

## **COMPARACIÓN DEL PERFIL NEUROCOGNITIVO DE LOS HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR Y CONTROLES: UN ESTUDIO DE CORTE TRASNVERSAL**

Comparison of the neurocognitive profile of the children of parents with bipolar disorder and controls: a transnational cross-sectional study.

Sara Fernanda Restrepo Mejía (a, b), Johanna Valencia-Echeverry (a), Juan Pablo Zapata Ospina (c), Daniel Camilo Aguirre-Acevedo (c) 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 Estado de Ánimo, Fundación Hospital San Vicente, Medellín-Colombia.

c. Instituto de Investigaciones Médicas. Universidad de Antioquia, Medellín - Colombia.

### **Participación de los autores:**

El autor JDPO diseñó el estudio y escribió el protocolo. Los autores JDPO, SFRM y JVE realizaron entrevistas psiquiátricas con los participantes. El autor DCAA realizó análisis estadísticos. Los autores SFRM, JVE, JPZO y JPDO contribuyeron al análisis de datos y redactaron el manuscrito. Todos los autores contribuyeron y aprobaron el manuscrito final.

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

### **Dirección de los autores:**

Grupo de Investigación en Psiquiatría. Departamento de Psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Hospital San Vicente de Paúl, Calle 64 N ° 51 D - 154, Bloque 4. Medellín, Colombia.

Programa de trastornos del estado de ánimo. Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Calle 64 N ° 51 D - 154. Medellín, Colombia.

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

**Fondos:**

Este trabajo contó con el apoyo de la beca 99059634 del Proyecto PRISMA Colciencias, la facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y el Comité para el Desarrollo de la Investigación de la Universidad de Antioquia (CODI).

**Conflicto de intereses:**

Los autores no tienen conflictos de intereses a revelar.

**RESUMEN**

Introducción: Los estudios que compararan las alteraciones cognitivas de los hijos de padres con trastorno bipolar (HPB) versus los hijos de padres controles (HPC), presentan resultados heterogéneos debido a las diferencias metodológicas de los estudios, la edad de la población estudiada, y la falta de estandarización de las medidas utilizadas para los diferentes dominios neurocognitivos.

Objetivo: Comparar el perfil neurocognitivo de los HPB versus los HPC para observar si existen diferencias que puedan llegar a proponerse como posibles endofenotipos del TB.

Resultados: Se evaluó una población total de 107 individuos con edades entre los 6 y los 16 años media 12.2 años (2.80 DE), 51 HPB y 56 HPC. Un 74,5% del grupo HPB presentó algún trastorno en comparación con el 67,9% del grupo HPC. Pruebas como Fluidez Verbal Fonológica- letra F, Fluidez Verbal Fonológica - letra S, Fluidez Fonológica F-A-S total, Recuerdo y recuperación de una historia y Errores Perseverativos del Wisconsin, mostraron una diferencia con tamaño de efecto bajo, pero con un grado alto de incertidumbre.

Conclusión: No se encontraron diferencias al comparar el perfil neurocognitivo entre los HPC y los HPB. La alta prevalencia de psicopatología en ambos grupos que pudo explicar la falta de diferencias en el desempeño neurocognitivo.

Palabras clave: Hijo de padre discapacitado, trastorno bipolar, neurocognición, alto riesgo, endofenotipos.

## **ABSTRACT**

Introduction: The studies that compared the cognitive alterations of the children of parents with bipolar disorder (BPH) versus the children of control parents (HPC), present heterogeneous results due to the methodological differences of the studies, the age of the population studied, and the lack of standardization of the measures used for the different neurocognitive domains.

Objective: To compare the neurocognitive profile of BPH versus HPC to observe if there are differences that could be proposed as possible endophenotypes of TB.

