

Alteración de la red de saliencia en el trastorno por estrés postraumático. Una revisión sistemática

Paola Solano Durán

Instituto Tecnológico de Costa Rica, Oficina de Equidad de Género

Resumen

La Red de Saliencia (SN) es una de las tres redes neuronales a gran escala en el cerebro vinculadas a la atención y otros procesos cognitivos. Su función es determinar la importancia de estímulos internos y externos (salientes) relacionados al contexto individual, orientando a un individuo hacia la actividad interna o al medio ambiente según la tarea propuesta, mediando así la interocepción, el procesamiento cognitivo y emocional. Los objetivos de la presente revisión sistemática fueron analizar la alteración de la SN en el Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT) y explorar la interacción de la SN con otras redes en el TEPT. Se seleccionaron 15 estudios de un total de 147 encontrados en las bases de datos Scopus, PubMed, EBSCO (Psychology and Behavioral Sciences Collection, PsycINFO, PsycARTICLES y SocINDEX). De acuerdo con dichos estudios, la alteración de la SN en el TEPT puede ser por hiperactividad e hipoactividad, cada una con una expresión de síntomas diferentes. Se reportaron alteraciones en la atención como hipervigilancia, hiperexcitabilidad, falta de control, atención espacial alterada e impedimento en la desvinculación y la orientación, entre otros. La interacción atípica más señalada entre redes fue entre la SN y la DMN, caracterizada por tener mayor conectividad, sincronización, ser excesiva y con un déficit en la regulación, aunque el CEN también se ve afectado en el trastorno. La ínsula y la corteza cingulada fueron las estructuras más reportadas con alteración en su funcionamiento.

Palabras clave:

Red Saliente, Redes Intrínsecas, Trastorno por Estrés Postraumático

Abstract

The Salience Network (SN) is one of three large-scale neural networks in the brain linked to attention and other cognitive processes. Its function is to determine the importance of internal and external (outgoing) stimuli related to the individual context, directing an individual towards internal activity or the environment according to the proposed task, thus mediating interception, cognitive and emotional

Correspondencia:

Paola Solano Durán
e-mail: psolano@itcr.ac.cr
Instituto Tecnológico de Costa Rica,
Oficina de Equidad de Género

processing. The objectives of the present systematic review were to analyze the alteration of the SN in Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) and to explore the interaction of the SN with other networks in PTSD. Fifteen studies were selected from a total of 147 found in the databases Scopus, PubMed, EBSCO (Psychology and Behavioral Sciences Collection, PsycINFO, PsycARTICLES and SocINDEX). According to these studies, the alteration of the SN in PTSD may be due to hyperactivity and hypoactivity, each of them with a different expression of symptoms. Attention alterations such as hypervigilance, hyperexcitability, lack of control, altered spatial attention and impairment in dissociation and orientation were reported. The most reported atypical interaction between networks was between the SN and the DMN, characterized by greater connectivity, synchronicity, over-regulation and deficit in regulation, although the CEN is also affected in the disorder. The insula and cingulate cortex were the most altered structures.

Keywords:

Saliency Network, Intrinsic Networks, Post Traumatic Stress Disorder

Introducción

Una de las múltiples funciones del sistema nervioso es determinar lo que es o no crítico para dirigir la atención o ser ignorado. Este mecanismo nos ayuda a reconocer la presencia de un estímulo entre todos los demás, a dirigir la mirada exclusivamente hacia él, mientras neutraliza y/o anula lo demás. El contexto y la experiencia previa, también contribuyen a la percepción de lo que es o no importante para dirigir la atención (1). De manera que, los objetos, ideas o eventos que son importantes o notables tienen un estatus privilegiado porque atraen la atención y pueden ocupar una cantidad desproporcionada de espacio en nuestra mente. El término saliencia se ha utilizado en múltiples dominios de la psicología y la neurociencia para transmitir este concepto de importancia y notoriedad.

La Red de Saliencia o “Saliency Network” (SN) fue propuesta por Seeley et al. (2) frontoinsular para un conjunto de regiones cerebrales cuyos núcleos corticales son la corteza cingulada anterior (CCA) y la corteza insular anterior ventral (fronto insular), la cual representa al sistema homeostático, siendo concebida la fronto-ínsula como un centro cortical aferente que percibe la retroalimentación víscero-autonómica, mientras que la CCA como centro eferente responsable de generar respuestas viscerales, autonómicas, conductuales

y cognitivas relevantes. A través de las interacciones entre sí, estas regiones formarían una especie de bucle de procesamiento de información para representar y responder a los estímulos internos o externos homeostáticamente.

Es una de las tres redes neuronales a gran escala en el cerebro vinculadas a la atención y otros procesos cognitivos, y parte de su trabajo es comprometer a la Red de Control Ejecutivo (CEN) para que pueda mantener las tareas más relevantes, mientras permanecen los estímulos salientes, así como seleccionar los comportamientos apropiados en línea con las metas actuales. Es, también, responsable de la transición entre la Red de Activación por Defecto (DMN o *default mode network* en inglés) y la CEN (3).

La SN incluye núcleos en la amígdala, el hipotálamo, el estriado ventral, el tálamo, la corteza prefrontal dorsolateral y parietal posterior, así como núcleos específicos del tronco encefálico, y se coactiva en respuesta a diversas tareas y condiciones experimentales, sugiriendo una función general de dominio (2,3) frontoinsular. Determina la importancia de estímulos internos y externos (salientes) relacionados al contexto individual, orientando a un individuo hacia la actividad interna / externa, es decir, media la interocepción, el procesamiento cognitivo y emocional (3,4).

No obstante, la función general de dominio puede verse alterada de alguna manera y producir diversas manifestaciones clínicas, las cuales pueden depender de lo micro anatómico (tipos de neuronas y elementos de circuitos); detalles fisiológicos (canales afectados o neurotransmisores moduladores); o de otras áreas del cerebro (2) frontoinsular.

Uno de los trastornos donde parece que se ve afectada la SN es en el Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT). De manera tal, que las conexiones relacionales entre los procesos de introspección, orientación (a variables ambientales o internas), y el compromiso en una tarea particular (la atención dirigida a los objetivos y la memoria de trabajo) se ven interrumpidas, dando lugar a un estado de reposo traumatizado (ERT).

Funcionalmente, la aparición de este estado (ERT) se produce adaptativamente en un entorno peligroso donde debe haber un mayor nivel de

orientación a la detección de salientes o amenazas (5). Otros hallazgos también sugieren que los cambios que se producen en la función de la red debido a estrés pueden estabilizarse y persistir con el tiempo. En otras palabras, no se resuelve, sino que deja al individuo en un estado de desequilibrio que se manifiesta como TEPT (4).

En la figura 1 se muestran las tres redes intrínsecas: SN, CEN y DMN, las cuales pueden estar asociadas con síntomas clínicos específicos observados en el TEPT, incluyendo también, la disfunción cognitiva (CEN), la hiper e hipoexcitación/interocepción (SN), y un sentido alterado del yo (DMN) (6).

