

Perfiles psicopatológicos en los hijos de los sujetos con trastorno afectivo bipolar

Esteban Uribe Villa¹
Paola Gutiérrez Briceño¹
Juan David Palacio²
Jenny García³

Resumen

Introducción: El trastorno afectivo bipolar (TAB) es una entidad con una alta heredabilidad demostrada y es más frecuente en los individuos con antecedentes familiares en primer grado de consanguinidad. Esto hace a los hijos de los pacientes con TAB (HPTB) el grupo ideal de estudio para evaluar la historia natural del trastorno y sus síntomas prodrómicos. En esta revisión se describen los hallazgos encontrados en los diversos estudios respecto a la psicopatología de los HPTB. *Método:* Se revisaron artículos que comparaban la psicopatología de HPTB con hijos de sujetos con otros trastornos psiquiátricos o con hijos de individuos sanos. *Resultados:* Los estudios revisados muestran que el grupo de HPTB presenta tasas más elevadas de trastornos afectivos, en comparación con los hijos de padres sanos y padres con algún trastorno psiquiátrico. La alta prevalencia de trastornos de ansiedad, trastornos por déficit de atención e hiperactividad y de comportamiento disruptivo en esta población sugiere que estos podrían considerarse pródromos de los trastornos del ánimo. *Conclusiones:* El grupo de HPTB tiene un riesgo significativamente mayor para una amplia gama de trastornos psiquiátricos, además del TAB. Se requieren más estudios longitudinales para caracterizar a esta población en riesgo de TAB, y así definir mejor los factores de riesgo para la progresión a este trastorno.

Palabras clave: Trastorno bipolar, psicopatología, temperamento.

Title: Psychopathological Profiles of Offspring of Subjects with Bipolar Disorder

Abstract

Introduction: Bipolar Disorder (BD) has a high heritability and is more prevalent in first-degree relatives with family history. This makes the bipolar offspring (BO) an ideal study group to evaluate the natural history and the prodromal symptoms of this disorder. The main psychopathological findings for this group in various studies are described in this review. *Methods:*

¹ Médico(a) residente de II año de Psiquiatría, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Médico. MSc. Psiquiatra de niños y adolescentes. Profesor asociado, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ Médica psiquiatra. MSc. PhD en Epidemiología. Profesora asociada, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Articles comparing the psychopathology of bipolar offspring to either the offspring of other psychiatric patients or the offspring of healthy controls were reviewed. *Results:* The reviewed studies showed that the BO group had higher rates of affective disorders when compared to the offspring of other psychiatric patients or the offspring of healthy controls. The high prevalence of anxiety disorders, ADHD, and disruptive behavior disorders in this population suggest that such disorders could be considered prodromes of mood disorders. *Conclusions:* The group of BO had a significantly higher risk of developing a wide range of psychiatric disorders besides BD. More longitudinal studies are needed to characterize this population at risk for BD and to elucidate the risk factors in the progression of this disorder.

Key words: Bipolar disorder, psychopathology, temperament.

Introducción

El trastorno afectivo bipolar (TAB) tiene una prevalencia del 1,3% en la población general, un alto impacto económico y social y está asociado con altas tasas de discapacidad, riesgo suicida y comorbilidad con abuso de sustancias (1-3). Se estima que entre el 20% y el 30% de los casos de TAB aparecen antes de los veinte años de edad, y que un 66% de los adultos con TAB tuvieron síntomas antes de los dieciocho años. A pesar de ello, no se cuenta con información confiable sobre las primeras manifestaciones del trastorno, lo cual permitiría realizar diagnósticos más tempranos y disminuiría el porcentaje de casos

infradiagnosticados (3,4). Para llevar a cabo este objetivo es necesario seleccionar una población de individuos susceptibles de presentar el trastorno y, de esta manera, identificar sus perfiles psicopatológicos y evaluar la aparición del TAB durante el transcurso del tiempo (3,4).