Results: A total population of 107 individuals with ages between 6 and 16 years, mean 12.2 years (2.80 SD), 51 HPB and 56 HPC was evaluated. 74.5% of the BPH group had some disorder compared to 67.9% of the HPC group. Tests such as Phonological Verbal Fluency - letter F, Phonological Verbal Fluency - letter S, Total Phonological Fluency F-A-S, Story recall and retrieval, and Wisconsin Perseverative Errors, showed a difference with a low effect size, but with a high degree of uncertainty.

Conclusion: No differences were found when comparing the neurocognitive profile between HPC and BPH. The high prevalence of psychopathology in both groups that could explain the lack of differences in neurocognitive performance.

Keywords: Child of disabled father, bipolar disorder, neurocognition, high risk, endophenotypes.

## **Introducción**

El trastorno bipolar (TB) afecta entre 0.6–2.4% de la población general y 1-3% de niños y adolescentes y se caracteriza por episodios de manía y depresión, con periodos de recuperación intercrítica y un deterioro de la funcionalidad interpersonal, social y laboral, por lo que es considerado altamente incapacitante (1). Además, cursa con alteraciones cognitivas que se

presentan incluso en los periodos libres de exacerbaciones y que empeoran la funcionalidad. Se han reportado en la literatura con mayor frecuencia alteraciones en la función ejecutiva, la memoria episódica y de trabajo, la atención sostenida, la velocidad de procesamiento y la teoría de la mente (2–5), siendo la disfunción cognitiva de mayor magnitud en el TB tipo I (6).

Los hijos de los padres con TB (HPB) tienen una alta probabilidad de desarrollar el trastorno con una heredabilidad calculada entre un 56% y un 93% (7,8). Además, en comparación con los hijos de padres controles (HPC) tienen cuatro veces más probabilidades de desarrollar un trastorno psiquiátrico, como trastorno depresivo mayor, trastornos de atención y otros trastornos externalizantes (9,10). Pero dentro de los factores heredables del TB, no solo se han estudiado las variables psicopatológicas sino también neurobiológicas y neuropsicológicas. Se ha encontrado que, aunque no desarrollan episodios afectivos, los HPB pueden presentar alteraciones neurocognitivas (11,12). Se han visto déficits en aprendizaje verbal, memoria visual y espacial, función de recuperación, atención y función ejecutiva, principalmente en velocidad de procesamiento, aunque algunos resultados son heterogéneos. Esto ha llevado a sugerir que algunos de estos déficits pueden ser un marcador genético de riesgo para el trastorno(13–15).

La atención sostenida de HPB en edad escolar y adolescentes evaluados por medio de la tarea de rendimiento continuo (*CPT*, por sus siglas del inglés), mostró que algunas variantes podían detectar déficits (16,17). De la Serna y col encontraron que los HPB tuvieron un menor rendimiento en atención sostenida comparados con los HPC, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa en ninguna de las subpruebas de la evaluación (18). En la atención selectiva, un estudio con adolescentes con riesgo familiar de TB mostró un rendimiento general más lento y mayor variabilidad en el tiempo de respuesta en la prueba de rendimiento continuo de Flanker (19), hallazgo que no fue replicado en un estudio de características similares(20). Otros autores que evaluaron la atención psicomotriz por medio del *Trail Making Test – A* (*TMT A* por sus siglas en inglés) no encontraron diferencias (21). Estudios preliminares sugieren que La tendencia hacia respuestas más rápidas pero precisas a los estímulos afectivos observada en

Los HPB puede ser un marcador de sesgo de atención hacia la información afectiva y puede constituir un marcador de vulnerabilidad para el TB (22).

En la función ejecutiva, se ha encontrado alteración en la velocidad de procesamiento, aunque el tamaño del efecto varía entre pequeño a moderado (22–24). De la Serna y col en un estudio de corte transversal multicéntrico señalaron que los HPB obtuvieron una calificación significativamente menor que los HPC(25). También se ha sugerido compromiso de la flexibilidad cognitiva en HPB, aunque esta alteración se propone como un endofenotipo para la psicosis en general (21).

