

**ALTERACIONES NEUROCOGNITIVAS Y NEUROANATÓMICAS COMO POSIBLE
ENDOFENOTIPO DEL TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR: UN ESTUDIO DE
COMPARACIÓN ENTRE HIJOS DE PADRES BIPOLARES Y CONTROLES.**

Autores

Juan Camilo Aguirre-Cardona (a), Johanna Valencia-Echeverri (a), Julián Pineda-Zapata (a, c), Daniel Camilo Aguirre-Acevedo (c), Juan Pablo Zapata-Ospina (c), Paula Robledo-Rengifo (a), Alejandro Nanclares-Márquez (a) Ana María Diaz-Zuluaga (a), Claudia Patricia Quintero-Cadavid (a), Carlos López-Jaramillo (a,b) y Juan David Palacio-Ortiz (a,b).

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

b. Programa de trastornos del ánimo, Hospital San Vicente Fundación. Medellín - Colombia.

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

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

Correspondencia:

Juan David Palacio O.

tdahcartagena@gmail.com

Universidad de Antioquia

Calle 70 No 52-21 Medellín, Colombia

Fax: 5743154300

Móvil: +573146159744

Este artículo fue escrito y aprobado por todos sus autores y no ha sido publicado en otra revista o publicación científica.

Dirección del autor:

Grupo de Investigación en Psiquiatría. Departamento de Psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Calle 70 No 52-21, Medellín, Colombia. Programa de trastornos del ánimo. Hospital San Vicente Fundación, Calle 64 N° 51 D - 154. Medellín, Colombia.

Instituto de alta tecnología médica (IATM). Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Calle 64 N° 51 D - 154. Medellín, Colombia.

Instituto de investigación médica. Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Calle 64 N° 51 D - 154. Medellín, Colombia.

Participación de los autores:

JDP: director de investigación, selección de sujetos para evaluación, mejor estimación, análisis de datos, escritura del artículo.

JCAC, PRR y ANM: entrevistas K-SADS-PL y DIGS, asistencia a pacientes durante RMN.

JVE: evaluaciones neuropsicológicas.

JPZ y AMDZ: adquisición de RMN y análisis Free surfer.

CPQC: mejor estimación.

JVE y JDP: digitación de bases de datos.

JCAC y JPZO: análisis de datos y escritura del artículo.

DCAA: análisis estadístico de datos.

CALJ: verificación de consentimientos informados, manejo de recursos financieros, mejor estimación.

Agradecimientos:

Todas las familias que participaron en el estudio.

Instituto de Alta Tecnología Médica (IATM)

Comité para el Desarrollo de la Investigación de la U. de A., CODI

Estrategia de sostenibilidad de la U. de A. Vicerrectorado de Investigación

Grupo de Investigación en Psiquiatría - GIPSI.

Programa de trastornos del estado de ánimo del Hospital Universitario San Vicente Fundación.

Juan José Erazo, Santiago Estrada, Sujey Gómez y Rommel Andrade.

Financiamiento:

Este trabajo fue apoyado por la Universidad de Antioquia y Colciencias, No. 1115 7114 9700 "Cambios tempranos en población de alto riesgo para trastorno bipolar tipo I: Comparación de trastornos psiquiátricos, alteraciones de sueño y neuroimágenes entre hijos de pacientes con trastorno bipolar versus controles" y Colciencias No 99059634 "Programa PRISMA UT Fase II: programa de salud mental con énfasis en la reducción del daño, la carga y el gasto social de la enfermedad mental".

Rol de la Fuente de financiamiento

Los patrocinadores del estudio no tienen ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis de datos, la interpretación de datos o la redacción de los informes.

Conflictos de interes:

Doctor Juan David Palacio-Ortiz recibe apoyo de colciencias Colciencias por, No. 1115 7114 9700.

Doctor Carlos Lopez-Jaramillo recibe apoyo de Colciencias por, No. 1115 7114 9700. También recibe fondos de NIMH por "the Paisa Project in Colombia".

Otros autores

Declaraciones de interés: ninguna.

Resumen

Introducción: los hijos de pacientes con trastorno bipolar (HPTB) son una población en alto riesgo para el desarrollo del trastorno afectivo bipolar (TB) y pueden exhibir alteraciones neurocognitivas y neuroanatómicas comparados con hijos de padres control (HPC). Sin embargo, la evaluación conjunta ha sido limitada. La presencia de un perfil cognitivo y

estructural característico en los HPTB podría constituir un endofenotipo que permita la detección temprana de los sujetos en mayor riesgo de sufrir la enfermedad

Objetivos: comparar las diferencias neuroanatómicas y neurocognitivas entre HPTB y HPC, especialmente en las funciones neurocognitivas de coeficiente intelectual, funciones ejecutivas, memoria y atención y estructuras como las áreas corticales prefrontales, estriado, tálamo, amígdala e hipocampo.

