

Hijos de pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I de una población paisa: perfil psicopatológico y neuropsicológico

Juan David Palacio¹
Ana María Zapata-Barco²
Daniel Camilo Aguirre-Acevedo³
Santiago Estrada-Jaramillo⁴
Ana Lucía Tamayo⁵
Juan Pablo Lopera-Vásquez⁶
María Cecilia López⁷
Carlos López-Jaramillo⁸

Resumen

Objetivo: Caracterizar los principales hallazgos psicopatológicos y los perfiles neuropsicológicos de un grupo de hijos de pacientes adultos con TAB de ascendencia antioqueña. *Métodos:* 20 sujetos hijos de pacientes con TAB tipo I se evaluaron por medio de la entrevista diagnóstica K-SADS-LP para establecer sus diagnósticos según criterios del DSM-IV-TR. También se les aplicaron varias subpruebas de la Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI) y una versión abreviada de la Escala de Inteligencia para niños WISC III. Los padres bipolares y los copadres biológicos fueron evaluados con la Entrevista Diagnóstica para Estudios Genéticos (DIGS). *Resultados:* Los trastornos psiquiátricos más frecuentes fueron los de ansiedad de separación (35%), fobia simple (20%), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (50%) y trastorno oposicionista y desafiante (20%). Como un hallazgo psicopatológico frecuente, este grupo presentó, además, síntomas subsindromáticos de ansiedad y trastorno

-
- ¹ Médico psiquiatra infantil. Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI), Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
 - ² Médica psiquiatra. Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI), Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
 - ³ Estadístico, magíster en Epidemiología. Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI), Universidad de Antioquia. Instituto de Investigaciones Médicas, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
 - ⁴ Médico psiquiatra. Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI), Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
 - ⁵ Residente de Psiquiatría. Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI), Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
 - ⁶ Neuropsicólogo. Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI), Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
 - ⁷ Trabajadora social. Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI), Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
 - ⁸ Médico psiquiatra. Coordinador del Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI) y jefe del Departamento de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

por déficit de atención con hiperactividad. Ninguno de los hijos evaluados presentó TAB y solo dos casos presentaron trastorno depresivo mayor; sin embargo, se encontraron síntomas subsindromáticos para manía en una cuarta parte de la muestra. Los hallazgos neuropsicológicos principales en los HPB fueron dificultades de memoria de evocación, memoria diferida y almacenamiento de información. *Conclusiones:* Este grupo de niños y adolescentes hijos de padres con TAB tipo I del aislado genético antioqueño, presenta diagnósticos según el DSM-IV-TR de trastorno de ansiedad y TDAH y, además, síntomas subsindrómicos de diversos trastornos psiquiátricos, incluido el TAB. Algunas medidas neuropsicológicas muestran un menor rendimiento en pruebas de memoria y atención.

Palabras clave: Trastorno afectivo bipolar, psicopatología, neuropsicología.

Title: Offspring of Patients with Bipolar Disorder Type I from the 'Paisa' Population: Psychopathological and Neuropsychological Profile

Abstract

Objective: To characterize the main psychopathological findings and neuropsychological profiles in a group of offspring of parents with Bipolar Disorder of Antioquia-Colombian ancestry. *Methods:* 20 children of parents with bipolar disorder type I were assessed using the K-SADS-PL in order to establish their diagnosis according with DSM-IV-TR criteria. Neuropsychological assessment was done by using subtests of the "Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI)" and the abbreviated version of WISC III. Bipolar parents and biological co-parents were evaluated with the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS). *Results:* The most common psychiatric disorders found were separation anxiety disorder (35%), simple phobia (20%), attention deficit hyperactivity disorder (50%), and oppositional defiant disorder

(20%). This group of offspring also presented subsyndromal anxiety and ADHD symptoms as a common psychopathological finding. None of the children assessed had bipolar disorder and only two cases presented major depressive disorder. However, subsyndromal symptoms for mania were found in a quarter of the sample. The main neuropsychological findings in the offspring were difficulties in memory evocation, memory recall, and long term memory. *Conclusions:* This group of children and adolescents of parents with BD type I from paisa population (Colombia) genetic isolate presents DSM-IV-TR diagnoses of anxiety and disruptive disorders and subsyndromal symptoms of several psychiatric disorders including BD. Some neuropsychological measures show low performance in memory and attention tests.

Key words: Bipolar disorder, psychopathology, neuropsychology.

Introducción

El término *hijos de pacientes bipolares* (HPB) (1) se refiere a aquellos sujetos que tienen por lo menos un padre biológico que cumple con los criterios de trastorno afectivo bipolar (TAB) tipo I, según el DSM-IV-TR (2).

En los HPB la literatura ha evidenciado una alta prevalencia de trastornos psiquiátricos, al describir que tienen un riesgo 2,7 veces mayor de presentar cualquier trastorno (3). Entre ellos, los de mayor frecuencia son los trastornos de ansiedad, en un 44,1%; así, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico y trastorno de ansiedad por separación son los más frecuentes (4). Es importante tener en cuenta

la posibilidad de que los HPB tengan un riesgo mayor de presentar trastornos de ansiedad, sin desconocer que su aparición temprana podría ser una manifestación prodrómica de TAB (5,6).