En un estudio transversal de parientes de primer grado de sujetos con TB y sujetos controles con edades entre los 18 a 50 años, se encontró que tenían diferencias en el reconocimiento de dígitos hacia atrás, CANTAB espacial y reconocimiento espacial pruebas que evalúan memoria de trabajo y visopercepción(26). En otro estudio, la memoria de trabajo no se vió afectada al comparar HPB con HC evaluado mediante paradigma de memoria espacial retardada con dos niveles de retraso (17). Otros estudios han reportado deficiencias en la memoria de trabajo con pequeños tamaños de efecto, pero no en la memoria declarativa (27). Se ha informado que en la prueba de figura compleja de Rey-Osterrieth (*ROCF*, por sus siglas en inglés) que evalúa la memoria visoespacial los HPB tuvieron una peor organización de la que los HPC (14). Compromiso en la memoria de trabajo espacial también ha sido reportada por algunos autores(24). En general los estudios señalan que los HPB, no presentan diferencias al comparar la capacidad intelectual (CI) con los controles sanos y que su rendimiento es mayor frente a hijos de sujetos con esquizofrenia(28,29). Otros autores que han explorado funciones como la teoría de la mente no encontraron diferencias en las tareas de reconocimiento de emociones (30). Por el contrario algunos estudios no han encontrado diferencia entre los grupos en tareas de aprendizaje verbal, atención sostenida, velocidad y/o atención psicomotriz, ni tampoco el CI (21). Un meta-análisis abordó el perfil neurocognitivo de pacientes con TB (23 estudios) y sus familiares no afectados (28 estudios) encontrando que ambos, pero en menor medida los

familiares mostraron deficiencias en la atención, la velocidad de procesamiento el aprendizaje, la memoria y fluidez verbal, pero no se evaluaron alteraciones consistentes en inteligencia, memoria de trabajo y aprendizaje / memoria viso-espacial. (16). Previos estudios en nuestra población han reportado diferencias con relevancia estadística en la velocidad de procesamiento en los HPB(31).

Aunque todos estos estudios sugieren alteraciones cognitivas de los HPB versus los HPC, los resultados son heterogéneos debido a las diferencias metodológicas de los estudios, la edad de la población estudiada, y la falta de estandarización de las medidas utilizadas para los diferentes dominios neurocognitivos. Teniendo en cuenta las características de la población “paisa” y la alta agregación de TB en Antioquia (32)(33), con este estudio nosotros nos proponemos comparar el perfil neurocognitivo de los HPB versus los HPC para observar si existen diferencias que puedan llegar a proponerse como posibles endofenotipos del TB.

## **Materiales y métodos**

### **Participantes**

Estudio descriptivo de corte transversal en el que se tomó una muestra HPB e HPC evaluados por el grupo GIPSI (Grupo de Investigación en Psiquiatría de la Universidad de Antioquia). Los datos fueron recopilados entre julio del 2016 y septiembre del 2019.

### **Criterios de inclusión y de exclusión**

Padres participantes:

Todos los padres participantes debían ser mayores de 18 años y tener uno o más hijos entre los 6 y 18 años. Para los Padres controles (PC): ser natural y residente de Antioquia, no tener un diagnóstico de TB ni de un trastorno psicótico de acuerdo con la Entrevista Diagnóstica para Estudios Genéticos (DIGS, *del inglés Diagnostic Interview for Genetic Studies*). Para los Padres con TB (PTB): tener por lo menos 6 bisabuelos Paisas (lo cual se define como sujetos nacidos en Antioquia, Caldas, Risaralda, Quindío, Norte del Valle y Norte del Tolima) (32)(33), tener un

diagnóstico de TB tipo I de acuerdo con la entrevista DIGS y el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM 5), y haber presentado por lo menos una hospitalización psiquiátrica documentada antes de los 50 años.