El TAB es una entidad con una heredabilidad ampliamente demostrada y es más frecuente en los individuos con antecedentes en familiares de primer grado de consanguinidad (4,5). Esto hace que los hijos de los pacientes con TAB (HPTAB) sean una población de alto riesgo para el TAB y, a su vez, el grupo ideal de estudio para evaluar la historia natural del trastorno y sus síntomas prodrómicos.

Varias publicaciones han informado que los HPTAB son más vulnerables que la población general para desarrollar una amplia gama de trastornos psiquiátricos, no solo afectivos, sino también de ansiedad y de déficit de atención e hiperactividad (3,5-10). Aunque se dispone de una amplia cantidad de literatura que documenta estos hallazgos, todavía se requieren estudios que examinen el riesgo de progresión de estos trastornos hacia el TAB (6).

Con el presente artículo se pretende describir los hallazgos de diversos estudios de la psicopatología de los HPTAB y exponer algunas de las características propuestas como factores que predicen el eventual desarrollo de un TAB.

Método

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Pubmed, Embase, LILACS y SciELO, sin límite de fecha de publicación, utilizando los términos *bipolar disorder*, *children*, *adolescent*, *siblings*, *parents*, *bipolar parents* y *offspring*. Luego se seleccionaron los artículos que estudiaban la psicopatología de los HPTAB, especialmente los que usaron grupos control de padres con otras patologías psiquiátricas o padres sanos. Se excluyeron los artículos que no diferenciaban el diagnóstico de TAB en los padres de otros trastornos psiquiátricos.

Resultados

Principales hallazgos psicopatológicos en los hijos de los pacientes con TAB

La gran mayoría de estudios utilizaron entrevistas de gran aceptación internacional como el *Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia* (K-SADS) original, o en otras versiones (K-SADS-E, WAASH-U-K-SADS y K-SADS-PL), y para la evaluación de adultos generalmente emplearon los siguientes instrumentos: la *Structured Clinical Interview for DSM-IV Diagnoses* (SCID), el *Clinical Global Impression* (CGI) y el *Global Assessment of Functioning* (GAF), como indicadores de funcionalidad.

Se incluyeron especialmente los estudios que compararon hijos

de los padres con TAB con padres controles sanos o padres con otros trastornos psiquiátricos. La mayoría de los estudios fueron de corte transversal y muchos datos sobre la fenomenología de los trastornos se obtuvo de manera retrospectiva. A continuación se describen los hallazgos encontrados para cada grupo sindromático.

Trastornos afectivos

Los resultados en estudios sobre trastornos afectivos varían de acuerdo con las edades en las cuales se evaluaron los sujetos. En un estudio realizado por Henin y cols. (3), en el que se compararon HPTAB ($n = 117$; 4-17 años) con hijos de padres sanos o con trastorno depresivo mayor, se evidenció que los primeros tuvieron una frecuencia significativamente mayor para el desarrollo de un trastorno depresivo o un TAB desde los ocho años de edad en adelante.

En comparación con los hijos de los controles sanos (HCS), los HPTAB, a los ocho años de edad, presentaron más casos nuevos de trastorno depresivo mayor (22,8% vs. 2,4%) y de TAB (9,2% vs. 0,6%), mientras que a los dieciocho años estas cifras aumentaron tanto para el trastorno depresivo mayor (51,5% vs. 27,7%) como para el TAB (33% vs. 2,8%). La mitad de los niños con trastorno depresivo mayor tuvo el comienzo de su cuadro en la infancia temprana, mientras que la tendencia de la aparición del TAB-I

fue en la adolescencia. Solamente un 12% de los HPTAB de esta muestra presentaron un cuadro de manía prepuberal. Finalmente se encontró gran comorbilidad entre trastornos del humor con trastornos de ansiedad y de comportamiento disruptivo y una puntuación más baja en el GAF en el grupo de HPTAB.

En otro estudio similar realizado por Singh y cols. (11) se encontró una presentación mayor de trastornos afectivos en general en los HPTAB, en comparación con los HCS, con un *odds ratio* (OR) de 50. Por otra parte, describieron la presencia de trastornos del espectro bipolar en un 38% para los HPTB comparado con un 0% en los HCS.