Actualmente, a pesar de que los estudios han indicado a nivel general algunas de las alteraciones de la SN debido al TEPT, no está del todo claro aspectos de la arquitectura funcional y patrones regionales de la función cerebral anómala en el TEPT, diferencias entre quienes desarrollan el TEPT y quienes no

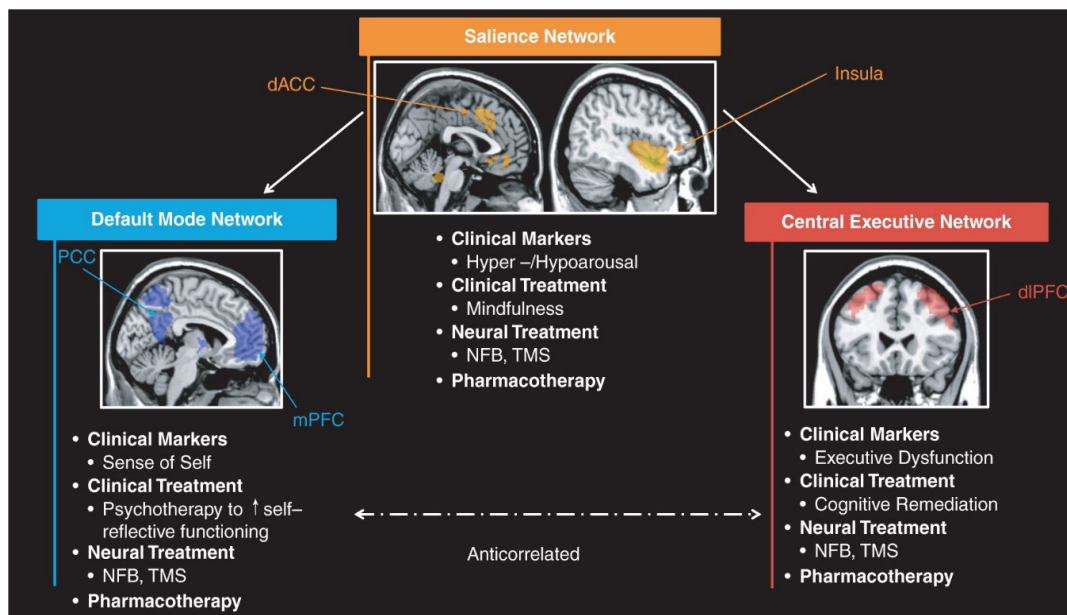


Figura 1. Intervenciones terapéuticas con base neurocientífica en psicotraumatología: Tres redes intrínsecas, incluyendo la red ejecutiva central (CEN), la red de saliencia (SN), y la red de activación por defecto (DMN) pueden estar asociadas con síntomas clínicos específicos observados en el TEPT, incluyendo la disfunción cognitiva (CEN), la hiper e hipoexcitación/interocepción (SN), y un sentido alterado del yo (DMN). Se sugieren intervenciones de tratamiento específicas y comprobables dirigidas a restaurar cada una de estas redes cerebrales y la disfunción clínica relacionada. Las imágenes se crearon utilizando plantillas de redes disponibles en http://findlab.stanford.edu/functional_ROIs.html (Shirer, Ryali, Rykhlevskaia, Menon, & Greicius, 2012). Tomado de (6), traducción propia del original en inglés. Creative Commons Attribution 4.0 International License.

pese a haber estado expuestos a situaciones traumáticas, poblaciones más afectadas y otro tipo de características al respecto, pues la investigación de la red es relativamente reciente. Ante dicho panorama, en esta revisión se planteó analizar la posible alteración de la Red Saliente (SN) en el Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT) y explorar la interacción de la SN con otras redes en el TEPT.

Método

Esta revisión sistemática se llevó a cabo de conformidad con las directrices de los Temas Preferidos para la Presentación de Informes sobre Exámenes Sistemáticos y Meta-Análisis (PRISMA) (7) y se seleccionaron 15 de 147 estudios revisados y que cumplieron los criterios de inclusión definidos.

Criterios de inclusión y exclusión

Entre los criterios de inclusión utilizados para seleccionar los estudios que se incluyeron en este análisis fueron los siguientes: a) artículos enfocados en la investigación de la SN en el TEPT; b) publicaciones de los últimos 5 años (período 2015-2020); c) disponibilidad de texto completo; d) estudios con grupo control; e) estudios con un tamaño de la muestra igual o mayor a 10 personas; f) muestras con personas adultas (mayores de 18 años); g) estudios publicados en inglés y/o español.

Se excluyeron los artículos que no cumplieron con los criterios de inclusión expuestos anteriormente, entre ellos aquellos artículos que por ser elaboraciones teóricas no tuvieron muestra y/o grupo control.

Búsqueda

Se realizó una búsqueda durante los meses de enero y abril del 2020 de documentos publicados desde enero de 2015 hasta marzo de 2020 en las siguientes bases de datos: Scopus, PubMed, EBSCO databases que incluyó a su vez Psychology and Behavioral Sciences Collection, PsycINFO, PsycARTICLES y SocINDEX. En todas las bases se emplearon las siguientes combinaciones de palabras clave: “Saliencia Network,” “Saliencia Network AND

PTSD,” y “large scale network”, “intrinsic connectivity network”.

Proceso de selección

Se leyeron los resúmenes, se seleccionaron los artículos que cumplieron los criterios y se excluyeron aquellos estudios que: no estaban en el período de búsqueda establecido, artículos duplicados, artículos que no se encontraron redactados en el idioma inglés y/o español, artículos con personas que no fueron diagnosticadas con TEPT, estudios con un tamaño de la muestra menor a 10 personas y muestras que incluyeron a personas menores de edad. En la Figura 2 se presenta mediante el diagrama de flujo propuesto por PRISMA (7) el proceso de selección de artículos mencionado anteriormente.

Análisis de la información

El análisis de la información se estructura en dos ámbitos, el primero consistió en una revisión para constatar la afectación en el funcionamiento de la SN en personas diagnosticadas con TEPT y sus características. Seguidamente, como segunda parte se indagó en la relación de la SN con otras redes neurales, según los objetivos planteados.

Resultados

Quince artículos empíricos cumplieron los criterios de inclusión para su análisis en la revisión. En la tabla 1 se presentaron las principales características de los estudios incluidos. Los estudios en su mayoría (68,75%) utilizaron dos grupos muestrales, de los cuales la mitad utilizó además de la muestra experimental, un grupo control saludable y la otra mitad utilizó un grupo control de sujetos expuestos al trauma que no desarrollaron TEPT. Un 31,25% de los estudios utilizaron tres grupos muestrales (muestra experimental, control saludable y de sujetos expuestos al trauma sin TEPT). Las edades de las muestras fueron homogéneas entre los grupos experimental y control.