Seguido de estos se encuentran los trastornos disruptivos, con una comorbilidad del 26,5%, en particular para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), con un 23,5%, y para trastorno opositorista desafiante (TOD) y trastorno disocial de la conducta (TDC) una comorbilidad cercana al 22% (7). El trastorno depresivo mayor (TDM) y la distimia se presentan en un 15%, aproximadamente; además, varios investigadores proponen un riesgo entre cuatro y seis veces mayor de padecer TAB en este grupo (8), hasta llegar incluso a encontrar una incidencia de trastornos del espectro bipolar (TAB I, TAB II y ciclotimia) entre el 14% y el 50% (6,9).

También, se han identificado síntomas tempranos, prodrómicos y subumbrales para varios tipos de psicopatologías, en especial el TAB; es así como Carlson y Kashani (1993) describieron formas subsindromáticas de TAB entre el 6% y 13% de los adolescentes en riesgo, síntomas que según otros estudios preceden aproximadamente entre 9 y 12 años el inicio de la enfermedad (7,9-14).

En la funcionalidad, se han encontrado en los HPB bajas puntuaciones en el Children's Global Assessment Scale (CGAS), en comparación con hijos de controles; no

solo por la presencia temprana de psicopatología, sino, también, por el ambiente familiar conflictivo y deficitario en cohesión y organización, por la alta frecuencia de hospitalizaciones de sus padres, varios episodios afectivos y consumo de sustancias psicoactivas que se dan en estos padres con TAB (1,15,16).

Hay pocos estudios que describan el perfil neuropsicológico específicamente en el grupo de los HPB, pues la gran mayoría de estudios incluyen a todos los familiares en primer grado de consanguinidad. Algunos han encontrado diferencias en las pruebas de inteligencia, específicamente un mayor puntaje en la subprueba verbal que en la manipulativa, con diferencias de hasta 15 puntos en un 39% de niños HPB, comparados con el 13% de la población general (17). Otros hallazgos señalan la posibilidad de alteraciones en la memoria, atención y función ejecutiva (18), en especial en los hijos de madres afectadas se encuentran déficits en funcionamiento ejecutivo, memoria espacial y atención, en comparación con hijos de madres sin enfermedad mental (19). Igualmente, niños con un padre o un hermano con TAB cometieron más errores en la identificación de la emoción en rostros que los sujetos controles (20,21). Es posible que estas alteraciones se relacionen con un pobre desempeño académico y, a su vez, con cierto tipo de expresiones psicopatológicas, como trastornos disruptivos y/o trastornos del afecto,

o también con los posibles pródromos de un TAB (17).

En la literatura mundial se han descrito algunas poblaciones con una alta carga genética en la presentación del TAB; la población “paisa” es un grupo étnico con algunas peculiaridades en su formación (22,23) que favorecen la asociación entre la agregación familiar y la presencia de un trastorno específico.

El propósito de este estudio es describir los características psicopatológicas y los perfiles neuropsicológicos de HPB de una población “paisa”, conocer la frecuencia de TAB en esta población en riesgo y describir las formas subsindrómicas que los caracterizan.

Metodología

El presente es un estudio de tipo descriptivo y transversal. Para su desarrollo se evaluaron sujetos hijos de padres que tuvieran el diagnóstico de TAB tipo I por evaluación con DIGS (24), y otros criterios de inclusión: que los padres afectados fueran sujetos pertenecientes a familias descendientes de “paisas” en más de dos generaciones y que tuvieran más de dos miembros afectados por TAB I, según los criterios diagnósticos del DSM-IV, en sus familias; además, presentar por lo menos una hospitalización psiquiátrica antes de los 50 años (documentada por historia clínica) (22). Para la pareja de este caso índice, que se denominara *copadre biológico*, solo se necesitaba

su consentimiento de participar en el estudio y que al momento de la evaluación estuviera en capacidad de responder las preguntas formuladas.

Los HPB seleccionados fueron aquellos sujetos que tuvieran 6 o más años y menos de 17 años al momento de la entrevista, que contaran con el consentimiento de los padres de participar en el estudio y su propio asentimiento. Fueron excluidos aquellos que cumplieran con los criterios del DSM-IV-TR para retardo mental o autismo clásico.

Procedimientos

El protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. El estudio inició en febrero del 2009; el tiempo requerido para la recolección de la muestra fue de 14 meses. La muestra fue seleccionada de un grupo de pacientes bipolares ya conocidos por el Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI) de la Universidad de Antioquia.

De una lista inicial de 70 afectados se encontró que 30 tenían hijos. De los anteriores, solo 13 tenían hijos que se encontraban entre los 6 y los 17 años al momento de contactar a las familias. Se encontraron 20 sujetos que cumplían los criterios de inclusión como HPB. Se excluyeron 8 HPB, por no cumplir con los criterios de edad.

Se realizó la entrevista DIGS a los copadres biológicos para deter-

minar su estatus clínico (afectado o no afectado para TAB). A los HPB se les realizó la entrevista diagnóstica para trastornos afectivos y esquizofrenia en niños escolares —versión presente y longitudinal (K-SADS-PL)— para establecer el diagnóstico, según criterios del DSM-IV-TR (25,26). Cada entrevista duró dos horas en promedio.

No fue posible contactar a dos de los copadres biológicos; en estos casos, el consentimiento informado de los hijos fue firmado por el padre con TAB que en ese momento estaba en la fase estable de su enfermedad.