En concordancia con lo anterior, en el trabajo realizado por Reichart y cols. (5), se realizó un seguimiento longitudinal a estos sujetos, de los cuales el 40% presentó un episodio del estado de ánimo (ya fuera de polaridad maniaca o depresiva), con una prevalencia de TAB durante la vida del 10%, y de psicopatología en general (cualquier diagnóstico del eje I), del 59%.

Singh y cols. (6), en el 2007, encontraron que los HPTAB tuvieron un riesgo significativamente mayor para el desarrollo de un TAB (38% *vs.* 0%), y este solía presentarse de forma mixta, con ciclos rápidos y con irritabilidad como estado anímico predominante. Además, los autores señalaron una probabilidad mayor de aparición de TAB-I a partir de la adolescencia.

Es interesante el análisis de los HPTAB cuando se comparan dos grupos según la respuesta que tuvieron sus padres con TAB-I al litio. En un estudio de Duffy y cols. (4), que comparaba los HPTB respondedores (34 sujetos) con HPTAB no respondedores al litio (21 sujetos), se evidenció que entre los niños que presentaron el diagnóstico de TAB, el primer episodio de la enfermedad fue depresivo en la mayoría de los casos, con una edad de aparición similar entre ambos grupos (15,8-15,5 años), y no hubo diferencias en cuanto a la recurrencia, ni en la edad de aparición del primer episodio hipomaniaco (18,9-17,6 años) entre los dos grupos. Además, el intervalo entre el episodio depresivo e hipomaniaco fue altamente variable (1-13 años).

En otro estudio longitudinal de carácter prospectivo realizado por este mismo grupo de autores (12) se hizo hincapié en que los trastornos del estado de ánimo diagnosticables comenzaron a manifestarse solo en la adolescencia temprana y no hubo episodios hipomaniacos o maniacos en la infancia. Los episodios de depresión y de hipomanía/manía encontrados en esta población generalmente se caracterizaron por ser refractarios y estables, contrario a lo expuesto en observaciones previas, en las cuales se describe el TAB de inicio temprano (o prepuberal) con irritabilidad crónica, viraje ultrarrápido, con episodios predominantemente mixtos (13).

Después, haciendo una discriminación por grupos de edad, Birmaier y cols. (7) encontraron en su estudio BIOS (*The Pittsburgh Bipolar Offspring Study*), que los HPTAB en edad preescolar presentaron diferencias poco significativas entre HPTAB frente a HCS, en cuanto a las tasas de cualquier trastorno afectivo (2,5% vs. 0% con una $p = 0,25$) y de los trastornos bipolares (0,8 vs. 0% con una $p = 0,5$). En edad escolar, estos mismos autores (8) observaron que los niños en alto riesgo mostraron tasas más altas de cualquier psicopatología y específicamente una prevalencia del 10,6% para los trastornos del espectro bipolar, en comparación con un 0,8% en los niños del grupo control. Además, la mayoría de los niños diagnosticados con TAB (75%) presentaron un inicio del trastorno antes de los doce años de edad. La forma más común de TAB en estos grupos es el trastorno afectivo bipolar no especificado (TAB-NOS). Para la depresión se observó un riesgo acumulado a la edad de doce años del 9,1%, y a los dieciocho años, del 24,3%.

Concretamente en la población de adolescentes, Reichart y cols. (5) encontraron que el 33% de los jóvenes de alto riesgo cumplieron los criterios para cualquier trastorno del ánimo, cifra que es superior al promedio de otros estudios de HPTAB. Sin embargo, se deben considerar dos aspectos de este estudio: solo un 4% presentó un TAB y el tamaño pequeño de la muestra (6).

