TAB presentaron disminución de la AF en un amplio grupo de regiones, incluidos el cuerpo caloso, la cápsula interna y externa, los fascículos longitudinal superior e inferior, frontooccipital y uncinado y el tracto corticoespinal

AF: anisotropía funcional; DA: difusividad axial; DR: difusividad radial; DTI: imagen por tensor de difusión; HPC: hijo de padre control; HPTB: hijo de padre con trastorno bipolar; ROI: regiones cerebrales de interés; TAB: trastorno afectivo bipolar; TBSS: estadística espacial basada en el tracto.

**Figura 3 – Disminución de la anisotropía fraccional en diferentes áreas cerebrales.**

pacientes y familiares con TAB, las diferencias fueron notorias en sujetos jóvenes, pero no se encontraron en sujetos mayores. Esto último puede indicar que las disminuciones de la AF pueden ocurrir en etapas tempranas de la enfermedad sin que progresen posteriormente durante el curso del trastorno<sup>37</sup>.

De los familiares de primer grado, los niños y adolescentes hijos de pacientes con TAB (HPTB) conforman un grupo vulnerable que puede incluso tener síntomas subsindrómicos de manía y otros trastornos psiquiátricos precoces<sup>38</sup>. La presencia de psicopatología en esta población parece estar

**Tabla 2 – Estudios con DTI de familiares de individuos con TAB**

Autor y año	Muestra y técnica	Técnica de análisis de DTI	Hallazgos
Chaddock 2009	19 pacientes con TAB I, 21 familiares sanos de primer grado de estos sujetos y 18 controles (mayores de 20 años)	Análisis por vóxel	Sin diferencias significativas en AF entre familiares en riesgo y controles, pero se hallaron valores intermedios de AF en cuerpo caloso y fascículo longitudinal superior izquierdo y derecho, que se sitúan entre los pacientes con TAB y los controles
Emsell 2014	19 pacientes con TAB, 21 familiares en primer grado de estos sujetos y 18 controles sanos (mayores de 20 años)	ROI	Alteraciones microestructurales de la sustancia blanca en vías límbicas, temporales y del cuerpo caloso en pacientes con TAB I y cambios en la difusión en fascículos uncinado y longitudinal superior de sujetos en riesgo
Mahapatra 2017	16 pacientes con TAB I eutímicos, 15 familiares de primer grado y 15 controles sanos (media de edad, 30 años)	ROI	Valores de AF en el cuerpo caloso, la parte dorsal e hipocampal del cíngulo derecho y el fascículo uncinado menores en familiares de pacientes con TAB que en individuos sin riesgo familiar del trastorno
Mahon 2013	26 pacientes TAB, 15 hermanos sanos de pacientes con TAB y 27 voluntarios sanos (media de edad, 40 años)	TBSS	Los hermanos de pacientes con TAB presentaron valores intermedios de AF en región temporal derecha y significativamente diferentes de los de los voluntarios sanos y los pacientes con TAB
Foley 2018	40 controles sanos, 32 pacientes con TAB I, 34 pacientes con TAB II, 17 hermanos de pacientes con TAB I y 14 hermanos de pacientes con TAB II	ROI	Se evidenció que los familiares de pacientes con TAB II no tienen diferencias respecto a los controles, mientras que los familiares de pacientes con TAB I tienen una disminución de la AF en el fascículo uncinado izquierdo
Linke 2013	22 familiares de primer grado de pacientes con TAB I y 22 personas sin antecedentes de enfermedad mental (18-65 años)	TBSS	Se evidenció reducción de AF en el brazo anterior derecho de la cápsula interna y el fascículo uncinado en familiares sanos de pacientes con TAB
Skudlarski 2013	104 controles sanos, 109 pacientes con esquizofrenia y 95 de sus familiares, 63 con TAB y 64 de sus familiares, 35 con trastorno esquizoafectivo y 43 de sus familiares (media de edad, 40 años)	Análisis por vóxel y ROI	Disminución de AF en una distribución similar de regiones en los familiares y los controles, pero más pronunciada en los familiares de pacientes con esquizofrenia. En los familiares de pacientes con TAB, la corona radiada fue el área más afectada
Sprooten 2011	117 familiares sanos de pacientes con TAB y 79 controles (16-25 años)	TBSS	Los jóvenes sanos con riesgo de TAB presentaron disminución de la AF en un amplio grupo de regiones, incluidos el cuerpo caloso, las cápsulas interna y externa, los fascículos longitudinal superior e inferior, frontooccipital y uncinado y el tracto corticoespinal

AF: anisotropía funcional; DTI: imagen por tensor de difusión; ROI: regiones cerebrales de interés; TAB: trastorno afectivo bipolar; TBSS: estadística espacial basada en el tracto.

relacionada con hallazgos diferentes que en los hijos de padres de control (HPC).