Métodos: se incluyeron HPTB, definidos por el antecedente de tener un padre con TB. Se incluyeron HPC, cuyos padres no debían tener diagnóstico de TB. se les aplicaron las pruebas de Evaluación Neuropsicológica y se les realizó resonancia magnética (RMN) cerebral con adquisición de una secuencia volumétrica potenciada en T1; se determinó el tamaño del efecto de la diferencia de puntuaciones y volúmenes.

Resultados: se encontró que los HPTB tienen un desempeño cognitivo inferior especialmente en los dominios de coeficiente intelectual, función ejecutiva, lenguaje y memoria; y áreas cerebrales más pequeñas en la amígdala (SMD 0.54), hipocampo (SMD 0.56), cerebelo (SMD 0.81) y materia gris subcortical (SMD 0.54) con tamaños de efecto calculados moderados y fuertes

Conclusión: la presencia de un perfil neurocognitivo y estructural característico en los HPTB sugiere la presencia de un endofenotipo que podría ser predictor del TB en esta población específica.

Palabras clave: *Bipolar Disorder, Neuroimaging, Neuropsychological Tests, Child of Impaired Parents, Risk Groups, Risk Factors*

Introducción

El TB es un trastorno crónico, recurrente y progresivo de fluctuaciones graves del estado de ánimo, que se acompaña de alteraciones en la función cognitiva y deterioro de la calidad de vida.; en la infancia y adolescencia temprana se denomina trastorno bipolar pediátrico (TBP) ¹⁻⁴. La prevalencia mundial del TB es 1,5% y se eleva hasta 2,4% si se tienen en cuenta diagnósticos del espectro bipolar ^{1,2} en tanto que la del TB pediátrico llega a ser de 1,8% ^{4,5}. En Colombia, la prevalencia de TB I es 1,8% y TB II 0,2% ³. Se ha estimado que 4 a15% de los hijos de padres con TB (HPTB) desarrollarán TB ^{6,7}, con un riesgo de 4-5% si un solo padre es el afectado y 14–35,8% si son ambos ⁸.

La detección temprana y el conocimiento sobre los factores predictores del trastorno permiten anticiparse a la aparición de síntomas y desarrollar estrategias de intervención temprana. Los fenotipos clínicos del TB muestran correlación alta en familias con varios afectados ^{9,10}. Esta heredabilidad pone a los HPTB en alto riesgo de desarrollar el trastorno por lo que caracterizar de manera temprana los factores relacionados con el inicio y la progresión es de vital importancia ^{11,12}

Precisamente, los endofenotipos son alteraciones en funciones bioquímicas, neurofisiológicas, neuroanatómicas o cognitivas que están determinadas por factores genéticos y ambientales y representan las bases fisiopatológicas del trastorno sin que se haya expresado sino indicando un riesgo alto de manifestarse ^{13,14}.

Existe evidencia que sugiere alteraciones neuroanatómicas en HPTB en red límbica anterior, regiones prefrontales y estructuras subcorticales como tálamo, estriado, amígdala e hipocampo ^{15,16}. Igualmente se ha detectado un perfil neurocognitivo con puntuaciones

bajas en coeficiente intelectual, y bajo desempeño en funciones ejecutivas, memoria y atención ^{17,18}. Sin embargo, la literatura específica en esta área es incipiente y los hallazgos parecen ser heterogéneos, en parte por las definiciones clínicas usadas para diagnóstico de TB en los padres, los controles escogidos y la falta de claridad en la presencia de síntomas afectivos en los hijos que indicarían ya el inicio del TB ¹⁹. Además, generalmente no se realiza la evaluación conjunta de la anatomía y la función para capturar de manera más completa un conjunto de alteraciones que pueda operar como endofenotipo. El objetivo de esta investigación fue determinar las diferencias neuroanatómicas y neurocognitivas en HPTB comparados con hijos de padres control (HPC), especialmente en las funciones neurocognitivas de coeficiente intelectual, funciones ejecutivas, memoria y atención y estructuras como las áreas corticales prefrontales, estriado, tálamo, amígdala e hipocampo y explorar dichas diferencias en quienes ya desarrollaron un trastorno del ánimo (TA)

Materiales y métodos

Estudio de corte transversal comparativo de nivel descriptivo para comparar el perfil neurocognitivo y de neuroimagen estructural entre HPTB y HPC. Se invitaron a participar a los hijos de pacientes con TB que habían sido evaluados por el grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI) de la Universidad de Antioquia. Este estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y el comité de ética del hospital San Vicente Fundación.

Participantes.

La muestra fue por conveniencia y factibilidad de 60 sujetos: 40 para el grupo de HPTB y 20 para el de HPC. De los HPTB se esperaba seleccionar 20 con algún trastorno del ánimo y 20 sin el trastorno de ánimo.