Trastornos de ansiedad

Respecto a los estudios que han evaluado la presencia de trastornos de ansiedad en la descendencia de sujetos con TAB se encontraron veintiún artículos. Henin y cols. (3) encontraron que los HPTAB, en comparación con los HCS, tienen mayores porcentajes de trastornos de ansiedad por separación (21,3% vs. 4,6%; $p = 0,001$), de ansiedad generalizada (16,3% vs. 8,5%; $p = 0,049$) y obsesivo-compulsivo (9,8% vs. 1,2%; $p = 0,03$). También un mayor riesgo de fobia social (10,7% vs. 4,3%) y trastorno de pánico con agorafobia (13,2% vs. 6,5%), aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística, posiblemente por los bajos tamaños de muestra. De manera similar, Duffy y cols. (4) encontraron esta misma tendencia, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En un estudio piloto en HPTAB realizado por Hirshfeld-Becker (9), en el 2006, se utilizaron dos grupos de comparación, hijos de padres con otros trastornos psiquiátricos (específicamente trastorno depresivo mayor y trastornos de ansiedad), y en el otro, hijos de controles sanos. La prevalencia de los trastornos de ansiedad en los HPTAB no solo fue significativamente mayor respecto a los controles sanos (44,1% vs. 4,2%), sino también en comparación con los hijos de padres con otros problemas psiquiátricos (44,1% vs.

25,1%), lo cual fue estadísticamente significativo.

En su estudio con niños en edad preescolar, Birmaher y cols. (7) encontraron diferencias modestas en cuanto a trastornos de ansiedad entre ambos grupos (10,7% vs. 4,5%; $p = 0,1$), y fue únicamente el trastorno de ansiedad generalizada el diagnóstico que mostró una diferencia significativa (1,7% vs. 0%; $p < 0,001$). Ya en la edad escolar (8) estas diferencias fueron más acentuadas, pues se encontraron tasas del 25,8% para cualquier trastorno de ansiedad en el grupo de riesgo frente al 10,8% en el grupo control, y fue nuevamente el trastorno de ansiedad generalizada el diagnóstico responsable de la mayor diferencia entre los dos grupos (22,2% vs. 7,6%; $p < 0,001$). También se pudo observar que los niños que desarrollaron un TAB tuvieron una comorbilidad con trastornos de ansiedad de hasta un 51%. En conclusión, estos hallazgos respaldan la hipótesis de que los trastornos de ansiedad son un marcador independiente de psicopatología bipolar.

Trastornos de la conducta y trastorno de déficit de atención e hiperactividad

Algunos estudios en HPTAB han mostrado un aumento en la prevalencia de estos trastornos. En un estudio que comparó HPTAB con hijos de padres con otros trastornos psiquiátricos (3), se observó que los

HPTAB mostraron tasas más altas de alteraciones del comportamiento, en comparación con los otros grupos, particularmente en relación con el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (22,7% vs. 7,7%). De manera similar, Singh (6) encontró tasas más elevadas de trastorno de déficit de atención e hiperactividad y trastorno de la conducta oposicional desafiante en estos niños respecto a los controles (31% vs. 0% y 22% vs. 0%, respectivamente).

Para la edad preescolar, el estudio BIOS de Birmaher (7) mostró los siguientes hallazgos: en cuanto al trastorno de déficit de atención e hiperactividad, la prevalencia en el grupo de riesgo fue de 15,7% vs. 2% en el grupo control; para el trastorno oposicional desafiante, 11,6% vs. 4,5%, y para el trastorno de la conducta 1,7% vs. 0%.

Sin embargo, otros autores señalan que la supuesta relación entre padres con TAB e hijos con trastorno de déficit de atención e hiperactividad (en comparación con otros grupos) no es estadísticamente significativa cuando se controlan algunas variables de confusión, como los aspectos socioeconómicos y la psicopatología no bipolar en los padres control (12).

Algunos estudios sugieren un aumento en el riesgo para trastornos disruptivos de la conducta en los HPTB (12% vs. 4,9% y 19,1% vs. 8%) (7,12). Aunque la relación entre el TAB y estos trastornos no está del todo clara, los datos emergen-

tes de estudios familiares sugieren la hipótesis de un mismo subtipo genético para ambos trastornos, el TAB y el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (6). Se ha sugerido además que el trastorno de déficit de atención e hiperactividad y el trastorno de comportamiento disruptivo pueden ser los pródromos para desarrollar trastornos del estado de ánimo, aunque todavía son necesarios estudios longitudinales (5).