Un estudio realizado en 20 HPTB asintomáticos encontró una disminución con la edad de los valores de AF en el cuerpo caloso izquierdo y ausencia de cambios en la AF del fascículo longitudinal inferior derecho en comparación con el aumento lineal de la AF que presentan los HPC en estas 2 áreas<sup>39</sup>. Otro estudio<sup>40</sup>, que amplió su muestra a individuos con un familiar de primer grado o con 2 de segundo grado, evidenció que los jóvenes sanos con riesgo de TAB presentaban disminución de la AF en un amplio grupo de regiones, como el cuerpo caloso, la cápsula interna y externa, los fascículos

longitudinal superior e inferior, frontooccipital y uncinado y el tracto corticoespinal.

Las investigaciones realizadas en HPTB con síntomas psiquiátricos han mostrado hallazgos contradictorios. Un estudio realizado en 25 HPTB jóvenes con disregulación emocional asociada encontró que estos pacientes presentaban una AF mayor en el cuerpo caloso, el cíngulo, los fascículos longitudinal superior e inferior, frontooccipital superior y uncinado<sup>41</sup>. Por su parte, Frazier et al.<sup>27</sup> evidenciaron una disminución de la AF en el fascículo longitudinal superior tanto en HPTB niños con TDAH, trastornos de la conducta y trastornos de ansiedad como en HPTB niños con diagnóstico de TAB. Sin embargo, los

valores de AF fueron mucho menores en el segundo grupo, principalmente en el giro cingulado y paracingulado, lo que podría indicar que estas áreas están más implicadas en el estado de enfermedad que en el de riesgo. Finalmente, un estudio<sup>42</sup> realizado en 108 jóvenes de 8-21 años encontró una reducción de la AF en el tracto corticoespinal bilateral y el cuerpo del cuerpo calloso en pacientes con TAB y familiares de primer grado, en comparación con los participantes sanos sin antecedentes familiares de TAB. No obstante, en el grupo de familiares las alteraciones del tracto corticoespinal fueron mayores en los individuos con diagnóstico de TDAH, lo que indica que este hallazgo es poco específico del TAB.

Dos estudios en familiares jóvenes de pacientes con TAB buscaron asociación de los episodios depresivos con los hallazgos en imágenes. En el estudio longitudinal de Ganzola et al.<sup>43</sup> no se hallaron diferencias entre los subgrupos de individuos con alto riesgo que sufrían depresión respecto a los que no. Por su parte, Roberts et al.<sup>44</sup> encontraron que el subgrupo de participantes con alto riesgo familiar de TAB y episodios depresivos recurrentes tenía una menor AF en el cuerpo calloso que los que no tenían estos episodios.

Para terminar, un estudio longitudinal en individuos jóvenes con riesgo familiar de TAB frente a un grupo control encontró que la trayectoria de reducción de la AF eran similares en ambos grupos, pero también una AF basal reducida en los sujetos de interés frente a los controles. Esto puede indicar que las alteraciones en la conectividad estructural no surgen cercanas al inicio de la enfermedad, sino mucho antes, desde el nacimiento o desde la infancia temprana<sup>45</sup>.

## Discusión

Los cambios en la integridad de la sustancia blanca determinados mediante DTI en niños y adolescentes familiares de pacientes con TAB son poco concordantes entre estudios y la literatura es escasa. No obstante, la mayoría de los estudios muestran que los jóvenes sanos con riesgo familiar de TAB presentan diferencias respecto a los que no tienen esta predisposición genética.

Los estudios demuestran que tanto los pacientes con TAB como los familiares en riesgo presentan disminución de la AF en regiones cerebrales específicas. La mayoría de estas alteraciones son compartidas por ambos grupos en el cuerpo calloso<sup>24,33</sup>, el cíngulo<sup>27</sup>, los fascículos longitudinales superiores<sup>27</sup> e inferiores, frontooccipital y uncinado<sup>33,39</sup>. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que, en comparación con los controles, la AF es mucho menor en los pacientes con TAB y, por su parte, la AF de los familiares se sitúa en un punto intermedio entre esos 2 grupos<sup>27,34</sup>. Esto puede indicar que estas alteraciones en AF son marcadores de vulnerabilidad.