Los criterios de inclusión para los hijos de ambos grupos fueron: edad entre 8 y 24 años, para los menores de 18 años que sus padres hubieran dado consentimiento por escrito de la participación de los hijos y los menores asintieran la participación en el estudio, para mayores de 18 años haber aceptado la participación mediante el consentimiento informado, haber tenido salud suficiente para participar en una entrevista diagnóstica y en la aplicación de las pruebas neuropsicológicas. Los HPTB debían tener al menos un padre biológico con diagnóstico de TB de acuerdo con los criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5 (DSM-5)²⁰ establecido por la entrevista DIGS,²¹ que tuvieran Por lo menos 6 bisabuelos Paisas (sujetos nacidos en Antioquia, Caldas, Risaralda, Quindío, Norte del Valle y Norte del Tolima) y que no presentaran ningún desorden orgánico que confundieran los síntomas del TB. Por su parte, los HPC debían tener ambos padres biológicos sin un diagnóstico de TB tras una entrevista para aplicación de criterios diagnósticos del DSM-5²⁰. Fueron excluidos los hijos que presentaban retraso mental o trastornos del espectro autista o tenían Marcapasos o prótesis metálicas en el cuerpo que impidieran la realización de la resonancia magnética nuclear (RMN) o que tuvieran antecedentes de hidrocefalia, cirugía del sistema nervioso central, trauma encéfalo-craneano con inconciencia o historia de lesiones neurológicas estructurales o degenerativas o epilepsia.

Instrumentos.

A los participantes menores de edad se les aplicó la Entrevista para Trastornos Afectivos y Esquizofrenia para Niños y Adolescentes K-SADS-PL-5 (versión validada para Latinoamérica)²²⁻²⁵, que consiste en una entrevista semiestructurada para evaluar episodios actuales y pasados de psicopatología en niños y adolescentes de acuerdo con los criterios del DSM-5²⁰. Identifica trastornos mentales y síntomas subumbrales de los diferentes trastornos. Incluye una descripción de la historia del desarrollo, antecedentes

familiares y patológicos del sujeto²³⁻²⁵. Los sujetos mayores de edad, así como los padres de ambos grupos fueron evaluados con la entrevista DIGS versión validada para Colombia, que es una entrevista semiestructurada para evaluar diagnósticos mentales de psiquiatría, enfocada en estudios genéticos y que evalúa los trastornos del estado de ánimo, trastornos psicóticos, trastornos psicóticos asociados a consumo de sustancias psicoactivas, trastornos de ansiedad, trastornos de la conducta alimentaria y otros²¹.

Procedimientos.

Padres e hijos mayores de 18 años fueron evaluados por medio de la DIGS mientras que los hijos menores de 18 años fueron evaluados clínicamente con la K-SADS-PL-5. Para la Evaluación Neuropsicológica de niños y adolescentes se usaron pruebas de la batería ENI y la versión abreviada de la Escala de Inteligencia WISC IV y en los adultos se usaron la subprueba de memoria lógica de la escala de memoria Wechsler y una versión abreviada de la Escala de Inteligencia WAIS III²⁶. Las puntuaciones directas en cada subprueba fueron llevadas a puntuaciones escalares.

Para la RMN, se utilizó un equipo de resonancia magnética de 3T Philips Ingenia (Philips, Healthcare, Holanda) para la adquisición de una secuencia volumétrica potenciada en T1. Los volúmenes de las estructuras cerebrales fueron calculados utilizando algoritmos de segmentación automáticos de la suite de análisis de imágenes de RM Freesurfer (documentación online en: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>)²⁷.

Para el procesamiento de los datos dos digitadores ingresaron por separado a dos bases de datos la información derivada de las entrevistas las escalas neuropsicológicas y los datos de volumetría de las neuroimágenes y posteriormente fueron comparadas y consolidadas para el análisis.

Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo se utilizaron distribuciones, medidas absolutas y relativas y la media y la desviación estándar para las variables cuantitativas. Para evaluar diferencias en los puntajes obtenidos en las pruebas neuropsicológicas y en los volúmenes de la neuroanatomía estructural se calculó el tamaño del efecto por medio de la diferencia estandarizada de medias (SDM). Se consideró un tamaño de efecto insignificante si tomaba valores entre 0 y 0,30, débil entre 0,30 y 0,50, moderado entre 0,50 y 0,80, y fuerte si era mayor a 0.80²⁸. Se realizó un análisis de subgrupos preespecificado dividiendo el grupo de HPTB con y sin trastorno afectivo (TA). Para la sistematización, procesamiento y análisis de la información se utilizó el software R versión 3.6.3.

Resultados

Comparamos un grupo de HPTB con un grupo HPC. La muestra total del estudio corresponde a 67 individuos: 24 HPC y 43 HPTB. En general, se incluyeron adolescentes medios, de sexo masculino con similar historia escolar y provenientes del área urbana. El diagnóstico de TB de se encontró únicamente en 3 de los HPTB. Este grupo también presentó con mayor frecuencia trastorno depresivo mayor (TDM), síntomas de TDM, episodios de psicosis, fobia social, y estrés postraumático. Además, mayor prevalencia de consumo experimental de cigarrillo, alcohol o sustancias ilegales, así como uso y abuso de estas, el nivel de funcionalidad se evaluó con la Escala de evaluación de actividad global, donde puntajes menores de 70 indican crecientes niveles de alteración de la funcionalidad. Por su parte los HPC presentaron mayor prevalencia de fobia simple, y trastornos disruptivos como trastorno por déficit de atención (TDAH), trastorno opositor desafiante) y trastorno de conducta (Tabla 1).