#### Hijos participantes

Los hijos debían tener entre 6 y 18 años de edad y que sus padres dieran consentimiento por escrito de la participación y los menores asintieran la participación en el estudio. Todos los sujetos debían gozar de buena salud, suficiente para participar en una entrevista diagnóstica y en la aplicación de las pruebas neuropsicológicas. Los HPB debían tener un padre biológico con diagnóstico de TB tipo I. Los HPC debían tener sus dos padres cumpliendo con los criterios de PC. Se excluyeron hijos de los 2 grupos que presentaran criterios de discapacidad cognitiva o trastornos del espectro autista, y también antecedentes de: hidrocefalia, cirugía del sistema nervioso central o trauma craneoencefálico con inconciencia, historia de lesiones neurológicas estructurales o degenerativas, o epilepsia.

#### **Procedimientos**

Los participantes fueron contactados de forma telefónica e invitados por el grupo de investigadores a participar en el estudio. Previa firma del consentimiento informado, se desarrollaron las evaluaciones en las instalaciones del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Antioquia, en el HSVF. La evaluación psiquiátrica fue realizada por residentes de psiquiatría y por un psiquiatra infantil, y la evaluación neuropsicológica por una psicóloga con entrenamiento previo en las pruebas. Todos los evaluadores estaban ciegos al diagnóstico de los padres. Se utilizaron los instrumentos que se describen a continuación.

#### **Instrumentos de Medición**

Entrevista diagnóstica para trastornos afectivos y esquizofrenia en niños escolares versión Latinoamericana – (K-SADS-PL, del inglés: *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children, Present and Lifetime versión*): fue empleada para evaluación psiquiátrica de hijos menores de 18 años. Es una entrevista diagnóstica semiestructurada

diseñada para evaluar episodios de psicopatología actuales y pasados de acuerdo con los criterios del DSM-5 (34). Identifica la presencia de varios trastornos psiquiátricos definitivos y puede identificar síntomas por debajo del umbral de diferentes trastornos. Tiene un buen desempeño interevaluador en la versión latinoamericana (35)(36).

DIGS (37): es una entrevista diagnóstica semiestructurada, diseñada para evaluar los trastornos psiquiátricos en estudios genéticos, validada en Colombia. Este instrumento evalúa trastornos del estado de ánimo y psicóticos, trastornos por uso de sustancias, trastornos de ansiedad y trastornos de la conducta alimentaria, entre otros y fue utilizada para evaluar a los padres.

Escala de evaluación global infantil (CGAS)(38): proporciona una medida global del nivel funcional en niños y adolescentes. La medida proporciona una calificación global, en una escala de 0 a 100 en un hipotético continuo salud-enfermedad. Fue el instrumento para evaluar la funcionalidad de los sujetos HPB y HPC.

Para la evaluación Neuropsicológica: Se evaluaron las funciones cognitivas que tradicionalmente han sido reportadas con mayor asociación al TB-I, tales como: memoria, función ejecutiva, atención y gnosias, así como la capacidad intelectual en general, En niños y adolescentes se usaron pruebas de la batería Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI) y la versión abreviada de la Escala de Inteligencia (WISC-IV, del inglés: *Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition*).

Todo el protocolo fue aplicado por una neuropsicóloga entrenada en las pruebas, en un orden estándar para todos los sujetos, y se llevó a cabo en un espacio lo suficientemente iluminado y con condiciones físicas apropiadas para evitar posibles sesgos debido a la distractibilidad, todo el proceso de evaluación tuvo una duración aproximada de 90 minutos para los niños y adolescentes.

Este trabajo cumplió con las normas de investigación en seres humanos según lo dispuesto en la Resolución No 008430 de 1993 del Ministerio de Salud y en la Declaración de Helsinki de 2013.