La disminución de la AF en regiones como la cápsula interna<sup>25</sup>, el giro cingulado y paracingulado<sup>40</sup>, la corona radiada<sup>46</sup> y el lóbulo orbitofrontal derecho<sup>30</sup> solo se ha descrito en estudios de pacientes con TAB y no en los HPTB, lo que podría plantear que estos tractos tienen una asociación más directa con el estado de enfermedad o los factores ambientales que influyen en su evolución.

Los estudios presentan heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, pacientes y familiares, lo que hace difícil interpretar los hallazgos y formular conclusiones acerca de los cambios en la estructura de la sustancia blanca. Algunos estudios incluyen a familiares con trastornos de personalidad, TDAH o trastornos de ansiedad, hecho que limita establecer si las alteraciones en la AF corresponden a marcadores específicos de vulnerabilidad al TAB o si se explican por los otros trastornos. Además, la administración de medicamentos para el TAB podría generar cambios en la sustancia blanca, como es el caso del litio, el cual parece tener un efecto en la integridad axonal que contrarresta las alteraciones de la conectividad estructural en estos pacientes<sup>47</sup>. Las diferentes técnicas en el procesamiento de las imágenes también pueden influir en la poca concordancia de los hallazgos. Finalmente, la variedad en la edad de los familiares incluidos en los estudios dificulta el planteamiento de hipótesis, teniendo en cuenta que las medidas de DTI presentan una evolución constante desde el nacimiento hasta la adultez tardía<sup>10</sup>.

## Conclusiones

A pesar de las limitaciones mencionadas, los hallazgos en los estudios de una AF reducida en diferentes tractos axonales implicados en funciones emocionales y cognitivas en niños y adolescentes con riesgo familiar de TAB pueden ser un buen punto de partida para una mejor comprensión de las bases fisiopatológicas y el conocimiento de nuevos biomarcadores de vulnerabilidad al TAB.

## Financiación

This project was funded by Colciencias No 111577757629. "Características clínicas, marcadores genéticos, y factores de adversidad psicosocial que predicen Trastorno por Déficit de atención con Hiperactividad (TDAH) en hermanos de alto riesgo", and also by CODI 2017-16250. "Factores de adversidad psicosocial, genética y clínica asociada al TDAH en hermanos en alto riesgo". Co-funded by the University of Antioquia and the CES University.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Emsell L, Chaddock C, Forde N, Van Hecke W, Barker GJ, Leemans A, Sunaert S, Walshe M, Bramon E, Cannon F R.M., C.M. White matter microstructural abnormalities in families multiply affected with bipolar I disorder: a diffusion tensor tractography study. *Psychol Med.* 2014;44:2139-50.
2. Chaddock C, Barker GJ, Marshall N, Schulze K, Hall MH, Fern A, et al. White matter microstructural impairments and genetic liability to familial bipolar I disorder. *Br J Psychiatry.* 2009;194:527-34.
3. Organización Panamericana de la Salud. Epidemiología de los trastornos mentales en América Latina y el Caribe.