Tabla1. Características sociodemográficas y diagnósticos psiquiátricos de hijos de padres bipolares e hijos de padres control.

| Característica | HPTB (n=43) | HPC (n=24) | Total (n=67) |
|---|----------------|---------------|-----------------|
| Edad en años, media (DE) | 15,4 (4.09) | 15,0 (3.17) | 15,2 (3,77) |
| Sexo masculino, n (%) | 24 (55,8) | 15 (62,5) | 39 (58,2) |
| Años de escolaridad, media (DE) | 7,53 (3.06) | 7,75 (3.31) | 7,61 (3,13) |
| Años repetidos, media (DE) | 0,61 (0.929) | 0,46 (0.932) | 0,55 (0,93) |
| Con padres separados, n (%) | 22 (51.2) | 6 (9.0) | 28 (41.8) |
| Nivel socioeconómico, n (%) | | | |
| Bajo | 15 (34.9) | 7 (4.2) | 22 (32.8) |
| Medio | 25 (58.1) | 11 (45.8) | 36 (53.7) |
| Alto | 3 (7.0) | 6 (25.0) | 9 (13.4) |
| Residencia urbana, n (%) | 8 (18.6) | 4 (16.7) | 12 (17.9) |
| Síntomas de trastorno del ánimo, n (%) | 25 (58.1) | 0 | 25 (37.3%) |
| Síntomas de TDM | 10 (23,3) | 4 (16.7) | 14 (20,9) |
| Síntomas de TB no especificado | 6 (14,0) | 4 (16.7) | 10 (14,9) |
| Diagnóstico de TA, n (%) | 1637.2) | | |
| TDM | 16 (37,2) | 5 (20,8) | 21 (31,3) |
| TB | 3 (7,0) | 0 (0) | 3 (4,5) |
| Espectro bipolar | 9 (20,9) | 4 (16.7) | 13 (19,4) |
| Psicosis | 3 (7,0) | 0 (0) | 3 (4,5) |
| Cualquier trastorno internalizado n (%) | 30 (69.8) | 15 (62.5) | 45 (67.2) |
| Ansiedad de separación | 12 (27.9) | 5 (20.8) | 17 (25.4) |
| Fobia social | 9 (20.9) | 3 (12.5) | 12 (17.9) |
| Fobia simple | 11 (25.6) | 10 (41.7) | 21 (31.3) |
| Ansiedad generalizada | 5 (11.6) | 3 (12.5) | 8 (11.9) |
| Estrés postraumático | 5 (11.6) | 1 (4.2) | 6 (9.0) |
| Cualquier trastorno Externalizado | 14 (32.6) | 12 (50.0) | 26 (38.8) |
| Déficit de atención e hiperactividad | 9 (20.9) | 8 (33.3) | 17 (25.4) |
| Oposicionista desafiante | 9 (20.9) | 6 (25.0) | 15 (22.4) |
| Trastorno de conducta | 3 (7.0) | 3 (12.5) | 6 (9.0) |
| Antecedente de probar sustancia | | | |
| Cigarrillo | 14 (32.6) | 3 (12.5) | 17 (25.4) |
| Licor | 23 (53.5) | 11 (45.8) | 34 (50.7) |
| Sustancia psicoactiva | 15 (34.9) | 1 (4.2) | 16 (23.9) |
| Trastornos por uso | | | |
| Cigarrillo | 6 (14.0) | 1 (4.2) | 7 (10.4) |
| Licor | 1 (2.3) | 0 (0) | 1 (1.5) |
| Sustancia psicoactiva | 2 (4.7) | 0 (0) | 2 (3.0) |
| Escala de evaluación de actividad global | | | |
| Funcionalidad menor de 70 | 26 (60.5) | 12 (50.0) | 38 (56.7) |

Abreviaturas: HPC: Hijos de padres controles; HPTB: hijos de padres con TB; DE: desviación estándar; TA: trastorno del ánimo; TB: trastorno afectivo bipolar; TDM: trastorno depresivo mayor.

Al comparar el desempeño cognitivo, se encontró que los HPTB presentaron una menor puntuación en las pruebas de capacidad intelectual verbal - WAIS III, retención de dígitos en los adultos figuras incompletas en los adultos, y en la subprueba de Información de adultos, en la tabla 2 se describen los principales resultados por dominios cognitivos (resultados completos pueden verse en tabla suplementaria 1). No se encontraron diferencias en ninguna de las subpruebas del dominio de atención ni siquiera al analizar por la presencia de TDAH (tabla suplementaria 2).