La prueba neuropsicológica utilizó las subpruebas de la *evaluación neuropsicológica infantil* (ENI), que cuenta con valores de normalidad para la población colombiana (27). Para la evaluación de la memoria episódica verbal inmediata y diferida, así como las estrategias de almacenamiento y evocación de información semántica, se aplicó la subprueba de memoria de palabras, en tanto que para la memoria episódica visual se aplicó la subprueba de evocación de una figura compleja. Por su parte, para la evaluación de la atención, la memoria inmediata y operativa se utilizaron las subescalas de cancelación de dibujos, cancelación de letras y los dígitos en progresión y en regresión. Finalmente, las funciones ejecutivas se evaluaron por medio de las subpruebas de fluidez verbal semántica y fonológica, y la subprueba de clasificación de tarjetas, para determinar flexibilidad cognitiva.

La velocidad psicomotora fue determinada por medio de la subprueba de búsqueda de símbolos de la escala Wechsler de inteligencia para niños WISC III (28) y se usó la subprueba de reconocimiento de expresiones de la ENI. La evaluación neuropsicológica duró, aproximadamente, 1,5 horas.

Se ejecutó un procedimiento de *mejor estimación diagnóstica* (*best estimate*) por parte de dos psiquiatras expertos (JDP y CAL), de las entrevistas realizadas por los evaluadores (SEJ, AMZ y AT); estos revisaron por separado toda la información disponible (DIGS y K-SADS-PL) de cada sujeto, con el fin de corroborar el diagnóstico. En ninguno de los casos hubo desacuerdo, por lo cual no se requirió un tercer evaluador.

Instrumentos para recolección de la información

Entrevista diagnóstica para estudios genéticos (DIGS)

Fue desarrollada por el National Institute of Mental Health (NIMH), de Estados Unidos, para estudios genéticos de esquizofrenia y trastornos del estado de ánimo. Proporciona una evaluación detallada de psicosis, trastornos del estado de ánimo y relacionados con sustancias para un diagnóstico diferencial confiable; además, permite registrar minuciosamente información sobre la fenomenología de los trastornos. Fue traducida y validada para Co-

lombia y tiene alta confiabilidad prueba-reprueba e interevaluador. La aplicación tiene una duración de, aproximadamente, dos horas DIGS (24).

Entrevista diagnóstica para trastornos afectivos y esquizofrenia en niños escolares —versión presente y longitudinal (K-SADS-PL)—

Es una entrevista semiestructurada, aplicada por un profesional capacitado a los padres y a los niños o adolescentes (25,26). Está diseñada para obtener puntajes de severidad de la sintomatología de algún trastorno psiquiátrico en el presente y en el pasado; incluye, además, la escala de valoración global de niño (Children's Global Assessment Scale, CGAS) (29), que evalúa el nivel de desempeño del niño o adolescente en diferentes áreas, con o sin síntomas. Este instrumento fue traducido al español y adaptado para entrevista en México (30). Actualmente, este instrumento no se encuentra validado en la población colombiana.

Variables

Características clínicas de los HPB

Se tomó en cuenta la presencia actual y a lo largo de la vida de los principales diagnósticos psiquiátricos, así como los puntajes de la escala de valoración global del niño (en el presente y el pasado) y los episodios de mayor severidad.

Se determinó como presentación *subumbral* la presencia de ítems del K-SADS-PL, que estaban presentes, pero que no tenían: un nivel clínico significativo como para causar repercusiones en el funcionamiento del sujeto, una duración o frecuencia para ser considerados como síntomas definitivos o un número de síntomas insuficiente para cumplir con los criterios del DSM-IV-TR.

Características clínicas

Para ambos padres se evaluó la presencia de trastornos ansiosos, dependencia a alcohol, tabaco o sustancias, la presencia o no de comorbilidades o ausencia de diagnósticos en el caso de los no afectados. Respecto a los trastornos afectivos, se evaluó la polaridad en el primer episodio, la historia de episodios mixtos y episodios depresivos, y la presencia de síntomas psicóticos. Para los padres afectados se describió, además, la edad para el primer episodio, número total de episodios, duración del TAB en años, número de episodios en años, edad para el último episodio y puntaje de la evaluación funcional global.

Procesamiento de los datos y análisis estadístico

Dos personas diferentes introdujeron por separado en una base de datos en SPSS, versión 15.0, los datos obtenidos de cada evaluación, previa verificación de que los forma-

tos estuvieran completamente diligenciados. Se realizó limpieza de los datos al evaluar frecuencias, promedios y distribución en gráficas. Para describir a los sujetos participantes en el estudio se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas, y frecuencia y porcentajes para las cualitativas.

Resultados

Los datos demográficos de los padres afectados, los no afectados y los HPB se encuentran en las tablas 1

y 3, y los datos clínicos se presentan en las tablas 2, 4 y 5.

Los 13 padres afectados contaban con el diagnóstico de TAB tipo I; se encontró una preponderancia de sexo femenino en el 53,8% ($n = 7$), una mediana de edad de inicio del TAB de 20 años (RIC 17,5-26,0), con una mediana en el número de episodios de 3,0 (RIC 2,0-4,0). El 76,9% de los padres bipolares comenzó con un episodio de manía, el 53,8% tuvo síntomas psicóticos y el 69,2% no presentó comorbilidades. En la escala de evaluación global al

Tabla 1. Características sociodemográficas de los padres

Características	Padres afectados				Copadres biológicos			
	Me-diana	RIC*	Mín.	Máx.	Me-diana	RIC*	Mín.	Máx.
Edad (años)	45,00	39,35-53,35	28,0	57,0	43,90	40,7-47,5	25,7	59,6
Años de escolaridad	7,0	5,0-15,50	1,0	18,0	5,0	3,0-11,0	1,0	18,0
Edad del primer episodio afectivo	20,00	17,50-26,0	13,0	42,0				
Número total de episodios	3,0	2,0-4,0	1,0	6,0				
Duración del TAB en años	15,0	7,0-28,0	1,0	37,0				
Número de episodios al año	0,2	0,13-0,34	0,1	1,0				
Edad del último episodio afectivo‡	38	30,0-41,0	19,0	49,0				
Evaluación funcional global (GAF)†	85	80,0-85,0	75,0	85,0	95	90,0-95,0	41,0	100

* Rango intercuartílico: Mín.: mínimo; Máx.: máximo.