Con respecto al sexo de quienes participaron, también hay variabilidad. En 6 estudios se registraron muestras mayoritariamente compuestas por

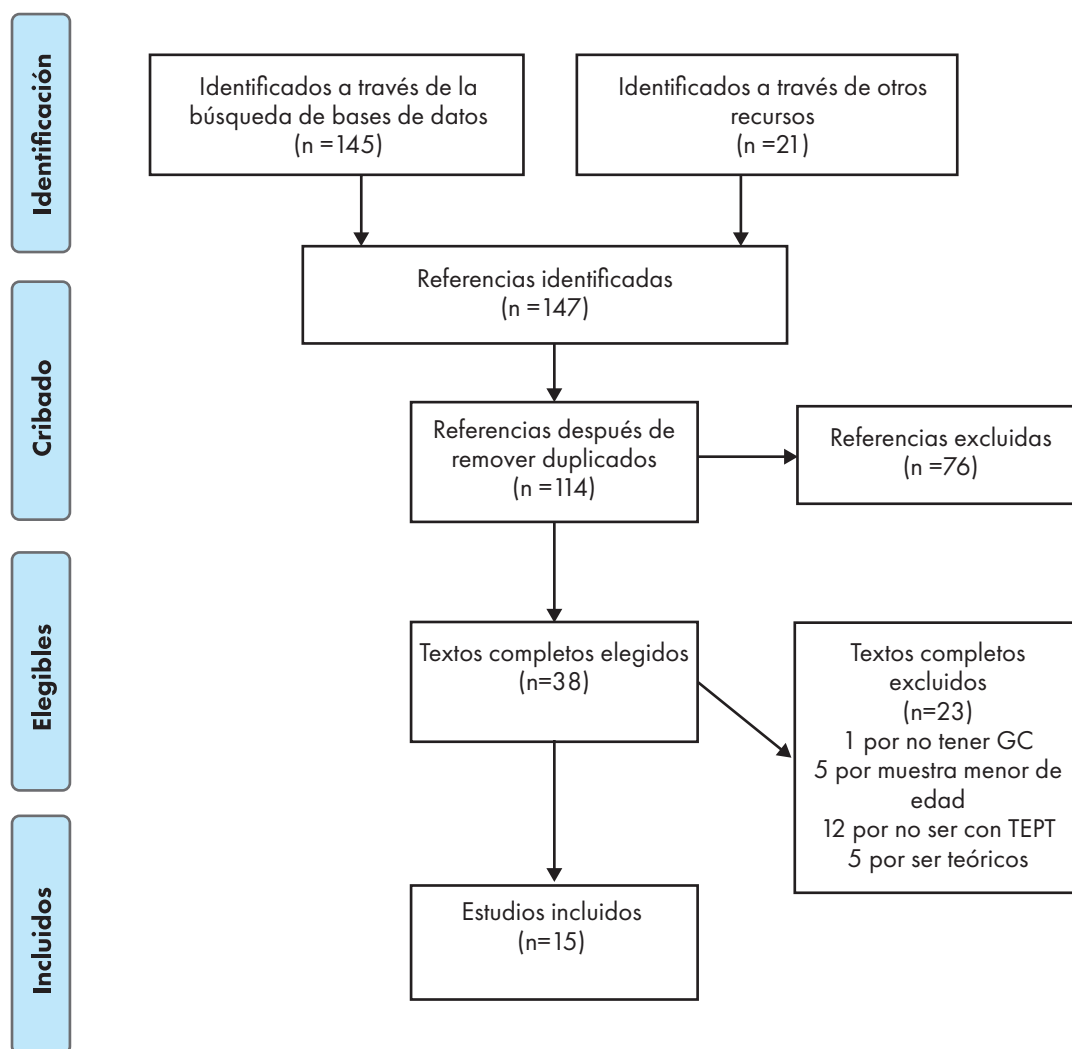


Figura 2. Elaboración propia a partir de PRISMA (2009).

mujeres, 2 estudios con mayor cantidad de hombres, 4 estudios con solamente muestras de hombres, un estudio con solamente muestras de mujeres, un estudio donde hubo más hombres en el grupo experimental, pero más mujeres en el grupo control y solamente un estudio donde hubo igual número de hombres y mujeres. A pesar de la diversidad, varios de los estudios trataron de igualar en el grupo control el número de mujeres y hombres que había en el grupo experimental. Todos los datos anteriores se pueden observar en la tabla 1.

Con respecto al tipo de trauma, 4 estudios no mencionaron el tipo de trauma de sus participantes(8–11), 4 utilizaron muestras donde hubo varios

tipos de traumas(12–15), 4 utilizaron sujetos con trauma por combate(16–19), 2 por accidente de tráfico(20,21) y un estudio utilizó sujetos traumatizados por un desastre natural(22).

En la tabla 2 se incluyeron los objetivos de los estudios y los instrumentos de medida que se utilizaron en cada investigación. La mayoría de los estudios (75%) utilizaron 3 o más escalas de cribado cognitivo y/o emocional.

Alteración de la Red de Saliencia

De los 15 estudios analizados, solamente una investigación tuvo como objeto de estudio único la

Tabla 1. Principales características de los estudios incluidos

| Estudio | Muestra TEPT | | \bar{x} | Muestra trauma | | \bar{x} | Muestra saludable | | \bar{x} | Evento traumático | Diferencias por sexo |
|------------------------|--------------|----|-----------|----------------|----|-----------|-------------------|----|-----------|---|----------------------|
| | H | M | | H | M | | H | M | | | |
| Zukerman et al. 2019 | 5 | 16 | 25.6 | 9 | 12 | 24.47 | 6 | 11 | 23.85 | Accidentes de tráfico, guerra, asalto sexual, asalto no sexual, enfermedad y otro. | NE |
| Russman et al. (2019) | 2 | 28 | 30.1 | 1 | 19 | 30.65 | 1 | 20 | 27.69 | Agresión física, agresión sexual, cautiverio, homicidio, accidente de tráfico, enfermedad o lesión mortal, muerte súbita, accidente grave, suicidio. | NE |
| Weng et al. (2019) | 7 | 20 | 48.41 | 7 | 26 | 48.45 | 7 | 23 | 49.87 | NE | NE |
| Fani et al. (2019) | - | 26 | 40.7 | - | 22 | 39.3 | - | - | - | Trauma interpersonal, abuso sexual y físico en la infancia. | NA |
| Fu et al. (2019) | 8 | 14 | 37.36 | - | - | - | 8 | 14 | 40.32 | Accidentes de tráfico en la carretera | NE |
| Barredo et al. (2018) | 27 | 15 | 49.6 | - | - | - | 22 | 20 | 41.2 | NE | NE |
| Ke et al. (2018) | 7 | 20 | 48.4 | 7 | 26 | 48.5 | 7 | 23 | 49.9 | Sobrevivientes de un Tifón Rammasun | NE |
| Yuan eta al. (2018) | 36 | - | 32 | 20 | - | 34 | - | - | - | Ex combatientes de Guerra | NA |
| Misaki et al. (2018) | 35 | - | 31.9 | 18 | - | 33.4 | 28 | - | 29.0 | Combatientes y ex combatientes de guerra. | NA |
| Reuveni et al. (2018) | 12 | 7 | 34.8 | - | - | - | 7 | 8 | 33.8 | NE | NA |
| Lazarov et al. (2017) | 19 | 29 | 36.1 | 11 | 23 | 35.1 | - | - | - | Asalto sexual, violencia interpersonal, Accidente de tráfico, combate, desastre natural, enfermedad, terror, evento traumático a un familiar/amistad. | NA |
| Brunetti et al. (2017) | 09 | 11 | 36.1 | 10 | 10 | 37.35 | - | - | - | NE | NA |
| Russman et al. (2017) | 49 | - | 31.49 | - | - | 31 | 26 | - | - | Combate | NA |
| Liu et al. (2017) | 13 | 7 | 31.49 | - | - | - | 14 | 6 | 31 | Accidentes de tráfico | NE |
| Dunkley et al. (2015) | 21 | - | 37.10 | 27 | - | 34 | - | - | - | Combate y excombatientes. | NA |

Muestra TEPT: muestra con pacientes diagnosticados con Trastorno por Estrés Postraumático; muestra trauma: muestra con personas expuestas al trauma pero sin TEPT; muestra saludable: muestra con personas sin exposición al trauma. : media de edad. NA: no analizado; NE: no encontrado.