Otros trastornos psiquiátricos

Los HPTB en comparación con los HCS presentan tasas más altas de trastornos del sueño, por abuso o dependencia de sustancias y de somatización (12). Respecto al abuso de sustancias, Reichart, en una población de jóvenes entre los doce y los veintiún años de edad encontró diferencias modestas (16% *vs.* 10%), al igual que Birmaher (3,9% *vs.* 2,8%) al estudiar sujetos entre los seis y los dieciocho años de edad (8,14). Por el contrario, en el estudio de Henin (3), del 2005, los datos fueron opuestos a lo esperado, ya que observaron un ligero aumento en el abuso de sustancias en el grupo control (14,1% *vs.* 15,6%).

En la cohorte estudiada por Duffy de manera longitudinal durante quince años, se evidenció que este trastorno surgió como una condición secundaria a la aparición de los trastornos de ánimo, con una prevalencia del 4,1% *vs.* 1,6% en el grupo control (4).

Un estudio en HPTAB comparó dos grupos según la respuesta previa de sus padres al litio y, a su vez, con HCS. Los HPTAB respondedores presentaban las tasas más elevadas de abuso de sustancias (21%) en comparación con los no respondedores (10%) y el grupo control (0%). Por otra parte, los HPTAB no respondedores al litio presentaron con más frecuencia trastornos de la conducta alimentaria y del sueño (4).

Finalmente, en los grupos de preescolares, los trastornos de la eliminación, enuresis y encopresis se presentaron de manera similar en ambos grupos (6,7% *vs.* 6,9%), y los trastornos generalizados del desarrollo lo hicieron en una mayor proporción respecto al grupo control (1,7% *vs.* 0%) (7).

Pronóstico y aparición del TAB en HPTAB

Respecto al desenlace y la evolución de estos niños y jóvenes, cabe mencionar que la mayoría de los estudios han sido, hasta el momento, de corte transversal y, por lo tanto, los datos han sido limitados en cuanto a su progresión y sus desenlaces. Sin embargo, se cuenta con dos estudios longitudinales que informaron que las tasas de TAB y otras psicopatologías en la descendencia de estos padres aumentaban conforme se incrementaba la edad de los niños (10,15). De manera más reciente, los estudios prospectivos de Reichart, en el 2005, y Anne Duffy,

en el 2010, fueron concordantes con estos hallazgos (4,15).

Por otra parte, se ha observado una estabilidad del diagnóstico a través del tiempo; por ejemplo los hijos que no presentan psicopatología en la infancia y en la adolescencia se han mantenido en la mayoría de los casos asintomáticos. Además otros estudios han observado que el 33% de los pacientes que habían presentado episodios depresivos, posteriormente cumplieron criterios para TB (4).

En cuanto a los antecedentes de trastornos psiquiátricos diferentes a los del estado del ánimo, los individuos que habían presentado trastornos ansiosos o alteraciones del sueño, presentaron posteriormente una depresión o un TAB (4). En observaciones hechas por Duffy y cols. se ha visto que los sujetos diagnosticados con TAB siguen una secuencia predecible de la evolución de su psicopatología. En concreto, en algunos estudios longitudinales, un número importante de niños que presentaron inicialmente trastornos del sueño y de ansiedad desarrollaron en la pubertad síntomas depresivos menores y una sensibilidad aumentada al estrés. Ya una vez se encontraban en la adolescencia media, estos sujetos mostraron episodios de depresivos mayores recurrentes seguidos por episodios hipomaniacos y maniacos (12).

Finalmente, en un estudio realizado por Duffy y Alda (16), en el cual se evaluaron los desenlaces

y la evolución de los HPTAB discriminados según la respuesta de sus padres a la terapia con litio, se observaron diferencias significativas entre los grupos respecto a la calidad del funcionamiento en la niñez. Ya que los hijos de los respondedores al litio tendieron a presentar una buena calidad del funcionamiento temprano, en comparación con los de los no respondedores, los cuales tuvieron un curso anormal caracterizado por problemas en el funcionamiento académico y social.