† GAF al momento de la entrevista.

‡ Respecto al momento de la evaluación.

Tabla 2. Características clínicas de los padres

Características	Padres afectados n = 13 (%)	Copadres biológicos n = 11 (%)
Sin comorbilidad	9 (69,2)	NA
Sin psicopatología	NA	4 (18,2)
Una o más comorbilidades	4 (30,8)	3 (27,3)
Algún trastorno de ansiedad	0	4 (36,4)
Alcoholismo	4 (30,8)	1 (9,1)
Tabaquismo	2 (16,7)	3 (27,3)
Dependencia a sustancias	2 (15,4)	0
Trastorno depresivo mayor	0	5 (45,5)
Características del TAB	Padres afectados n = 13, (%)	Copadres biológicos n = 11, (%)
Historia de episodios mixtos	2 (16,7)	0
Historia de episodios depresivos	6 (53,8)	0
Debut del primer episodio de manía	10 (76,9)	0
Debut del primer episodio de depresión	2 (15,4)	0
Debut del primer episodio mixto	1 (7,70)	0
Presencia de síntomas psicóticos	6 (53,8)	0

momento de la entrevista se encontró una mediana de 85 puntos (RIC 80,0-85,0).

Los once copadres biológicos presentaron TDM en el 45,5% de los casos y algún trastorno de ansiedad en el 36,4%. En general, no hay diferencias entre los sujetos afectados y no afectados en cuanto a la edad, la escolaridad, la ocupación y el puntaje en la escala de evaluación funcional (GAF).

Un 57,92% de los HPB fueron de sexo masculino, y con una mediana

para la edad de 15,2 años (RIC 8,5-17,3). Una cuarta parte de los HPB estudiados tenían los padres separados al momento de la entrevista. La gran mayoría de los hijos ha tenido un desarrollo académico y social adecuado, sin hospitalizaciones, y en general, una buena evolución. Todos los HPB estaban escolarizados al momento de la entrevista.

Los trastornos psiquiátricos más frecuentes en los HPB fueron los de ansiedad y los disruptivos, y en una menor proporción, los trastornos

Tabla 3. Características sociodemográficas de hijos de pacientes bipolares

Características	Frecuencia n	Porcentaje %	Mediana	RIC*	Mín.	Máx.
Sexo masculino	11	57,92				
No pierden años	16	80,0				
Padres separados	5	25,0				
Edad (años)			15,2	8,5 -17,3	6,8	18,9
Años de escolaridad			6,0	2,0 -10,0	0	11,0
Años de escolaridad perdidos			1,0	1,0-1,5	1,0	3,0
Edad a la separación			9,4	8,24-11,29	6,7	12,0
Edad de embarazo			30,5	24,96-33,07	24,96	33,07

* Rango intercuartílico: Máx.: máximo; Mín.: mínimo.

afectivos. Los trastornos de ansiedad en algún momento de la vida se presentaron en más de la mitad de los sujetos; el trastorno de ansiedad por separación fue el más frecuente, con un 35%, seguido por las fobias simples, en un 20%. Los síntomas de ansiedad subsindrómicos son el hallazgo psicopatológico más frecuente en todas las evaluaciones realizadas, con una frecuencia del 45% para cada uno de los trastornos (ansiedad por separación, ansiedad generalizada y fobias específicas). El más frecuente de los trastornos disruptivos fue el diagnóstico de TDAH, seguido de TOD y TDC. La mitad de los HPB presentaron TDAH en cualquier momento de su vida, y un 40% adicional, síntomas subsindrómicos de TDAH. Se evidenció TOD en el 20% de los sujetos evaluados y un 45% presentó síntomas subsin-

drómicos de este; en cuanto al TDC, se encontró en el 25% de los niños evaluados y otro 25% presentaba síntomas subsindrómicos de este.

Ninguno de los hijos evaluados presentó TAB y solo dos casos cumplieron con todos los criterios para TDM. Como se observa en las tablas 4 y 5, se encontraron síntomas subsindrómicos para manía en un 25% y para depresión, en un 40%. Ninguno de los sujetos presentó psicosis, enuresis, encopresis, *tics*, trastorno por consumo de tabaco, alcohol o sustancias.

Para facilitar los análisis de resultados de las pruebas neuropsicológicas se decidió dividir la muestra según el nivel del CI total en normal y bajo (CI bajo < 80). El ENI cuenta con estandarización para la población colombiana, y por esta razón, las variables de cada subprueba están