SN dentro del TEPT (15). Sin embargo, en 14 estudios se señaló haber encontrado algún tipo de alteración en la SN, solamente en uno se mencionó

no haber obtenido diferencias significativas entre los grupos con respecto a la alteración de la SN (8). Seis mencionaron haber encontrado una hi-

Tabla 2. Estudio, objetivo de investigación e instrumentos de medida

| Estudio | Objetivo | Instrumentos |
|------------------------|---|---|
| Zukerman et al. (2019) | Comparar los ERP y grado de habituación cerebral del componente Novelty P3. | CI, PDS, THQ, pruebas electrofisiológicas |
| Russman et al. (2019) | Determinar los mecanismos neurales subyacentes en el TEPT | ANT y resonancia magnética. |
| Weng, et al. (2019) | Analizar los patrones de conectividad efectiva de DMN, CEN y RS en pacientes con TEPT. | PCL, CAPS, SCI, memoria lógica y reproducción visual, SAS, SDS. |
| Fani et al. (2019) | Examinar el rendimiento atencional, desempeño de tareas, respuesta neural y dimensiones de los síntomas del TEPT. | TEI, CAPS, DSM 5, PTSD SS, MRI, AS. |
| Fu et al. (2019) | Investigar el TEPT en estado de reposo. | CAPS, SAS, SDS, SCI DSM-IV |
| Barredo et al. (2018) | Evaluar la arquitectura funcional en el TEPT. | PCL-5, IDS-SR |
| Ke et al. (2018) | Determinar la conectividad cerebral intra e inter redes en el TEPT y sin TEPT. | PTSD PCL, CAPS, SCID-IV, SAS SDS |
| Yuan et al. (2018) | Investigar propiedades dinámicas de las redes de estado de reposo en el TEPT. | CAPS, SCID, CML, HAM-A, SHPS, EEG, MADRS, HAM-D |
| Misaki et al. (2018) | Examinar conectividad funcional con MDMR. | CAPS, PML, MADRS, HAM-A |
| Reuveni et al. (2018) | Receptores de benzodiazepina (BZD) y TEPT. | SCID, CAPS, DS, HAM-A |
| Lazarov et al. (2017) | Examinar la rs-FC del hipocampo anterior y posterior implicado en TEPT. | SCID, CAPS, HAM-D |
| Brunetti et al. (2017) | Resiliencia y severidad del TEPT. | CAPS, CD-RISC, (HAM-D), L-SEQ |
| Russman et al. (2017) | Aatención alterada en el TEPT. | CAPS |
| Liu et al. (2017) | Investigar las diferencias intra e inter red en el TEPT y sujetos sanos. | CAPS-DX, WAIS. |
| Dunkley et al. (2015) | Examinar la sincronía neuro fisiológica en la conectividad de las redes intrínsecas en el TEPT. | GAD-7, PHQ9; PCL |

NE: no expresado; NA: no aplica; rs-FC: conectividad funcional en estado de reposo; ICNs: conectividad de las redes intrínsecas. Escalas: Clinical interview (CI), Posttraumatic Diagnostic Scale (PDS), Trauma History Questionnaire (THQ), Clinician Administered PTSD Scale (CAPS), PTSD Checklist-Civilian Version (PCL), PTSD Checklist military version (PML), polysomnography ambulatorial (PSG), Structural Clinical Interview for DSM-IV (SCID), Wechsler Memory Scale (WMS), Affective Stroop (AS), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS), functional magnetic resting-state images (fMRI), Self-Rating Depression Scale (SDS), Traumatic Events Inventory (TEI), Self-Rating Anxiety Scale (SAS), Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHPS), Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC), Inventory of Depressive Symptomatology (IDS), Sleep Evaluation Questionnaire (L-SEQ), Attention Network Test (ANT), Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS); Generalized Anxiety Disorder 7 test (GAD-7), Patient Health Questionnaire (PHQ9).

peractividad en la red y 3 una hipoactividad (ver tabla 3). Doce estudios registraron alteraciones en la atención.

Alteración en la atención

Zukerman et al. (15) señalan entre las alteraciones encontradas en personas con TEPT, un aumento de la actividad de la SN en dos vías, una asociada al procesamiento sensorial temprano llamada SN anterior, la cual tiene que ver con la orientación a estímulos

externos (y vinculada con áreas sensoriales); y otra, relacionada a los procesos de decisión tardía, llamada también SN posterior, que tiene que ver con la reactivación emocional y la conciencia, (vinculada a la ínsula). Se sugiere que, después de un trauma, las primeras etapas del procesamiento de la información podrían caracterizarse por una atención elevada, seguida de una rápida habituación, y que las etapas posteriores se caracterizarían por una menor habituación en respuesta incluso a estímulos novedosos no relacionados con el trauma.

Tabla 3. Estudios y alteración de la SN en el TEPT

| Estudio | Alteración en la SN | Tipo de alteración de la SN | | | Alteración atencional |
|------------------------|---------------------|-----------------------------|---------------|--------------------------------|-----------------------|
| | | Hiperactividad | Hipoactividad | Disfuncional c/ otras redes | |
| Zukerman et al. (2019) | X | X | - | - | X |
| Russman et al. (2019) | X | X | - | X | X |
| Weng, et al. (2019) | X | - | - | X | X |
| Fani et al. (2019) | X | X | - | - | X |
| Fu et al. (2019) | X | - | X | X | - |
| Barredo et al. (2018) | - | - | - | NES | X |
| Ke et al. (2018) | X | X | - | X | X |
| Yuan et al. (2018) | X | X | X | X | X |
| Misaki et al. (2018) | X | - | X | X | - |
| Reuveni et al. (2018) | X | - | - | X | - |
| Lazarov et al. (2017) | X | - | - | X | - |
| Brunetti et al. (2017) | X | - | - | X | X |
| Russman et al. (2017) | X | - | - | NES | X |
| Liu et al. (2017) | X | - | X | X | X |
| Dunkley et al. (2015) | X | X | - | X | X |

X: alteración encontrada, -: alteración no mencionada, NES: no se encontró evidencia significativa.

Por otra parte, tanto Weng et al. (11) como Ke et al. (22) y Liu et al. (21) registraron cambios en la conectividad funcional de la SN que podrían ser asociados con hipervigilancia, incremento de los estímulos externos y un bajo procesamiento de la información sensorial primaria, así como perturbación emocional (sin hacer alusión directa a la SN posterior o anterior), esto último también mencionado por Yuan et al. (19), Fani et al. (12) señalaron un pobre rendimiento en la prueba Affective Stroop y tanto Dunkley et al. (16) como Brunetti et al. (9) mencionaron un estado autorreferencial exagerado en la población con TEPT, así como posibles problemas en el procesamiento cognitivo, de control atencional y flexibilidad mental.