Tabla 2 Desempeño en algunas pruebas neuropsicológicas de diferentes dominios en Hijos de padres bipolares (HPTB) e hijos de padres controles (HPC)

| DOMINIO COGNITIVO | SUBPRUEBA | HPTB (n= 43) <i>media (DE)</i> | HPC (n=24) <i>media (DE)</i> | SMD |
|--------------------------|---|---|---|------------|
| Capacidad intelectual | Capacidad intelectual verbal - WAIS III adultos | 86.7 (10.9) | 103.20 (19.5) | 1,04 |
| | Capacidad intelectual manipulativa WAIS III adultos | 92.6 (17.7) | 102.8 (8.1) | 0,74 |
| | Capacidad intelectual total | 88.8 (11.5) | 95.4 (14.8) | 0,50 |
| Funciones ejecutivas | Stroop conflicto | 30.5 (9.7) | 35.6 (10.8) | 0,50 |
| | Puntuación escalar de aritmética | 8.00 (2.28) | 10.00 (3.67) | 0,65 |
| | Puntuación escalar de retención de dígitos | 6.55 (1.51) | 10.40 (2.88) | 1,68 |
| Gnosias | Puntuación escalar de figuras incompletas | 7.45 (2.58) | 10.00 (1.87) | 1,13 |
| Lenguaje | Puntuación escalar de Información | 8.00 (2.86) | 12.00 (4.30) | 1,10 |
| Memoria | Memoria lógica puntuación directa | 11.14 (2.85) | 13.00 (4.21) | 0,52 |
| | Evocación diferida puntuación directa | 9.73 (3.61) | 11.70 (3.91) | 0,52 |

HPC: Hijos de padres controles; HPTB: hijos de padres bipolares; SMD=diferencia estandarizada de medias; (DE): desviaciones estándar; [RIC]=rango intercuartílico

En el análisis estructural se compararon las volumetrías entre los grupos y se encontró que los HPB tenían volúmenes más pequeños en algunas áreas, como como pallidum izquierdo,

hipocampo izquierdo, amígdala izquierda y en materia gris subcortical. (véase Tabla 3). En la Tabla Suplementaria3 se observan los resultados completos de la comparación.

Tabla 3. Volúmenes cerebrales obtenidos por resonancia magnética estructural de Hijos de padres bipolares (HPTB) e Hijos de padres control (HPC)

| Área cerebral | HPTB (n=43) | | HPC (n=24) | | SMD |
|-----------------------------------|----------------|-----------|---------------|-----------|------|
| | Media | DE | Media | DE | |
| Materia blanca cerebelo izquierdo | 12754.19 | (1447.21) | 14081.55 | (1801.66) | 0.81 |
| Pallidum izquierdo | 1730.73 | (255.53) | 1918.62 | (277.91) | 0.70 |
| Tallo cerebral | 18508.18 | (2153.76) | 20350.29 | (2659.80) | 0.76 |
| Hipocampo izquierdo | 3790.76 | (358.31) | 4001.45 | (391.87) | 0.56 |
| Amígdala izquierda | 1434.15 | (228.88) | 1558.72 | (229.11) | 0.54 |
| Área accumbens izquierda | 658.09 | (88.09) | 719.03 | (121.65) | 0.57 |
| Materia blanca cerebelo derecho | 12355.62 | (1364.62) | 13718.02 | (2047.05) | 0.78 |
| Área accumbens derecha | 607.84 | (93.50) | 687.25 | (101.72) | 0.81 |
| Materia gris subcortical | 56728.05 | (4698.37) | 59603.25 | (5879.91) | 0.54 |

Abreviaturas: HPC: Hijos de padres controles; HPTB: hijos de padres bipolares; SMD=diferencia estandarizada de medias; (DE): desviaciones estándar

En el análisis de subgrupos preespecificado, se compararon los HPC frente a HPTB con TA y resaltan diferencias moderadas en las áreas de la materia blanca cerebelo izquierdo, el hipocampo izquierdo y área accumbens derecha con SMD 0.55. (Tabla 4). Cuando se compararon a los HPC frente a HPTB con o sin síntomas TA se encontraron diferencias moderadas relevantes en materia blanca cerebelo izquierdo, en el área accumbens derecha con SMD 0.59, y en la corteza del cíngulo posterior. Los resultados completos de las comparaciones de volumetrías en los HPTB con TA y con síntomas de TA se encuentran en las Tablas Suplementarias 4 y 5 respectivamente.

Tabla 5. Análisis de subgrupos preespecificado de los volúmenes cerebrales obtenidos por resonancia magnética estructural de Hijos de padres bipolares (HPTB) con y sin trastornos del ánimo (TA) e Hijos de padres control (HPC)

| Área cerebral | HPTB | | HPC n=24 | SMD |
|---------------|-------------------|------------------|-------------|-----|
| | Con TA (n =15) | Sin TA (n=28) | | |

| | Media | DE | Media | DE | Media | DE | |
|--|----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|------|
| Materia blanca cerebelo izquierdo | 12581.50 | (1393.40) | 12846.70 | (1491.91) | 14081.55 | (1801.66) | 0,62 |
| Pallidum izquierdo | 1795.33 | (286.26) | 1696.12 | (235.62) | 1918.62 | (277.91) | 0,56 |
| Tallo cerebral | 18644.79 | (1961.34) | 18435.00 | (2281.48) | 20350.29 | (2659.80) | 0,53 |
| Hipocampo izquierdo | 3697.23 | (315.06) | 3840.86 | (375.21) | 4001.45 | (391.87) | 0,56 |
| Materia blanca cerebelo derecho | 12222.97 | (1350.99) | 12426.69 | (1391.17) | 13718.02 | (2047.05) | 0,58 |
| Área accumbens derecha | 608.85 | (81.05) | 607.29 | (100.95) | 687.25 | (101.72) | 0,55 |