Tabla 4. Características clínicas de hijos de pacientes bipolares

Diagnóstico	Presente n = 20 (%)	Pasado n = 20 (%)	Alguna vez en la vida n = 20 (%)	Subsindromáti- cos n = 20 (%)
Cualquier trastorno afectivo	2 (10,0)	2 (10,0)	2 (10,0)	8 (40,0)
Depresión	2 (10,0)	2 (10,0)	2 (10,0)	8 (40,0)
Manía	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (25,0)
Cualquier trastorno de ansiedad	10 (50,0)	8 (40,0)	11 (55,0)	13 (65,0)
Trastorno de pánico	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,0)
TAS	7 (35,0)	7 (35,0)	7 (35,0)	9 (45,0)
Fobia social	1 (5,0)	1 (5,0)	1 (5,0)	2 (10,0)
Agorafobia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (15,0)
Fobia simple	4 (20,0)	2 (10,0)	4 (20,0)	9 (45,0)
TAG	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (45,0)
TOC	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (5,0)	6 (30,0)
TEPT	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (25,0)
Cualquier trastorno disruptivo	10 (50,0)	8 (40,0)	10 (50,0)	8 (40,0)
TDAH	9 (45,0)	8 (40,0)	10 (50,0)	8 (40,0)
TOD	3 (15,0)	2 (10,0)	4 (20,0)	9 (45,0)
TDC	4 (20,0)	4 (20,0)	5 (25,0)	5 (25,0)
Otros trastornos				
Cigarrillo	0 (0,0)	NA	0 (0,0)	2 (10,0)
Alcohol	0 (0,0)	NA	0 (0,0)	4 (20,0)
Psicosis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (15,0)

Abreviaturas: TAS: Trastorno de ansiedad por separación; TAG: Trastorno de ansiedad generalizada; TOC: Trastorno obsesivo compulsivo; TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TOD: Trastorno oposicionista desafiante; TDC: Trastorno disocial de la conducta; TEPT: Trastorno de estrés postraumático; Min.: Mínimos; Máx.: Máximos.

expresadas en los percentiles. El grupo con CI normal presentó percentiles muy bajos, en la cancelación de dibujos, memoria lógica diferida, fluidez fonológica y reconocimiento de emociones. El grupo con CI bajo presentó percentiles muy bajos en clasificación (perseverativa) y en varias pruebas de memoria (verbal de

evocación, claves y lógica diferida). Estos resultados pueden verse en la Tabla 6.

Discusión

Este es el primer estudio en Colombia sobre las variables psicopatológicas y neuropsicológicas de

Tabla 5. Escala de evaluación global

	Mediana	RIC*	Mín.	Máx.
CGAS presente	89	80,5-93,75	70	100
CGAS más severo del presente	87	75,25-93,75	63	100
CGAS del pasado	89	80,75-93,0	60	100
CGAS más severo del pasado	87	78,25-90,0	60	100

RIC: Rango intercuartílico; CGAS: Escala de evaluación global en niños.

los HPB. La población fue obtenida a partir de padres con TAB tipo I, con un comienzo del TAB en edad temprana; la presencia de varios episodios, en la mayoría de ellos con síntomas psicóticos, y antecedentes claros de hospitalización, características que garantizan un fenotipo claro de TAB en cuanto a clínica y severidad. La gran mayoría de los copadres biológicos fueron contactados para obtener información sobre estos hijos, y, además, para ser evaluados con el mismo instrumento DIGS (24).

En esta población de HPB se encontró que las patologías más prevalentes eran las de los grupos de trastornos de ansiedad y trastornos disruptivos, mientras que la presencia de trastornos afectivos en los HPB fue muy baja para TDM y negativa para el caso del TAB. Al respecto hay posturas diversas en cuanto al comienzo del TAB en HPB; varios autores proponen que los HPB en efecto comienzan con patologías afectivas (1,31,32), mientras que

otros, por el contrario, sostienen que el comienzo psicopatológico en estos sujetos se da con trastornos de ansiedad o disruptivos, como el TDAH (33-37).

En el momento no es posible concluir que esta muestra tenga menor o igual proporción de trastornos afectivos que la población general, debido a que no hay un grupo control. Sin embargo, es llamativo el gran número de casos con TAS, fobia simple y TDAH encontrado, a pesar de no tener un grupo comparativo. Se debe tener presente que la muestra es pequeña y ello puede constituir un factor que afecta estos resultados. Los datos contrastan con un estudio realizado en Brasil con 43 madres bipolares y grupos control (con otros trastornos psiquiátricos y sin trastornos psiquiátricos) (38), en el cual se encontró que solo el 5% de los hijos presentaban algún trastorno afectivo, y tan solo 2,3% de todos los HPB presentaron TAB. En el mismo estudio se encontró una presentación de TDAH del 11,6% y de TAS, del 11,6%.

En este grupo de HPB varios han presentado algunos síntomas de hipomanía/manía a través de la vida, estos fueron denominados casos subsindromáticos. Una cuarta parte de la muestra presentó síntomas de TAB, y la mitad, síntomas de depresión. Estos datos deben tomarse con cautela, pues la definición utilizada de subsindromáticos en este estudio es muy amplia (12,32,39-42), y pueden estar incluidos sujetos con poca sintomatología y sin repercusión (43). No obstante, este tipo de casos han sido seguidos en otras muestras, y se ha demostrado que pueden evolucionar a diagnósticos como TAB o TAB no especificado (44-46), o en otros casos, a TDM (47).

Diversos autores mencionan dos factores que aumentan el riesgo de heredar TDAH en los HPB: edad de comienzo de TAB temprana y que el padre bipolar tenga antecedentes de TDAH en la infancia (48). En esta muestra, el primero de los factores podría estar relacionado, mientras que para el segundo se tiene la limitación de que el instrumento DIGS aplicado en los adultos no cuenta con un apartado para la detección de TDAH y otros trastornos disruptivos.