- Epidemiología de los trastornos mentales en América Latina y el Caribe. 2009. 343 p.
4. Kroon JS, Wohlfarth TD, Dieleman J, Sutherland AL, Storum JG, Denys D, et al. Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: A population-based cohort study. *Bipolar Disord.* 2013;15:306-13, doi: 10.1111/bdi.12058. Epub 2013 Mar 27.
  5. Connor DF, Ford JD, Pearson GS, Scranton VL, Dusad A. Early-Onset Bipolar Disorder: Characteristics and Outcomes in the Clinic. *J Child. Adolesc Psychopharmacol.* 2017;27:875-83, doi: 10.1089/cap.2017.0058. Epub 2017 Aug.
  6. Goodwin FK. JKR. Manic-Depressive Illness. *Bipolar Disorders and Recurrent Depression.* Second. Goodwin FK. JKR, editor. Cambridge: Oxford University Press; 2007.
  7. Marangoni C, Faedda GL, Baldessarini RJ. Clinical and Environmental Risk Factors for Bipolar Disorder. *Harv Rev Psychiatry.* 2018;26:1-7.
  8. Barysheva M, Jahanshad N, Foland-Ross L, Altshuler LL, Thompson PM. White matter microstructural abnormalities in bipolar disorder: A whole brain diffusion tensor imaging study. *NeuroImage Clin.* 2013;2:558-68.
  9. Nery F, Norris M, Eliassen J, Weber W, Blom T, Barzman D, et al. White matter volumes in youth offspring of bipolar parents. *J Affect Disord.* 2017;209:246-53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.11.023>. Epub 2016.
  10. Carlos R, Juan Pablo G, Juan M, Alejandro T. Imágenes con tensor de difusión en resonancia magnética. *Rev Argentina Neurocienc.* 2007;21:49-52.
  11. Qiu A, Mori S, Miller MI. Diffusion Tensor Imaging for Understanding Brain Development in Early Life. *Annu Rev Psychol.* 2016;3:85853-76, doi: 10.1146/annurev-psych-010814-5340.
  12. Lebel C, Gee M, Camicioli R, Wielar W, Martin W, Beaulieu C. NeuroImage Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *Neuroimage.* 2012;60:340-52.
  13. Lagopoulos J, Hermens DF, Hatton SN, Tobias-Webb J, Griffiths K, Naismith SL, et al. Microstructural White Matter Changes in the Corpus Callosum of Young People with Bipolar Disorder: A Diffusion Tensor Imaging Study. *PLoS One.* 2013;8:1-7.
  14. Ji A, Godwin D, Rutlin J, Kandala S, Shimony JS, Mamah D. Tract-based analysis of white matter integrity in psychotic and nonpsychotic bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2017; 209(November 2016):124-34.
  15. Faria AV, Oishi K, Mori S. Study of white matter anatomy and 3D tract reconstruction by diffusion tensor imaging. *Int J Imaging Syst Technol.* 2010;20:51-6.
  16. Whitford TJ, Rennie CJ, Grieve SM, Clark CR, Gordon E, Williams LM. Brain maturation in adolescence: Concurrent changes in neuroanatomy and neurophysiology. *Hum Brain Mapp.* 2007;28:228-37, doi: 10.1002/hbm.20273.
  17. Casey B, Jones R, Hare T. The adolescent brain. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;6:2166-71.
  18. Bennet I, Rypma B. Advances in Functional Neuroanatomy- A Review of Combined DTI and fMRI Studies in Healthy Younger and Older Adults. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37:1201-10, doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.04.008. Epu.
  19. Cancelliere A, Mangano FT, Air EL, Jones BV, Altaye M, Rajagopal A, et al. DTI values in key white matter tracts from infancy through adolescence. *Am J Neuroradiol.* 2013;34:1443-9.
  20. Bava S, Thayer R, Jacobus J, Ward M, Jernigan TL, Tapert SF. Longitudinal Characterization of White Matter Maturation During Adolescence. 2011:38-46.
  21. Schmithorst VJ, Yuan W. White matter development during adolescence as shown by diffusion MRI. *Brain Cogn.* 2010;72:16-25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandc.2009.06.005>.
  22. Van Meter A, Moreira A, Youngstrom E. Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2011;72:1250-6. Epub 2011/06/16.
  23. Goldstein BI, Birmaher B, Carlson GA, DelBello MP, Findling RL, Fristad M, et al. The International Society for Bipolar Disorders Task Force report on pediatric bipolar disorder: Knowledge to date and directions for future research. *Bipolar Disord.* 2017:524-43.
  24. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP, et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: Data from the first 1000 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry.* 2004 May;55:875-81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.01.022>.
  25. James A, Hough M, James S, Burge L, Winmill L, Nijhawan S, et al. Structural brain and neuropsychometric changes associated with pediatric bipolar disorder with psychosis. *Bipolar Disord.* 2011;13:16-27, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00891.x>.
  26. Tamm L, Walley A, Simmons A, Rollins N, Chia J, Soares JC. A Preliminary Investigation of Corpus Callosum and Anterior Commissure Aberrations in Aggressive. *J Child. Adolesc Psychopharmacol.* 2012;22:112-9.
  27. Lu L, Zhou X, Fitzgerald J, Keedy S, Reilly J, Passarotti A, et al. Microstructural abnormalities of white matter differentiate pediatric and adult-onset bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2012;14:597-606, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01045>.
  28. Gao W, Jiao Q, Qi R, Zhong Y, Lu D, Xiao Q, et al. Combined analyses of gray matter voxel-based morphometry and white matter tract-based spatial statistics in pediatric bipolar mania. *J Affect Disord.* 2013; 150(1):70-76. doi: 10.1016/j.jad.2013.02.021. Epub 2013 M.
  29. Frazier JA, Breeze JL, Papadimitriou G, Kennedy DN, Hodge SM, Moore CM, et al. White matter abnormalities in children with and at risk for bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2007;9:799-809, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00482.x>.
  30. Kafantaris V, Spritzer L, Doshi V, Saito E, Szeszko PR. Changes in white matter microstructure predict lithium response in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2017;19:587-94.
  31. Pavuluri MN, Yang S, Kamineni K, Passarotti AM, Srinivasan G, Harral EM, et al. Diffusion Tensor Imaging Study of White Matter Fiber Tracts in Pediatric Bipolar Disorder and Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder. 2009.
  32. Kafantaris V, Kingsley P, Ardekani B, Saito E, Lencz T, Lim K, et al. Lower orbital frontal white matter integrity in adolescents with bipolar I disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009;48:79-86.
  33. Mahapatra A, Khandelwal SK, Sharan P, Garg A, Mishra NK. A diffusion tensor imaging tractography study in bipolar disorder patients compared to first degree relatives and healthy controls. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2017;71:706-15.
  34. Mahon K, Burdick KE, Ikuta T, Braga RJ, Gruner P, Malhotra AK, et al. Abnormal temporal lobe white matter as a biomarker for genetic risk of bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2013;73:177-82.
  35. Linke J, King AV, Poupon C, Hennerici MG, Gass A, Wessa M. Impaired anatomical connectivity and related executive functions: Differentiating vulnerability and disease marker in bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2013;74:908-16.
  36. Foley SF, Bracher-Smith M, Tansey KE, Harrison JR, Parker GD, Caseras X. Fractional anisotropy of the uncinate fasciculus and cingulum in bipolar disorder type I, type II, unaffected siblings and healthy controls. *Br J Psychiatry.* 2018;213: 548-54.