HPC: Hijos de padres controles; HPTB: hijos de padres bipolares; n: número; SMD=diferencia estandarizada de medias; (DE): desviaciones estándar; TA=trastorno del animo

Discusión.

Al ser el TB es una patología heterogénea y de alto impacto es necesario plantear la posibilidad de encontrar herramientas que permitan la identificación de temprana de los sujetos que están en mayor riesgo de padecer la enfermedad; los endofenotipos según Gottesman II pueden ser neurofisiológicos, bioquímicos, endocrinológicos, neuroanatómicos, cognitivos o neuropsicológicos, y que representan pistas más simples sobre las bases genéticas de la enfermedad ¹⁴, por lo que aclarar las bases cognitivas y estructurales de los HPTB una población en mayor riesgo de TB puede ser la clave para detección de una endofenotipo para la enfermedad

Nuestro estudio analizó simultáneamente el perfil cognitivo y la neuroanatomía estructural y encontramos que los HPTB muestran un perfil diferente comparados con HPC, con un desempeño cognitivo inferior, especialmente en los dominios de coeficiente intelectual, función ejecutiva, lenguaje y memoria, así como áreas cerebrales más pequeñas asociadas a la amígdala, hipocampo, cerebelo y materia gris subcortical.

Según Luria, los procesos mentales son sistemas funcionales complejos que no están localizados en áreas cerebrales estrictas, y su expresión da cuenta de la participación de

diferentes grupos de estructuras cerebrales que trabajan coordinadamente ^{29,30}. Los estudios de RMN cerebral muestran que áreas como la corteza prefrontal y el hipocampo están relación con funciones cognitivas como la función ejecutiva, lenguaje y memoria ³¹, áreas que mostraron diferencias estructurales en nuestro estudio con fuerzas de asociación moderada y fuerte. Los estudios previos en TB sugieren que una desregulación límbica resulta en una inestabilidad del estado de ánimo que, en ausencia de una red prefrontal-estriada-palidal-tálamo-límbica sana, aumenta el riesgo de desarrollar cambios extremos en los estados de ánimo ^{32,33} estos hallazgos estructurales también fueron demostrados en nuestro estudio con fuerza de asociación moderadas y fuertes.

Nuestros hallazgos concuerdan con la revisión de la literatura; sin embargo estos hallazgos han sido reproducidos de manera independiente y a nuestro saber faltan estudios que hagan las comparaciones cognitivas y estructurales en la población específica de HPTB ^{12,15-18,34-38,38-42}. Llamativamente un hallazgo frecuente en la literatura sobre el tema, la alteración en el dominio cognitivo de atención ^{17,35,37,38,43} no se reprodujo en nuestro estudio, aun haciendo el análisis incluyendo los sujetos sin TDAH, resultados que podrían ser explicados por el tamaño de la muestra.

El TB afecta diferentes niveles del funcionamiento cognitivo y cerebral, lo que sugiere alteraciones en las estructuras cerebrales directamente asociadas con las funciones de regulación afectiva, a nivel estructural la disminución de los volúmenes de la amígdala, el hipocampo y la materia gris en las regiones corticales y subcorticales son los hallazgos más consistentes ^{33,44,45} y en lo cognitivo la alteración de la función ejecutiva; atención y memoria son los más replicados ⁴⁶⁻⁴⁸. La concordancia con los hallazgos presentados en nuestro estudio sugiere que estas alteraciones típicas del TB pueden estar presentes desde antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad y podrían representar un endofenotipo para el TB.

El análisis por el subgrupo con TA nos permite hacer control, al encontrar que los hallazgos estructurales persisten aun con el control de la variable, con lo que se aumenta la certeza de que estos hallazgos sean probablemente una condición previa de los sujetos que no se puede explicar por la presencia de otros trastornos.

Una de las fortalezas de nuestro estudio radica en la evaluación comparativa del perfil cognitivo y estructural que permite sumar hallazgos a la hipótesis del endofenotipo predictor del TB. Además, las comparaciones controlando variables como los trastornos del ánimo y el TDAH, que en la literatura ampliamente se describen como confusoras de la enfermedad, permiten dar mayor claridad sobre nuestros hallazgos.