Los estudios de Russman et al. (18) y Russman et al. (14) señalaron un vínculo entre el TEPT, la atención espacial alterada y la conectividad funcional que involucra a la SN, la cual además estuvo asociada con impedimentos en la desvinculación y orientación de la atención. Los pensamientos intrusivos también interfirieron en la habilidad de la red para centrarse en señales espaciales. Barredo et al. (8) encontraron problemas en el procesamiento emocional en la atención, y tanto la ínsula anterior como

el giro frontal inferior (regiones centrales de la SN, importantes en la predicción del estímulo negativo y el procesamiento emocional) estaban afectados en el TEPT. El peor rendimiento en control atencional de estímulos emocionales, fue también asociado a una disminución en la función y la estructura del control cognitivo y de la SN (12). En la tabla 4 se resumen el tipo de alteraciones registradas en la atención.

Interacción de la SN con otras redes

En 11 de los 15 estudios se mencionó la alteración de la SN en su interacción con otras redes, entre ellas, la red de activación por defecto (DMN), la red de control ejecutivo (CEN), la red de atención ventral (RAV) y la red dorsal de atención (DAN). La interacción alterada entre redes más mencionada fue entre la SN y la DMN. Russman et al. (14) por ejemplo, asociaron el TEPT severo con la poca regulación entre la SN y la DMN. Liu et al. (21) incluyendo central executive network (CEN) también encontraron una mayor conectividad entre la DMN posterior y la SN, asociado con la hiperexcitación y la ansiedad. Por otra parte, Brunetti et al. (9) citaron que, a mayor resiliencia menor conectividad de red cruzada entre los nodos de DMN y la SN.

Tabla 4. Tipo de alteración en la atención

| Estudio | Vía estudio | | Alteración atencional | | Función | | |
|------------------------|-------------|------|-----------------------|----------------|-------------|--------|---------|
| | MN | rsFC | AO a emocional | AO a sensorial | Orientación | Alerta | Control |
| Zukerman et al. 2019 | X | - | X | X | X | X | - |
| Russman et al. (2019) | X | - | - | - | X | - | X |
| Weng, et al. (2019) | - | X | - | X | - | X | X |
| Fani et al. (2019) | X | - | X | X | - | - | X |
| Fu et al. (2019) | - | X | X | - | - | - | - |
| Barredo et al. (2018) | - | X | X | - | - | - | - |
| Ke et al. (2018) | - | X | - | X | X | X | - |
| Yuan et al. (2018) | - | X | X | - | - | - | - |
| Brunetti et al. (2017) | - | X | X | - | - | - | - |
| Russman et al. (2017) | - | X | - | X | X | - | X |
| Liu et al. (2017) | - | X | - | X | X | X | - |
| Dunkley et al. (2015) | - | X | X | - | X | - | X |

MN: mecanismo neural; rsFC: conectividad funcional en estado de reposo. AO: atención orientada.

Russman et al. (18) hallaron una elevada conectividad entre la SN, la DMN, la DAN y la RAV y una no conectividad entre el giro frontal medial y la SN. Asimismo, Dunkley et al. (16) mencionaron una relación positiva en la conectividad entre la SN y la RAV, y una sincronía gamma elevada dentro de la SN. Lazarov et al. (13) en sus resultados, también, indicaron un patrón diferencial en la rs-FC en el TEPT, más no en el grupo expuesto al trauma. Observaron una pérdida de la conectividad en el hipocampo anterior y posterior, y una menor conectividad en la vía hipocampo - PreCu posterior.

En su investigación sobre microestados, Yuan et al. (19) hallaron en la SN anterior y posterior una tasa de ocurrencia alterada (baja y alta respectivamente), sugiriendo una relación antagonista entre ambas en el TEPT y consistente con el funcionamiento anormal de la red de regulación emocional. Misaki et al. (17) también encontraron alteraciones de hipoconectividad entre regiones prefrontales laterales izquierdas, área motora suplementaria y regiones de la SN. Weng, et al. (11) observaron en la SN una disminución del flujo causal de la amígdala derecha a la ínsula derecha.

Reuveni et al. (10) encontraron en el TEPT un aumento de receptores de potencial de unión de la benzodiazepina (BZD BP) en el precúneo, y la CCA superior y dorsal, así como una correlación positiva

entre la severidad de síntomas del TEPT y un incremento de los BZD BP en regiones clave de la SN (ínsula anterior izquierda y media) que apoyan además la interocepción y la excitación autónoma.

Contrario a los resultados expuestos anteriormente, hubo un estudio que indicó la no evidencia de conectividad significativamente elevada de SN a DMN (8), aunque sí señalaron una ruptura de pautas normativas de la conectividad funcional entre dichas redes e hipoconectividad asociada con una capacidad reducida de integración funcional en la red frontoparietal (FPN). En la tabla 5 se realizó un resumen de las interacciones alteradas de la SN con otras redes.

Con respecto a las estructuras o áreas que conforman la SN cuya activación se ha visto alterada, son particularmente señaladas la ínsula y la corteza cingulada, así como otras áreas y estructuras que forman parte de otras redes que también se han visto alteradas dentro del TEPT. En la tabla 6 se realiza un resumen de dichas estructuras.

Discusión

El objetivo de esta revisión ha sido analizar la alteración de la Red de Saliencia (SN) en el Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT) así como explorar la interacción de la SN con otras redes

Tabla 5. Alteración en la interacción de la SN con otras redes

| Estudio | DMN | CEN | RAV | FPN | DAN |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Russman et al. (2019) | X | - | X | - | - |
| Weng, et al. (2019) | X | X | - | - | - |
| Fu et al. (2019) | X | - | - | - | - |
| Ke et al. (2018) | X | X | - | - | - |
| Yuan et al. (2018) | X | - | - | - | - |
| Misaki et al. (2018) | - | X | - | - | - |
| Reuveni et al. (2018) | X | - | - | - | - |
| Barredo et al. (2018) | X | - | X | X | - |
| Lazarov et al. (2017) | X | - | - | - | - |
| Brunetti et al. (2017) | X | - | - | - | - |
| Liu et al. (2017) | X | - | - | - | - |
| Russman et al. (2017) | X | - | X | - | X |
| Dunkley et al. (2015) | - | - | X | - | - |

DMN: red de activación por defecto; CEN: red de control ejecutivo; RAV: red de atención ventral; FPN: red frontoparietal; DAN: Red de Atención Dorsal.