Además, si este último grupo presentaba una enfermedad afectiva, esta se caracterizaba por ser recurrente y con síntomas residuales, crónicos y fluctuantes. Lo anterior llevó a concluir a estos autores que se hace necesario, para estudiar la evolución de estos niños, subdividirlos en grupos más homogéneos, ya que la respuesta al litio caracteriza a dos grupos diferentes de TAB, en cuanto a sus desenlaces, patrón de comorbilidades y funcionamiento.

Discusión

Respecto a la información disponible, al igual que en revisiones previas (17,18), los HPTAB tienen un riesgo mayor para el desarrollo de una amplia gama de trastornos psiquiátricos, asociados a un grado variable de disfunción.

En cuanto a los trastornos afectivos (tanto unipolares como bipolares), estos aparecen desde edades tempranas y empiezan a hacerse

más evidentes después de la etapa escolar. La gran mayoría de los cuadros de hipomanía y manía que se evidencian a partir de la adolescencia, lo hacen a los quince años en promedio; además, los cuadros de TAB, por lo general, debutan con una polaridad depresiva. Lo anterior, sumado a que la mayoría de los episodios de hipomanía no suelen hacer eclosión hasta ya entrada la pubertad, ha animado a varios autores a proponer a la depresión de inicio temprano como un factor de riesgo para el desarrollo posterior de un TAB, especialmente entre los jóvenes con un antecedente familiar de manía.

Por otra parte, los trastornos de ansiedad se han postulado como posibles marcadores de riesgo útiles para predecir el desarrollo del TAB en esta población, ya que se han observado altas tasas de trastornos de ansiedad generalizada, pánico, ansiedad de separación y obsesivo-compulsivo en los HPTAB. Además, los escasos estudios longitudinales han observado que los niños que presentan estos trastornos en edades tempranas, por lo general, desarrollan un TAB ya hacia la adolescencia o adultez temprana. De igual forma, estos trastornos pueden ser altamente comórbidos entre los pacientes con un TAB de inicio temprano en la adolescencia o la infancia y, al igual que el TAB, se *cosegregan* entre las familias (6,12).

La relación entre el TDAH y TAB ha sido abordada por estudios

familiares. En un metanálisis de Faraone y cols. se documentó una asociación estadísticamente significativa de presentar trastorno de déficit de atención e hiperactividad en la población de HPTAB (*top-bottom*). Por otra parte, estudios de niños con trastorno de déficit de atención e hiperactividad han encontrado asociación con TAB en los familiares (*bottom-up*) (19).

Datos recientes apuntan a una asociación significativa del trastorno de déficit de atención e hiperactividad con el TAB en los niños. En primer lugar, el trastorno de déficit de atención e hiperactividad es altamente comórbido con el TAB pediátrico, hasta en un 94% en algunas muestras de pacientes prepúberes. Y, en segundo lugar, el trastorno de déficit de atención e hiperactividad se ha propuesto como un marcador de inicio temprano de bipolaridad en niños con antecedentes familiares de TAB (6,20).

Conclusiones

Puede haber un subgrupo importante de HPTAB en situación de riesgo para el TAB que presenta una psicopatología de inicio temprano y un perfil semejante al subtipo del TAB de inicio temprano, caracterizado por comorbilidad importante con conductas disruptivas, trastorno de déficit de atención e hiperactividad y trastornos de ansiedad de la infancia. Sin embargo, es de advertir las limitaciones de los estudios, ya

que hasta el momento la mayoría de estos son de corte transversal, con tamaños de muestra medianos a pequeños y los datos se han obtenido en muchas ocasiones de manera retrospectiva.