Es necesario advertir las limitaciones de nuestro estudio, ya que al ser un estudio de corte transversal no es posible aclarar el valor predictivo de nuestros hallazgos y se requieren evaluaciones longitudinales que examinen detalladamente la incidencia de estos hallazgos sobre la evolución clínica de la patología; además al ser una muestra reducida, la probabilidad de errores tipo II es alta por lo que se requieren estudios con muestras más grandes que también permitan reducir el posible efecto confusor que pueden tener otras variables clínicas como el TDAH que por su mismo espectro sintomático podría generar confusión en el diagnóstico en especial a edades tempranas³⁸.

Conclusiones.

Nuestro estudio sugiere que en los HPTB el desempeño comparativamente bajo en los dominios cognitivos de coeficiente intelectual, función ejecutiva, y memoria, sumado a áreas cerebrales comparativamente menores a nivel de amígdala, hipocampo, pallidum, y materia gris subcortical, podrían sugerir la existencia de un endofenotipo característico de esta

población que pudiera representar un riesgo aumentado de la enfermedad, y su detección facilitaría en un futuro la intervención temprana de esta población en riesgo.

Referencias.

1. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet Lond Engl*. 2016;387(10027):1561-1572. doi:10.1016/S0140-6736(15)00241-X
2. Miller TH. Bipolar Disorder. *Prim Care*. 2016;43(2):269-284. doi:10.1016/j.pop.2016.02.003
3. *Encuesta Nacional de Salud Mental 2015.*; 2015.
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/encuesta-nacional-salud-mental-ensm-2015.zip>.
4. Birmaher B. Bipolar disorder in children and adolescents. *Child Adolesc Ment Health*. 2013;18(3). doi:10.1111/camh.12021
5. Van Meter AR, Moreira ALR, Youngstrom EA. Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(9):1250-1256. doi:10.4088/JCP.10m06290
6. Lapalme M, Hodgins S, LaRoche C. Children of parents with bipolar disorder: a metaanalysis of risk for mental disorders. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 1997;42(6):623-631. doi:10.1177/070674379704200609
7. 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(3):287-296. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2008.546
8. Chang K, Steiner H, Ketter T. Studies of offspring of parents with bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003;123C(1):26-35. doi:10.1002/ajmg.c.20011
9. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet Lond Engl*. 2013;381(9878):1654-1662. doi:10.1016/S0140-6736(13)60855-7
10. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder: successful start to a long journey. *Trends Genet TIG*. 2009;25(2):99-105. doi:10.1016/j.tig.2008.12.002
11. Uribe Villa E, Gutiérrez Briceño P, Palacio JD, García J. Perfiles psicopatológicos en los hijos de los sujetos con trastorno afectivo bipolar. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2012;41(1):15-25.

12. Palacio-Ortiz JD, Peña-Quintero CE, Gómez-Valero MA, et al. Lifetime psychiatric disorders: A comparison study between offspring of parents with bipolar disorder type-I versus the offspring of community controls parents. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2017;46(3):129-139. doi:10.1016/j.rcpeng.2017.06.002
13. Miranda AL, López Jaramillo C, García Valencia J, Ospina Duque J. THE USE OF ENDOPHENOTYPES IN THE STUDY OF THE GENETIC COMPONENT IN SQUIZOPHRENIA. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2003;32(3):237-248.
14. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* 2003;160(4):636-645. doi:10.1176/appi.ajp.160.4.636
15. Gao W, Jiao Q, Qi R, et al. Combined analyses of gray matter voxel-based morphometry and white matter tract-based spatial statistics in pediatric bipolar mania. *J Affect Disord.* 2013;150(1):70-76. doi:10.1016/j.jad.2013.02.021
16. Adler CM, DelBello MP, Strakowski SM. Brain network dysfunction in bipolar disorder. *CNS Spectr.* 2006;11(4):312-320; quiz 323-324.
17. de la Serna E, Vila M, Sanchez-Gistau V, et al. Neuropsychological characteristics of child and adolescent offspring of patients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016;65:54-59. doi:10.1016/j.pnpbp.2015.08.014
18. Palacio-Ortiz JD, Gómez-Valero MA, Bustamante-Gómez PA, et al. Rostral Middle Frontal Volumetric Differences in Bipolar Offspring versus Community Controls Offspring. *Int J Psychol Res.* 2019;12(2):48-58. doi:10.21500/20112084.3971
19. Fusar-Poli P, Howes O, Bechdolf A, Borgwardt S. Mapping vulnerability to bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of neuroimaging studies. *J Psychiatry Neurosci JPN.* 2012;37(3):170-184. doi:10.1503/jpn.110061
20. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub; 2013.
21. Palacio CA, García J, Arbeláez MP, et al. [Validation of the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) in Colombia]. *Biomed Rev Inst Nac Salud.* 2004;24(1):56-62.
22. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(7):980-988. doi:10.1097/00004583-199707000-00021
23. Ulloa RE, Ortiz S, Higuera F, et al. [Interrater reliability of the Spanish version of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children--Present and Lifetime version (K-SADS-PL)]. *Actas Esp Psiquiatr.* 2006;34(1):36-40.
24. de la Peña FR, Rosetti MF, Rodríguez-Delgado A, et al. Construct validity and parent-child agreement of the six new or modified disorders included in the Spanish version of the Kiddie

Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia present and Lifetime Version DSM-5 (K-SADS-PL-5). *J Psychiatr Res.* 2018;101:28-33. doi:10.1016/j.jpsychires.2018.02.029

25. de la Peña FR, Villavicencio LR, Palacio JD, et al. Validity and reliability of the kiddie schedule for affective disorders and schizophrenia present and lifetime version DSM-5 (K-SADS-PL-5) Spanish version. *BMC Psychiatry.* 2018;18(1):193. doi:10.1186/s12888-018-1773-0
26. Rosselli Cock M, Matute Villaseñor E, Ardila 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(8):720-731.
27. Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *NeuroImage.* 2011;56(3):907-922. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.02.046
28. Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol Gen.* 2012;141(1):2-18. doi:10.1037/a0024338
29. Luria AR. The localization of function in the brain. *Biol Psychiatry.* 1978;13(6):633-635.
30. Correlación clínica y anatómica de la evaluación neuropsicológica en niños | Centre Londres 94. <http://www.centrelondres94.com/documento/correlacion-clinica-y-anatomica-de-la-evaluacion-neuropsicologica-en-ninos>.
31. Cabrales Paffen A. Neuropsicología y la localización de las funciones cerebrales superiores en estudios de resonancia magnética funcional con tareas. *Acta Neurológica Colomb.* 2015;31(1):92-100. doi:10.22379/2422402214
32. Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, et al. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(3):254-260.
33. Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, et al. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar Disord.* 2012;14(4):313-325. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01022.x
34. Doyle AE, Wozniak J, Wilens TE, et al. Neurocognitive impairment in unaffected siblings of youth with bipolar disorder. *Psychol Med.* 2009;39(8):1253-1263. doi:10.1017/S0033291708004832
35. Bora E, Özerdem A. A meta-analysis of neurocognition in youth with familial high risk for bipolar disorder. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* 2017;44:17-23. doi:10.1016/j.eurpsy.2017.02.483
36. McDonough-Ryan P, DelBello M, Shear PK, Ris MD, Soutullo C, Strakowski SM. Academic and Cognitive Abilities in Children of Parents With Bipolar Disorder: A Test of the Nonverbal Learning Disability Model. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2002;24(3):280-285. doi:10.1076/jcen.24.3.280.980

37. Klimes-Dougan B, Ronsaville D, Wiggs EA, Martinez PE. Neuropsychological Functioning in Adolescent Children of Mothers with a History of Bipolar or Major Depressive Disorders. *Biol Psychiatry*. 2006;60(9):957-965. doi:10.1016/j.biopsych.2006.03.031
38. Palacio JD, Zapata-Barco AM, Aguirre-Acevedo DC, et al. Hijos de pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I de una población paisa: perfil psicopatológico y neuropsicológico. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2011;40(5):90S-107S.
39. DelBello MP, Soutullo CA, Ryan P, et al. 43. MRI analysis of children at risk for bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2000;47(8):S13. doi:10.1016/S0006-3223(00)00305-X
40. Hajek T, Cullis J, Novak T, et al. Brain structural signature of familial predisposition for bipolar disorder: replicable evidence for involvement of the right inferior frontal gyrus. *Biol Psychiatry*. 2013;73(2):144-152. doi:10.1016/j.biopsych.2012.06.015
41. Bauer IE, Sanches M, Suchting R, et al. Amygdala enlargement in unaffected offspring of bipolar parents. *J Psychiatr Res*. 2014;59:200-205. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.08.023
42. Ladouceur CD, Almeida JRC, Birmaher B, et al. Subcortical gray matter volume abnormalities in healthy bipolar offspring: potential neuroanatomical risk marker for bipolar disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47(5):532-539. doi:10.1097/CHI.0b013e318167656e
43. Balanzá-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G, et al. Neurocognitive endophenotypes (Endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(8):1426-1438. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.05.019
44. Otten M, Meeter M. Hippocampal structure and function in individuals with bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord*. 2015;174:113-125. doi:10.1016/j.jad.2014.11.001
45. Phillips ML, Swartz HA. A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and a road map for future research. *Am J Psychiatry*. 2014;171(8):829-843. doi:10.1176/appi.ajp.2014.13081008
46. Cullen B, Ward J, Graham NA, et al. Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2016;205:165-181. doi:10.1016/j.jad.2016.06.063
47. Szmulewicz AG, Samamé C, Martino DJ, et al. An updated review on the neuropsychological profile of subjects with bipolar disorder. *Arch Clin Psychiatry São Paulo*. 2015;42(5):139-146. doi:10.1590/0101-60830000000064
48. Molina M, Palacio JD, Vargas C, et al. Desempeño neurocognitivo de pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I en eutimia con y sin antecedente de psicosis de un programa de intervención multimodal: PRISMA. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2016;45(4):230-237. doi:10.1016/j.rcp.2016.01.003