Tabla 6. Estructuras alteradas en la SN

| Estudio | I | IA | CCA | CCp | HP | A | SMA | CPF | PCu |
|---------------------------|---|----|-----|-----|----|---|-----|-----|-----|
| 1.Zukerman et al. 2019 | - | - | X | - | - | - | - | - | - |
| 2.Russman et al. (2019) | - | X | - | - | - | - | - | - | - |
| 3.Seo et al. (2019) | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 4.Weng, et al. (2019) | X | - | - | - | - | X | - | - | - |
| 5.Fani et al. (2019) | X | - | X | - | - | - | - | - | - |
| 6.Fu et al. (2019) | X | - | - | X | - | X | - | - | X |
| 7.Barredo et al. (2018) | - | - | - | - | - | X | - | - | - |
| 8.Ke et al. (2018) | - | X | - | - | - | - | X | - | - |
| 9.Yuan et al. (2018) | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10.Misaki et al. (2018) | - | X | - | - | X | - | X | X | - |
| 11.Reuveni et al. (2018) | - | X | X | X | X | - | - | X | X |
| 12.Lazarov et al. (2017) | - | - | - | - | X | - | - | - | X |
| 13.Brunetti et al. (2017) | X | - | X | - | - | - | - | - | - |
| 14.Russman et al. (2017) | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 15. Liu et al. (2015) | - | - | X | - | - | - | - | - | - |
| 16. Dunkley et al. (2015) | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

I: ínsula; IA: ínsula anterior; CCA: corteza cingulada anterior; CCP: corteza cingulada posterior; HP: hipocampo; A: amígdala; SMA: área motora suplementaria; CPF: corteza prefrontal; PCu: precúneo; no mencionado; X: mencionado.

en el TEPT. Con respecto a las muestras y el tipo de trauma que desencadenó el TEPT hubo gran variabilidad. Algunas muestras utilizaron solamente hombres (especialmente en TEPT relacionado con combatientes y excombatientes de guerra) u hombres y mujeres (especialmente en muestras con traumas mixtos, donde además se contabilizaron generalmente más mujeres que hombres). Solamente dos estudios realizaron análisis por

sexo (15,22), y no se encontraron diferencias. Sin embargo, esta ausencia de análisis en la variable se contempló como una limitación en dos estudios (15,18). El tamaño de la muestra y la heterogeneidad fue una limitación para cinco estudios de los que registraron las limitaciones. Al respecto, se debería de considerar la posibilidad de restringir los criterios de entrada a los grupos para reducir la variación y el potencial de sesgo (23).

Asimismo, el tipo de grupo control que se utilizó para comparar al grupo con TEPT también varió, ya que algunos estudios utilizaron controles sanos, otros utilizaron controles expuestos al trauma sin TEPT y otros ambos. La selección del grupo de control es también una decisión crítica en el diseño de investigación ya que puede dar paso a sesgos, no obstante, siempre dependerá de los objetivos del estudio. Algunos autores mencionaron al respecto que el no utilizar tres grupos es una limitación que puede causar cierto sesgo, especialmente cuando se compara a excombatientes con personas saludables (8,18,21).

En las comparaciones con tres grupos, se reportaron diferencias entre los controles saludables, pero también entre las personas con trauma que desarrollan TEPT y las que no. Por ejemplo, Russman et al. (14) observaron que en el grupo con TEPT se utilizó aún menos la información espacial (orientación y la desvinculación), y hubo también diferencias con un tamaño del efecto medio en el comportamiento y la actividad cerebral; en cuanto a conectividad funcional, Weng et al. (11) encontraron en el TEPT cambios en la conectividad de la amígdala derecha con la ínsula izquierda y derecha, y la CCA dorsal, mientras que el grupo traumatizado sin TEPT tuvo patrones alterados de conectividad efectiva en la interacción entre la amígdala bilateral y la ínsula. Ke et al. (22) señalaron que el TEPT mostró alta conectividad en el giro frontal inferior derecho y la ínsula anterior y el grupo traumatizado sin TEPT tuvo alta conectividad angular en la DMN y baja en el giro superior temporal e ínsula posterior dentro de la SN. Por otra parte, Misaki et al. (17) señalaron que, aunque no se mostraron diferencias significativas en la rsFC entre los grupos traumatizados con y sin TEPT, lo cual no indica necesariamente que dichos grupos tuvieran los mismos patrones de conectividad.

En este sentido, Uddin (1) menciona que los nodos corticales de la SN integran señales que coordinan otras redes a larga escala en la corteza, por lo que una alteración en la SN podría desencadenar una dinámica alterada a nivel neural, tal como se ha observado en la mayoría de los estudios analizados. Esto responde a la propuesta de modelo neurobiológico que podría subyacer en el TEPT, así como en

otras psicopatologías o trastornos debido a la alteración de esta triple red (SN, DMN, CEN), la cual es una propuesta alternativa al modelo fronto-límbico más tradicional asociado al trastorno (24,25).

La disfunción de diferentes áreas dentro de la SN parece producir diferentes fenotipos cognitivos y conductuales como la esquizofrenia, el Alzheimer, trastornos de ansiedad, depresión clínica, entre otros (1). En el presente análisis, 10 estudios hablaron de alteraciones específicas en la SN, alteraciones de hiperactividad e hipoactividad, las cuales parecen no estar ligadas a un tipo de trauma en específico o sexo. Otros 13 estudios mencionaron además o exclusivamente la alteración entre las dinámicas de la SN con otras redes, especialmente con la DMN, tal como lo constata la literatura y 12 estudios señalaron diferentes alteraciones en la atención.

A.1 Hiperactivación

En 6 estudios con diversos tipos de muestras y de traumas (combate, desastres naturales, violencia interpersonal y sexual, entre otros), se señaló un aumento (algunas veces excesivo) de actividad en la SN (12,14-16,19,22), lo cual se relacionó también con un pobre control cognitivo en la prueba de Stroop (12). Parece que la dificultad para identificar significados contextuales de los estímulos provocaría la hiperactividad de la SN. Posiblemente, esto estaría causado por la alteración de la actividad del hipocampo, esencial para el aprendizaje contextual (15). Esta hiperactivación se ha observado también en individuos con fobias, depresión y desórdenes de ansiedad (los cuales pueden ser desencadenados también por traumas) (1,25), así como en el síndrome de hiperactividad con agitación, irritabilidad, comportamiento motor aberrante, euforia y desinhibición (26).

A.2 Hipoactivación

Con respecto a la hipoactivación, 3 estudios (17,19,21) señalaron una disminución en la función de la SN. El tipo de traumas que reportaron estos estudios también eran mixtos, relacionados con trauma interpersonal, abuso sexual y físico en la infancia, combatientes y ex combatientes de guerra y accidentes de tráfico, y sus muestras fueron también hombres y

mujeres, por lo que no se podría señalar ningún tipo de relación entre tipo de trauma y características de la muestra. De acuerdo con Abbott et al. (27) la hipoactivación también está presente en el autismo y su sintomatología, sin embargo, los estudios no indagaron en sintomatología que pueda ser comparada.

Liu et al. (21) mencionaron que la disminución de la conectividad en la SN puede indicar una menor coordinación entre la DMN y el CEN. Asimismo, la disminución de la conectividad de la ínsula anterior (IA) puede sugerir una sub-modulación dentro de la SN y entre las CEN y la DMN en los pacientes con TEPT. En el estudio de Misaki et al. (17) el análisis reveló una disminución de la conectividad funcional entre varias regiones, por ejemplo, entre la corteza visual parahipocampal y occipital, la región parahipocampal y la IA, así como a través de las áreas frontales laterales y el área motora suplementaria con la SN, lo cual correlacionaba con la severidad de los síntomas. Estos autores señalaron que, en el TEPT, existe también un subtipo de pacientes con síntomas de disociación que mostraron respuestas de despersonalización y desrealización a los estímulos emocionales o relacionados con el trauma, y que podrían estar distanciándose involuntariamente para regular la excitación emocional. Estas alteraciones fueron consistentes con observaciones previas de anomalías en el circuito de regulación emocional y apoyaron aún más la representación de la memoria disociada en el TEPT.