Se consideró una investigación de riesgo mínimo. Los procedimientos fueron efectuados por

personas calificadas y competentes desde el punto de vista clínico. Todo el tiempo se tomaron las medidas necesarias para respetar la privacidad de los sujetos mediante la codificación de la información al ser sistematizada; se hizo un manejo cuidadoso de los formularios originales que están resguardados en condiciones seguras y confidenciales solo por el investigador principal.

El estudio fue avalado por el Comité de Ética de Investigación de la Universidad de Antioquia y el comité del programa de Psiquiatría del Hospital San Vicente Fundación.

### **Análisis estadístico:**

Para describir las características sociodemográficas y clínicas, así como los puntajes en las pruebas cognitivas de cada grupo, se calcularon frecuencias absolutas y relativas en las variables categóricas y la media y la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartil en las variables cuantitativas.

Para determinar las diferencias en el desempeño cognitivo se calculó la diferencia de medias estandarizada (DME), considerando una diferencia grande para valores (en valor absoluto) por encima de 0,8, moderadas entre 0,5-0.8 y baja si fue inferior de 0,5 (39)

En las tareas cognitivas en las que no se asumió normalidad (40) valorada por gráficos Q-Q o el test de Shapiro Wilk, se calculó la diferencia de medias estandarizada con el estadístico  $r$  de la U de Mann Whitney, considerando diferencias grandes si la DME toma valores por encima de 0,5, moderadas entre 0,3-0.5 y baja si fue inferior de 0,3(39). En las tareas que se cumplió el supuesto de normalidad, se presenta la DME ajustada por presencia de TDAH y depresión. En cada caso, los HPC fueron comparados con los HPB usando la prueba  $t$  para muestras independientes o la U de Mann Whitney y se calculó el valor  $p$  y el valor  $S$  ( $s = -\log_2(p)$ )(41), el cual representa la cantidad de información en contra de la hipótesis de que los grupos son iguales en el desempeño cognitivo asumiendo que los supuestos del modelo son correctos. Para todos los análisis se utilizó el entorno de R (42) versión 4.0.4, Rstudio Version 1.4.1106(43) y el paquete `esc` para el cálculo de la DME (44).

## Resultados

Se evaluó una muestra total de 107 individuos con edades entre los 6 y los 16 años media 12.2 años (2.80 DE), de los cuales 51 fueron HPB y 56 fueron HPC. Las características sociodemográficas en ambos grupos fueron homogéneas (Tabla 1).

Tabla 1. Información sociodemográfica de los hijos de pacientes bipolares y los hijos de padres control.

	HPB (n=51)	HPC (n=56)	Total (n=107)
Género Femenino, n (%)	24 (47.1)	29 (51.8)	53 (49.5)
<b>Nivel socioeconómico</b> Bajo (%)	34 (66.7)	46 (82.1)	80 (74.8)
Residencia Urbana (%)	41 (80.4)	41 (73.2)	82 (76.6)
Vive con Padre Bipolar (%)	41 (80.4)	0 (0)	41 (38.3)
Edad, <i>media (DE)</i>	12.2 (2.87)	12.3 (2.76)	12.2 (2.80)
Escolaridad, <i>media (DE)</i>	6.4 (2.68)	6.8 (2.70)	6.6 (2.69)
Años repetidos, <i>mediana (RIQ)</i>	0 [0, 1.00]	0 [0, 0]	0 [0, 1.00]
Edad de la madre al momento del embarazo <i>mediana (RIQ)</i>	27.0 [22.0, 35.0]	28.5 [26.0, 32.3]	28.0 [23.5, 33.5]
Edad niños (separación de los padres) <i>mediana (RIQ)</i>	3.00 [0.724, 6.19]	3.46 [1.00, 6.33]	3.00 [1.00, 6.44]

HPB: Hijos de pacientes con trastorno bipolar HPC: Hijos de paciente control; n: numero; %: porcentaje; DE: desviación estándar; RIQ: Rango intercuartil.