Por lo tanto, lograr identificar factores predictores requiere más evaluaciones longitudinales que examinen detalladamente la incidencia de diferentes trastornos psiquiátricos, su evolución clínica, la afectación de la funcionalidad y que determinen su asociación o no con la emergencia de un TAB. De igual manera, pocos estudios hacen una distinción en cuanto al tipo de TAB bipolar presente en los padres (I-II-NOS), lo cual es una limitación importante para la interpretación de los hallazgos encontrados, ya que el TAB-II puede tener un perfil sintomático y una evolución clínica muy diferente a la del TAB-I.

Debido a la alta prevalencia de comorbilidad con el trastorno de déficit de atención e hiperactividad reportada por varios investigadores en estos niños, se considera que esta tiene que ser cuidadosamente interpretada, ya que muchos de los síntomas presentes en este trastorno se superponen con los del TAB y los instrumentos diagnósticos disponibles actualmente fallan en diferenciar ambos trastornos de una manera precisa. Además, al no ser clara la distinción entre ambos, es difícil en el momento determinar si el trastorno de déficit de atención e hiperactividad puede considerarse un pródromo y,

por ende, continuarse con el TAB del adulto o si solo sean síntomas temporales y autolimitados.

Son necesarios estudios con mayor poder estadístico que permitan una mejor comprensión del riesgo conferido por los padres con TAB a sus hijos, y así ayudar a identificar los factores predictores y los pródromos de los HPTAB de alto riesgo y diseñar estrategias encaminadas a mejorar su curso y pronóstico.

Referencias

1. Benazzi F. Prevalence of bipolar disorders. *Psychother Psychosom.* 2005;74:190-1.
2. Swann AC. What is bipolar disorder? *Am J Psychiatry.* 2006;163:177-9.
3. Henin A, Biederman J, Mick E, et al. Psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder: a controlled study. *Biol Psychiatry.* 2005;58:554-61.
4. Duffy A, Alda M, Crawford L, et al. The early manifestations of bipolar disorder: a longitudinal prospective study of the offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord.* 2007;9:828-38.
5. Reichart CG, Wals M, Hillegers MH, et al. Psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *J Affect Disord.* 2004;78:67-71.
6. Singh MK, DelBello MP, Stanford KE, et al. Psychopathology in children of bipolar parents. *J Affect Disord.* 2007;102:131-6.
7. 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.
8. 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.

9. Hirshfeld-Becker DR, Biederman J, Henin A, et al. Psychopathology in the young offspring of parents with bipolar disorder: a controlled pilot study. *Psychiatry Res.* 2006;145:155-67.
10. Hammen C, Burge D, Burney E, et al. Longitudinal study of diagnoses in children of women with unipolar and bipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47:1112-7.
11. Singh MK, DelBello MP, Strakowski SM. Temperament in child offspring of parents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2008;18:589-93.
12. Duffy A, Alda M, Hajek T, et al. Early stages in the development of bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2010;121:127-35.
13. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, et al. Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *Am J Psychiatry.* 2009;166:795-804.
14. Hillegers MH, Reichart CG, Wals M, et al. Five-year prospective outcome of psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord.* 2005;7:344-50.
15. Radke-Yarrow M, Nottelmann E, Martinez P, et al. Young children of affectively ill parents: a longitudinal study of psychosocial development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1992;31:68-77.
16. Duffy A, Alda M, Kutcher S, et al. A prospective study of the offspring of bipolar parents responsive and nonresponsive to lithium treatment. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:1171-8.
17. 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.
18. DelBello MP, Geller B. Review of studies of child and adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord.* 2001;3:325-34.
19. Masi G, Perugi G, Toni C, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder -- bipolar comorbidity in children and adolescents. *Bipolar Disord.* 2006;8:373-81.
20. Chang KD, Blasey CM, Ketter TA, et al. Temperament characteristics of child and adolescent bipolar offspring. *J Affect Disord.* 2003;77:11-9.

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

Recibido para evaluación: 15 de octubre del 2011

Aceptado para publicación: 15 de enero del 2012

Correspondencia
 Juan David Palacio
 Departamento de Psiquiatría
 Facultad de Medicina
 Universidad de Antioquia
 Carrera 43A No. 1-50, of. 954
 Medellín, Colombia
 tdahcartagena@gmail.com