El tercer estudio (19) mostró una disminución de la dinámica temporal en la SN anterior y un aumento de la dinámica en la SN posterior. Estos resultados sugirieron según los autores, una relación antagónica entre la SN anterior (relacionada con el tono hedónico) y la posterior en el TEPT, mostrando, además, una tasa de ocurrencia de EEG-ms significativamente más baja asociada con la SN anterior.

A.3 Dinámica alterada entre SN, DMN y otras redes

La interacción atípica más señalada en los estudios fue entre la SN y la DMN, que a nivel general estuvo caracterizada por excesiva interacción, déficit en la regulación entre ambas, mayor conectividad/sincronicidad, ruptura en las pautas normativas de

la conectividad funcional y mayor conectividad de red cruzada (9,11,16,18,20,21).

Con respecto a la DMN, esta estaría asociada a los síntomas de intrusión; el CEN, estaría asociado a los déficits de memoria y control emocional; y la SN, asociada a los síntomas de hipervigilancia y detección de amenazas exageradas. Aunado a estos síntomas, la alteración de la SN se asoció además con alta distracción, bajo control atencional, procesamiento alterado de la información (procesamiento bajo o temprano y decisión tardía), estado autorreferencial exagerado, atención espacial alterada e impedimento en la desvinculación y la orientación (8,9,11-13,15,18,21,22,28). Brunetti et al. (9) a core region of the Default Mode Network (DMN) observaron que, a mayor resiliencia menor conectividad de red cruzada entre los nodos de DMN y la SN, la cual podría ser una interesante línea de investigación.

A.4 Estructuras alteradas

Tanto la ínsula como la corteza cingulada fueron las estructuras más alteradas en la SN. La ínsula dorsal posterior mencionada por Rahmani y Rahmani (29) como el sitio principal para la entrada de datos viscerales, sensaciones somáticas e información autonómica; mientras que la IA es señalada como el nódulo central para la conciencia subjetiva de las emociones corporales (ira, confianza y excitación sexual). La IA también está activa durante procesamiento afectivo, empatía y sentimientos de la persona misma, como en el control activo de la atención, conciencia de la conciencia (*awareness of consciousness*) y la detección de la saliencia (29).

Dicha estructura junto con otras regiones subcorticales permite la integración de señales interoceptivas y visceromotoras para orientar el comportamiento (1,2). Al respecto, se cree que la disfunción de la IA es una característica esencial de la ansiedad, el dolor y la adicción, incluyendo aquellas relacionadas con la función autonómica, la percepción gustativa, olfativa, auditiva, somatosensorial y multimodal, así como la conciencia corporal, la emoción del asco, el estado de ánimo y la acción de voluntad, el comportamiento de la adicción y el lenguaje (25,30).

Además, la anatomía de la ínsula es de particular importancia para permitir la función de la SN por sus conexiones, y también la posicionan como clave en los sistemas afectivo, homeostático y cognitivo del cerebro (1). Se ha demostrado en otros estudios, que el funcionamiento correcto de la IA impulsa después de cometer un error, a la SN para facilitar la adaptación del comportamiento (31). En total, 8 de los 15 estudios analizados mencionaron la alteración de esta estructura.

Russman et al. (14) también han observado alteraciones en la atención y gran actividad en IA y CCA en la población TEPT; Fani et al. (12) de igual forma relacionaron el TEPT con el pobre rendimiento en distracción, peor rendimiento en control atencional, disminución de control cognitivo, menor activación en la CC y una mayor activación en la ínsula. Ke et al. (22) también relacionaron la activación de la ínsula con la hipervigilancia en el TEPT, mientras que Miski et al. (17) mencionaron que la hiperactividad de la IA se correlacionó negativamente con la gravedad de los síntomas del TEPT. Finalmente, se señaló una alta cantidad de receptores de potenciales de unión de la benzodiazepina (BZD) en la CCA superior y dorsal, así como una correlación positiva entre severidad de síntomas y la BZD BP en la IA izquierda y media (10).

Tal como se mencionó anteriormente, no solo la ínsula sino también la CCA son áreas particularmente afectadas dentro de la SN en el TEPT. La CCA comprende subáreas con propiedades anatómicas y funcionales distintas, con interconexiones entre esta estructura y regiones corticales motoras, prefrontales y subcorticales, que la hacen ser una estructura integradora y encargada de traducir las intenciones en acciones (32). Liu et al. (21) including central executive network (CEN) la señalaron en su investigación como el área más afectada.

Una característica estructural de la SN es que estos dos nodos corticales (IA y CCA), contienen un tipo especial de neuronas que no se encuentran en ninguna otra región cortical. Las células fusiformes, o neuronas de Von Economo (VEN), son células grandes con una morfología distinta encontradas en los cerebros humanos, grandes simios y algunas otras especies selectas. Esto ha llevado a

especulaciones interesantes sobre su función, por ejemplo, que ayudan a la evaluación intuitiva y rápida de situaciones complejas, necesaria durante los procesos cognitivos sociales (1,2)frontoinsular.

Conclusiones

La triple red es una propuesta de modelo neurobiológico para entender el TEPT desarrollado de la mano de la neuroimagen. La SN, la DMN y el CEN conforman dicha red, siendo la SN el principal foco de este estudio. A través del análisis de los 15 estudios que formaron parte de esta revisión, se puede constatar que efectivamente parece ser una de las redes más alteradas en el TEPT y que afecta el funcionamiento de las otras dos redes

La SN ha sido asociada a dicho trastorno por su hiperactivación y síntomas como: hipervigilancia, hiperexcitabilidad, falta de control cognitivo, estado autorreferencial exagerado, pensamientos intrusivos, atención espacial alterada e impedimento en la desvinculación y la orientación. No obstante, también pueden presentarse casos de hipoactivación, relacionados con comportamientos disociativos y de despersonalización. Los nodos principales de la SN (ínsula y corteza cingulada), se han señalado como las estructuras más alteradas entre quienes desarrollan el TEPT. Otras estructuras como la amígdala y el hipocampo, alteradas también en el TEPT, parecen marcar una diferencia entre quienes desarrollan o no dicho trastorno, a pesar de la exposición al trauma, donde la resiliencia parece también jugar un papel importante.

La alteración de la SN parece estar acompañada por una interacción alterada con las otras dos redes y en particular con la DMN, la cual se ha caracterizado por una alta interacción y poca regulación entre ellas, generando problemas en el pensamiento autorreferencial, procesos introspectivos y actividades que se producen predominantemente en reposo. La CEN mantiene patrones interrumpidos con la SN en el trastorno, generando poco control cognitivo y emocional debido a la constante detección de saliencia.

Lo anterior parece no estar asociado a un sexo en particular o evento traumático desencadenante del TEPT. No obstante, los estudios analizados

no están exentos de limitaciones y se deben de realizar más investigaciones al respecto y mejorar en cuanto a método (tanto las muestras como los criterios y tipos de grupo control) para obtener resultados más confiables y robustos.

Como futuras líneas de investigación, podría ser interesante el considerar la relación entre los diferentes tipos de alteración de las redes y otras variables

como la severidad de los síntomas, el rango de edad, el sexo y el tipo de trauma, para ello, los estudios deben estar diseñados para aportar datos diferenciados al respecto con una muestra considerablemente alta. Es necesario también la investigación en torno al desarrollo de tratamientos enfocados a rehabilitar estas redes neuronales implicadas en el TEPT como complemento a otro tipo de terapias y la evaluación de técnicas terapéuticas en la misma línea.