Al analizar el desempeño neuropsicológico de ambos grupos, el de CI normal y el de CI bajo, se encuentra que en los dos se presentó un pobre rendimiento en la prueba de cancelación de dibujos, lo cual indica que hay presencia de problemas atencionales y de velocidad de procesamiento. Este resultado

es consistente con estudios previos en HPB que señalan problemas atencionales y de funcionamiento ejecutivo (19).

Las dificultades de memoria también se presentan en ambos grupos; son mayores en los HPB que presentaron un CI bajo, lo cual indicaría que el CI podría tener una influencia en el desempeño mnésico, en particular podría influir en la capacidad de evocación de la memoria episódica verbal, mientras que en los HPB con CI normal solo se encuentran problemas para este tipo de memoria, pero cuando se presenta una relación lógica entre los elementos por almacenar (memoria lógica).

Estudios previos han mostrado que dificultades en memoria episódica son frecuentes en familiares de pacientes con TAB, en particular se han reportado dificultades mnésicas en gemelos monocigóticos (49), así como en hermanos de pacientes con TAB, lo cual da peso a la hipótesis de que las dificultades de memoria no son exclusivas de los pacientes, sino que se pueden ver extendidas a sus familiares.

En cuanto al reconocimiento de emociones, se encontró un bajo desempeño en los HPB, incluso cuando se separaron según el nivel del CI (normal o bajo). Este resultado es llamativo, pues es frecuente que los adolescentes o niños que han desarrollado TAB presenten falencias o bajo rendimiento cognitivo en la identificación de emociones, tal como

Tabla 6. Variables neuropsicológicas HPB

Variables	CI normal n = 10				CI bajo n = 7			
	Mediana	RIC	Mín.	Máx.	Mediana	RIC	Mín.	Máx.
Edad (años)	9,0	7,25-13,75	6,0	16,0	16,0	10,5-16	9,0	17,0
Percentil de aciertos de la prueba de clasificación	26,0	4,75-62,75	0,0	91,0	37,0	31,5-83,0	0,0	91,0
Percentil de categorías de la prueba de clasificación	37,0	5,5-56,5	0,0	84,0	37,0	9,0-63,0	0,0	63,0
Percentil de las respuestas perseverativas de la prueba de clasificación	31,5	10,75-56,5	0,0	75,0	30,0	15,5-37,0	5,0	63,0
Percentil de la pérdida de categoría de la prueba de clasificación	63,0	19,5-72,0	0,1	75,0	63,0	34,0-63,0	0,1	63,0
Percentil de dígitos en progresión	44,0	37,0-59,75	16,0	98,0	43,50	37,0-59,75	9,0	63,0
Percentil de dígitos en regresión	63,0	56,25-81,75	1,0	91,0	37,0	10,50-43,50	5,0	63,0
Percentil de la copia de figura compleja	56,5	32,0-75,0	0,0	91,0	63,0	38,0-69,0	16,0	75,0
Percentil de la evocación de figura compleja	73,5	53,25-89,25	9,0	95,0	63,0	50,0-83,0	37,0	99,0
Percentil de la cancelación de dibujos	16,0	10,75-34,25	0,0	98,0	7,0	1,33-49,5	0,0	63,0
Percentil del total de ensayos de memoria verbal	50,0	21,25-63,0	9,0	63,0	5,0	3,5-43,5	2,0	63,0

Variables	CI normal n = 10				CI bajo n = 7			
	Mediana	RIC	Mín.	Máx.	Mediana	RIC	Mín.	Máx.
Percentil de la evocación espontánea de la memoria verbal	57,0	26,0-63,0	5,0	84,0	16,0	5,5-43,5	2,0	63,0
Percentil de la evocación con claves de la memoria verbal	50,0	37,0-50,0	2,0	84,0	9,0	4,5-29,5	0,0	50,0
Percentil del reconocimiento de memoria verbal	50,0	19,25-63,0	0,4	63,0	50,0	43,5-62,5	0,0	75,0
Percentil de la memoria lógica inmediata	43,5	28,75-63,0	0,0	63,0	37,0	5,5-50,0	0,0	75,0
Percentil de la memoria lógica diferida	15,5	5,0-26,0	0,0	37,0	5,0	2,0-10,5	0,0	37,0
Percentil animales fluidez verbal	37,0	21,25-50,0	5,0	99,0	37,0	37,0-37,0	0,0	50,0
Percentil frutas fluidez verbal	16,0	9,0-44,0	9,0	98,0	50,0	21,0-50,0	2,0	63,0
Percentil fluidez fonológica	26,0	10,25-37,0	2,0	99,0	37,0	16,0-43,5	0,0	84,0
Percentil reconocimiento de emociones	7,0	2,0-50,0	0,0	63,0	9,0	2,0-62,5	0,0	75,0
CI verbal	90,0	84,0-98,0	70,0	118,0	72,0	59,5-82,5	46,0	92,0
CI manipulativo	96,0	91,75-100	91,0	104,0	68,0	68,0-83,0	58,0	91,0
CI total	92,0	86,75-97,75	83,0	106,0	75,0	63,5-78,5	49,0	79,0

se ha encontrado en estudios previos (50,51). Además, en otros estudios se ha encontrado que en los niños con un padre o con un hermano con TAB también se muestran dificultades para reconocer emociones (20,21). Este tipo de hallazgos podrían ser indicadores de la existencia de posibles endofenotipos cognitivos asociados con el procesamiento emocional en el TAB.