37. Skudlarski P, Schretlen DJ, Thaker GK, Stevens MC, Keshavan MS, Sweeney JA, et al. Diffusion tensor imaging white matter endophenotypes in patients with schizophrenia or psychotic bipolar disorder and their relatives. *Am J Psychiatry*. 2013;170:886-98.
38. Palacio JD, Zapata-barco AM, Aguirre-acevedo DC, Tamayo AL, Lopera-vásquez JP, López MC, et al. Hijos de pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I de una población paisa: perfil psicopatológico y neuropsicológico. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2011;40:90-107.
39. Versace A, Ladouceur C, Romero S, Birmaher B, Axelson DA, Kupfer DJ, et al. Altered development of white matter in youth at high familial risk for bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49:1249-59, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2010.09.007>, 1259.e1.
40. Sprooten E, Sussmann JE, Clugston A, Peel A, McKirdy J, Moorhead TWJ, et al. White matter integrity in individuals at high genetic risk of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2011;70:350-6.
41. Roybal DJ, Barnea-Goraly N, Kelley R, Bararpour L, Howe ME, Reiss AL, et al. Widespread white matter tract aberrations in youth with familial risk for bipolar disorder. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 2015;232:184-92.
42. Linke JO, Stavish C, Adleman NE, Sarlls J, Towbin KE, Leibenluft E, et al. White matter microstructure in youth with and at risk for bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2019; 1-11.
43. Ganzola R, Mcintosh AM, Nickson T, Sprooten E, Bastin ME, Giles S, et al. Diffusion tensor imaging correlates of early markers of depression in youth at high-familial risk for bipolar disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2018;59:917-27, doi: 10.1111/jcpp.12879. Epub 2018 Feb 28.
44. Roberts G, Wen W, Frankland A, Perich T, Holmes-Preston E, Levy F, et al. Interhemispheric white matter integrity in young people with bipolar disorder and at high genetic risk. *Psychol Med*. 2016;46:2385-96.
45. Ganzola R, Nickson T, Bastin ME, Giles S, Macdonald A, Sussmann J, et al. Longitudinal differences in white matter integrity in youth at high familial risk for bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2017;19:158-67.
46. Pavuluri MN, Yang S, Kaminen K, Passarotti AM, Srinivasan G, Harral EM, et al. Diffusion Tensor Imaging Study of White Matter Fiber Tracts in Pediatric Bipolar Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 2009;65:586-93.
47. Benedetti F, Bollettini I, Barberi I, Radaelli D, Poletti S, Locatelli C, et al. Lithium and GSK3- $\beta$  promoter gene variants influence white matter microstructure in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:313-27.