Declaración de intereses

La autoría niega tener conflictos de interés de cualquier tipo.

Financiamiento

Este trabajo de investigación no ha recibido ningún tipo de financiamiento.

REFERENCIAS

1. Uddin LQ. Salience Network of the Human Brain. *Salience Network of the Human Brain*. 2016. 1–34 p.
2. Seeley WW. The Salience Network: A Neural System for Perceiving and Responding to Homeostatic Demands. *J Neurosci*. 2019;39(50):9878–82.
3. Chan A, Cozolino L, Chairperson PDD. Graduate School of Education and Psychology the fragmentation of self and others : the role of the default mode network in post-traumatic stress disorder A clinical dissertation submitted in partial satisfaction of the requirements for the degree of Docto. 2016;
4. Eric Chamberlin D. The network balance model of trauma and resolution—level i: Large-scale neural networks. *J EMDR Pract Res*. 2019;13(2):124–42.
5. Sha Z, Wager TD, Mechelli A, He Y. Common Dysfunction of Large-Scale Neurocognitive Networks Across Psychiatric Disorders. *Biol Psychiatry*. 2019;85(5):379–88.
6. Lanius RA, Frewen PA, Tursich M, Jetly R, McKinnon MC. Restoring large-scale brain networks in ptsd and related disorders: A proposal for neuroscientifically-informed treatment interventions. *Eur J Psychotraumatol*. 2015;6:1–12.
7. PRISMA. No Title [Internet]. 2009. Available from: <http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram>
8. Barredo J, Aiken E, Van 'T Wout-Frank M, Greenberg BD, Carpenter LL, Philip NS. Network functional architecture and aberrant functional connectivity in post-traumatic stress disorder: A clinical application of network convergence. *Brain Connect*. 2018;8(9):549–57.
9. Brunetti M, Marzetti L, Sepede G, Zappasodi F, Pizzella V, Sarchione F, et al. Resilience and cross-network connectivity: A neural model for post-trauma survival. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2017;77(April):110–9.
10. Reuveni I, Nugent AC, Gill J, Vythilingam M, Carlson PJ, Lerner A, et al. Altered cerebral benzodiazepine receptor binding in post-traumatic stress disorder. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2018;8(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41398-018-0257-9>
11. Weng Y, Qi R, Zhang L, Luo Y, Ke J, Xu Q, et al. Disturbed effective connectivity patterns in an intrinsic triple network model are associated with posttraumatic stress disorder. *Neurosci*. 2019;40(2):339–49.
12. Fani N, King TZ, Clendinen C, Hardy RA, Surapaneni S, Blair JR, et al. Attentional control abnormalities in posttraumatic stress disorder: Functional, behavioral, and structural correlates. *J Affect Disord*. 2019;253(February):343–51.

13. Lazarov A, Zhu X, Suarez-Jimenez B, Rutherford BR, Neria Y. Resting-state functional connectivity of anterior and posterior hippocampus in posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res*. 2017;94:15–22.
14. Russman Block S, Weissman DH, Sripada C, Angstadt M, Duval ER, King AP, et al. Neural Mechanisms of Spatial Attention Deficits in Trauma. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2019;1–11.
15. Zukerman G, Pinhas M, Ben-Itzhak E, Fostick L. Reduced electrophysiological habituation to novelty after trauma reflects heightened salience network detection. *Neuropsychologia*. 2019;134(July).
16. Dunkley BT, Doesburg SM, Jetly R, Sedge PA, Pang EW, Taylor MJ. Characterising intra- and inter-intrinsic network synchrony in combat-related post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Res - Neuroimaging [Internet]*. 2015;234(2):172–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2015.09.002>
17. Misaki M, Phillips R, Zotev V, Wong CK, Wurfel BE, Krueger F, et al. Connectome-wide investigation of altered resting-state functional connectivity in war veterans with and without posttraumatic stress disorder. *NeuroImage Clin*. 2018;17(April 2017):285–96.
18. Russman Block S, King AP, Sripada RK, Weissman DH, Welsh R, Liberzon I. Behavioral and neural correlates of disrupted orienting attention in posttraumatic stress disorder. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2017;17(2):422–36.
19. Yuan H, Phillips R, Wong CK, Zotev V, Misaki M, Wurfel B, et al. Tracking resting state connectivity dynamics in veterans with PTSD. *NeuroImage Clin*. 2018;19(April):260–70.
20. Fu S, Ma X, Wu Y, Bai Z, Yi Y, Liu M, et al. Altered local and large-scale dynamic functional connectivity variability in posttraumatic stress disorder: A resting-state fMRI study. *Front Psychiatry*. 2019;10(APR):1–8.
21. Liu Y, Li L, Li B, Feng N, Li L, Zhang X, et al. Decreased Triple Network Connectivity in Patients with Recent Onset Post-Traumatic Stress Disorder after a Single Prolonged Trauma Exposure. *Sci Rep [Internet]*. 2017;7(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-12964-6>
22. Ke J, Zhang L, Qi R, Xu Q, Zhong Y, Liu T, et al. Typhoon-Related Post-Traumatic Stress Disorder and Trauma Might Lead to Functional Integration Abnormalities in Intra- and Inter-Resting State Networks: A Resting-State Fmri Independent Component Analysis. *Cell Physiol Biochem*. 2018;48(1):99–110.
23. Scott E. NIH Public Access. *J Exp Stroke Transl Med [Internet]*. 2010;3(1):19–27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
24. Akiki TJ, Averill CL, Abdallah CG. A Network-Based Neurobiological Model of PTSD: Evidence From Structural and Functional Neuroimaging Studies. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(11).
25. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: A unifying triple network model. *Trends Cogn Sci [Internet]*. 2011;15(10):483–506. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003>
26. Balthazar MFL, Pereira FRS, Lopes TM, da Silva EL, Coan AC, Campos BM, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease are related to functional connectivity alterations in the salience network. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(4):1237–46.
27. Abbott AE, Nair A, Keown CL, Datko M, Jahedi A, Fishman I, et al. Patterns of Atypical Functional Connectivity and Behavioral Links in Autism Differ between Default, Salience, and Executive Networks. *Cereb Cortex*. 2016;26(10):4034–45.
28. Seo J, Oliver KI, Daffre C, Moore KN, Lasko NB, Pace-Schott EF. In Trauma-Exposed Individuals, Self-Reported Hyperarousal and Sleep Architecture Predict Resting-State Functional Connectivity in Frontocortical and Paralimbic Regions. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2019;(December):1059–69.
29. Rezaei N, Saghazadeh A. Biophysics and Neurophysiology of the Sixth Sense. *Biophysics and Neurophysiology of the Sixth Sense*. 2019. 1–362 p.
30. Ibañez A, Gleichgerrcht E, Manes F. Clinical effects of insular damage in humans. *Brain Struct Funct*. 2010;214(5–6):397–410.
31. Ham T, Leff A, de Boissezon X, Joffe A, Sharp DJ. Cognitive control and the salience network: An investigation of error processing and effective connectivity. *J Neurosci*. 2013;33(16):7091–8.
32. Paus T, Castro-Alamancos MA, Petrides M. Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci*. 2001;14(8):1405–11.