En Colombia, las características neuropsicológicas de los pacientes bipolares tipo I han sido evaluadas previamente (52). López-Jaramillo y colaboradores, en un estudio con 60 sujetos, demostraron que los pacientes con TAB (con o sin tratamiento con litio), al compararlos con el grupo control, presentaban un menor desempeño en términos de memoria verbal, *visoverbal* y con asociación semántica, por lo cual el rendimiento cognitivo en dichos pacientes no podría explicarse por efecto de la medicación. Igualmente, se encontró que en los pacientes con TAB tipo I presentaban algunas dificultades atencionales y de función ejecutiva, aunque estas pudiesen estar más relacionadas con el número de episodios clínicos presentados a lo largo de la vida.

Dichos estudios muestran que en la población adulta colombiana con TAB I se presentan dificultades neurocognitivas de manera similar a las que se presentan en otros estudios (53,54). Sin embargo, solo futuros análisis que correlacionen directamente los hallazgos neuropsicológicos de los padres afectados con sus hijos nos permitirán

determinar posibles endofenotipos neurocognitivos.

Limitaciones

Algunas limitaciones de estudios previos de HPB se lograron evitar, como muestras de padres con TAB de diversos subtipos, muestras clínicas de los niños, entrevistas solo a padres y no a los hijos, conteo de síntomas superpuestos en dos diagnósticos y diagnósticos por instrumentos y no por entrevistas. Sin embargo, este estudio aún tiene una muestra muy pequeña, y no cuenta con un grupo control. Otra limitación obedece a las características del DIGS aplicado a los adultos, el cual tiene fortalezas en esquizofrenia y trastornos afectivos, mas no en trastornos de ansiedad y trastornos disruptivos (TDAH, TOD y TDC); por lo tanto, es difícil sacar otras conclusiones respecto a la heredabilidad de dichos trastornos. Proponemos que para futuros estudios se realicen preguntas a los padres con TAB y los copadres biológicos derivadas del K-SADS-LP sobre estos trastornos. Este estudio no tiene un diseño correlacional y, por tanto, no podrían sacarse conclusiones adicionales.

Conclusiones

Este grupo estudiado de la descendencia de sujetos con TAB tipo I, pertenecientes a la población paisa, presentan hallazgos psicopatológicos en una proporción importan-

te, como trastornos de ansiedad y TDAH. Varios HPB presentan cuadros subsindrómicos para trastornos de ansiedad, disruptivos y afectivos. Finalmente, el perfil neuropsicológico de los HPB muestra falencias en las pruebas de memoria y atención independiente de los niveles del CI.

Referencias

1. Chang K, Steiner H. Offspring studies in child and early adolescent bipolar disorder. En: Geller B, DelBello M. Bipolar disorder in childhood and early adolescence. New York: The Guildford Press; 2003. p. 107-29.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 2000.
3. Lapalme M, Hodgins S, LaRoche C. Children of parents with bipolar disorder: a metaanalysis of risk for mental disorders. *Can J Psychiatry*. 1997;42:623-31.
4. Harpold T, Wozniak J. Examining the association between pediatric bipolar disorder and anxiety disorders in psychiatrically referred children and adolescents. *J Affect Disord*. 2005;88:19-26.
5. Chang K, Steiner H, Ketter T. Studies of offspring of parents with bipolar disorder. *Am J Med Genet*. 2003;123:26-35.
6. Chang K, Steiner H, Ketter T. Psychiatric phenomenology of child and adolescent bipolar offspring. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39:453-60.
7. Carlson G, Weintraub S. Childhood behavior problems and bipolar disorder-relationship or coincidence? *J Affect Disord*. 1993;28:143-53.
8. Singh M, DelBello M, Standford K, et al. Psychopathology in children of bipolar parents. *J Affect Disord*. 2007;102:131-6.
9. Chang K, Steiner H. Bipolar offspring: a window into bipolar disorder evolution. *Biol Psychiatry*. 2003;53:945-51.
10. Egeland J, Shaw JA. Prospective study of prodromal features for bipolarity in well Amish children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42:786-96.
11. Wozniak J, Biederman J, Kiely K, et al. Mania-like symptoms suggestive of childhood-onset bipolar disorder in clinically referred children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34:867-76.
12. Geller B, Zimmerman B, Williams M, et al. Diagnostic characteristics of 93 cases of a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype by gender, puberty and comorbid attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2000;10:157-64.
13. Werry J, McClellan J, Chard L. Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar, and schizoaffective disorders: a clinical and outcome study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1991;30:457-65.
14. Shaw JA, Egeland J. A 10-Year prospective study of prodromal patterns for bipolar disorder among amish youth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44:1104-7.
15. Chang K, Blassey C, Ketter T, et al. Family environment of children and adolescents with bipolar parents. *Bipolar Disord*. 2001;3:73-8.
16. Chang K, Blassey C, Ketter T, et al. Temperament characteristics of child and adolescent bipolar offspring. *J Affect Disord*. 2002;77:11-9.
17. Decina P, Kestenbaum C, Faber S, et al. Clinical and psychological assessment of children of bipolar probands. *Am J Psychiatry*. 1983;140:548-53.
18. Glahn D, Bearden C, Niendam T, et al. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord*. 2004;6:171-82.
19. Klimes-Dougan B, Ronsaville D, Wiggs E, et al. Neuropsychological functioning in adolescent children of mothers with a history of bipolar or major depressive disorders. *Biol Psychiatry*. 2006;60:957-65.
20. Brotman M, Guyer A, Lawson E, et al. Facial emotion labeling deficits in children and adolescents at risk for bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2008;165:385-9.
21. Brotman M, Skup M, Rich B, et al. Risk for bipolar disorder is associated with face-processing deficits across

- emotions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47:1455-61.
22. García-Valencia J, Palacio-Acosta C, Calle-Bernal J, et al. Efecto de la agregación familiar en la caracterización clínica del trastorno afectivo bipolar tipo I en pacientes de población antioqueña. *Rev. Col. Psiquiatr*. 2003;32:145-60.
23. Ospina-Duque J, López-Jaramillo C, García-Valencia J, et al. Genome-wide linkage scan for BP-I in families from a South American population isolate supports the presence of disease-loci in 5q and 21p. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2004;7:S357.
24. Palacio-Acosta C, García J, Arbeláez M, et al. Validación de la entrevista diagnóstica para estudios genéticos (DIGS) en Colombia. *Biomedica*. 2004;24:56-62.
25. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Diagnostic interview. Kiddie-Sads-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL)-Screen interview. 1996. Inédito.
26. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school aged children: present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:980-88.
27. Rosselli M, Matute Villaseñor E, Ardila A, et al. Neuropsychological assessment of children: a test battery for children between 5 and 16 years of age. A Colombian normative study. *Rev Neurol*. 2004;38:720-31.
28. Wechsler D. Wechsler Intelligence Scale for Children. 3rd ed (WISC-III). San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1991.
29. Shaffer D, Gould M, Brasie J, et al. A children's global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40:1228-31.
30. Ulloa R, Ortiz S, Higuera F, et al. Estudio de fiabilidad interevaluador de la versión en español de la entrevista Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime version (K-SADS-PL). *Actas Esp Psiquiatr*. 2006;34:36-40.
31. Birmaher B, Axelson D, Monk K, et al. Lifetime psychiatric disorders in school-aged offspring of parents with bipolar disorder. The Pittsburgh bipolar offspring study. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66:287-96.
32. Geller B, Tilman R, Craney J, et al. Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:459-67.
33. Duffy A, Alda M, Kutcher SP, et al. A prospective study of the offspring of bipolar parents responsive and non-responsive to lithium treatment. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:1171-8.
34. Pavuluri M, Birmaher B, Naylor M. Pediatric bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44:846-71.
35. Axelson D, Birmaher B, Strober M, et al. Phenomenology of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:1139-48.
36. AACAP. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. AACAP official action. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46:107-25.
37. Kowatch R, Fristad M, Birmaher B, et al. Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44:213-35.
38. Petresco S, Gutt E, Krelling R, et al. The prevalence of psychopathology in offspring of bipolar women from a Brazilian tertiary center. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009;31:240-6.
39. DelBello MP, Geller B. Review of studies of child and adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disorders*. 2001;3:325-34.
40. Geller B, Fox L, Clark K. Rate and predictors of prepubertal bipolarity during follow-up of 6- to 12-year-old depressed children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994;33:461-68.
41. Geller B, Zimmerman B, Williams M, et al. Phenomenology of prepubertal and early adolescent bipolar disorder: examples of elated mood, grandiose behaviors, decreased need for sleep, racing thoughts and hypersexuality. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2002;12:3-9.

42. Geller B, Zimmerman B, Williams M, et al. DSM-IV mania symptoms in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype compared to attention-deficit hyperactive and normal controls. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2002;12:11-25.
43. Axelson D, Birmaher B, Brent D, et al. A preliminary study of the KSADS mania rating scale for children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2003;13:463-70.
44. Birmaher B, Axelson D, Strober M, et al. Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:175-83.
45. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, et al. Psychiatric disorders in preschool offspring of parents with bipolar disorder: the Pittsburgh bipolar offspring study (BIOS). *Am J Psychiatry.* 2010;167:321-30.
46. Strober M, Carlson G. Bipolar illness in adolescents with major depression: clinical, genetic and psychopharmacologic predictors in a 3-4 year prospective follow-up investigation. *Arch Gen Psychiatry.* 1982;39:549-55.
47. Lewinsohn P, Klein D, Seeley J. Bipolar disorder during adolescence and young adulthood in a community sample. *Bipolar Disorders.* 2000;2:281-93.
48. Hewitt J, Silberg J. Genetics and developmental psychopathology: 1. phenotypic assessment in the Virginia twin study of adolescent behavioral development. *J Child Psychol Psychiatry.* 1997;38:943-63.
49. Gourovitch M, Torrey E, Gold J, et al. Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 1999;45:639-46.
50. McClure EB, Pope K, Hoberman AJ, et al. Facial expression recognition in adolescents with mood and anxiety disorders. *Am J Psychiatry.* 2003;160:1172-4.
51. McClure EB, Treland J, Snow J, et al. Memory and learning in pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005;44:461-9.
52. López-Jaramillo C, Ospina Duque J, Palacio C, et al. Neuropsychological characterization of patient with bipolar mood disorder I. A search of endophenotype. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2002;5(Suppl 1):115.
53. López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Ospina-Duque J, et al. Lithium Treatment Effects on the Neuropsychological Functioning of Patients with Bipolar I Disorder. *J Clin Psychiatry.* 2010;71:1055-60.
54. López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Gallo A, et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disorders.* 2010;12:557-67.

Conflictos de interés: Los autores manifiestan que no tienen conflictos de interés en este artículo.

Recibido para evaluación: 18 de mayo del 2011

Aceptado para publicación: 15 de junio del 2011

Correspondencia
 Juan David Palacio
 Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina
 Universidad de Antioquia
 Calle 64 No. 51D 38
 Medellín, Colombia
 tdahcartagena@gmail.com