El 71% de todos los participantes presentó algún trastorno psiquiátrico. Un 74,5% (n=38) del grupo HPB presentó algún trastorno en comparación con el 67,9% (n=38) del grupo HPC. Al explorar la funcionalidad global en el peor momento del pasado se encontró que un 66.7%(n=34) de los HPB presentó un puntaje  $\leq 70$ .

En la población analizada se encontró que hubo un mayor porcentaje de HPC con TDAH que los HPB.

Tabla 2 **Características clínicas de los hijos de pacientes bipolares y los hijos de padres control.**

	HPB (n=51)	HPC (n=56)	Total (n =107)
Trastorno depresivo mayor	15 (29.4%)	7 (12.5%)	22 (20.6%)
Trastorno bipolar	2 (3.9%)	0 (0%)	2 (1.9%)
Trastorno del espectro bipolar	8 (15.7%)	3 (5.4%)	11 (10.3%)
Trastorno de ansiedad social	14 (27.5%)	13 (23.2%)	27 (25.2%)
Fobia Social	12 (23.5%)	9 (16.1%)	21 (19.6%)
Trastorno de ansiedad generalizada	6 (11.8%)	7 (12.5%)	13 (12.1%)
TDAH	11 (21.6%)	16 (28.6%)	27 (25.2%)
Trastorno oposicionista desafiante	10 (19.6%)	9 (16.1%)	19 (17.8%)
Trastorno disocial de la conducta	2 (3.9%)	3 (5.4%)	5 (4.7%)
Dependencia cigarrillo	3 (5.9%)	1 (1.8%)	4 (3.7%)
Dependencia alcohol	1 (2.0%)	0 (0%)	1 (0.9%)
Abuso/Dependencia a sustancias	1 (2.0%)	0 (0%)	1 (0.9%)

*HPC*: Hijos de paciente control; *HPB*: Hijos de pacientes con trastorno bipolar; n: numero; %: porcentaje;

TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Al comparar el desempeño cognitivo no se encontraron diferencias con un tamaño de efecto importante.

Cuando se ajustaron los resultados por las variables de depresión y TDAH, no hubo resultados con tamaño de efecto importante. **Fluidez Verbal Fonológica- letra F, Fluidez Verbal Fonológica - letra S (puntuación directa), Fluidez Fonológica F-A-S total, Recuerdo y recuperación de una historia y Errores Perseverativo del Wisconsin.** Mostraron una diferencia con tamaño de efecto bajo, pero con un grado alto de incertidumbre.

Tabla 3 **Desempeño cognitivo de los hijos de pacientes bipolares y los hijos de padres control**

			HPB	HPC				
			n=51	n=56	DME	Valor p	s-Value	DME <sup>a</sup>
			<i>Med [RI]</i>					
CI	Capacidad Intelectual		87.0[81.0,98,0]	88.0[81.0,101]	-0.043	0.822	0.283	0.016
	Trail Making Test Parte A*		54.0 [44.3, 69.0]	56.0 [38.8, 70.5]	-0.004	0.823	0.282	
ATENCIÓN	Stroop Palabra		76.0 [64.0, 85.0]	75.0 [63.5, 95.0]	-0.228	0.244	2.033	0.228
	Stroop Color		50.0 [42.0, 59.0]	49.0 [37.5, 56.5]	0.157	0.422	1.243	0.163
	Ejecución Auditiva*		15.0 [14.0, 16.0]	15.0 [13.8, 16.0]	-0.042	0.663	0.594	
	Ejecución tiempo*	Visual	38.0 [28.0, 51.5]	41.0 [32.0, 56.0]	0.086	0.431	1.214	
	Atención (ENI)*	Auditiva	20.0 [16.5, 23.5]	20.0 [18.0, 21.0]	0.024	0.804	0.315	
	Ejecución Aciertos *	Visual	16.0 [15.0, 16.0]	16.0 [15.8, 16.0]	0.087	0.371	1.427	

FUNCIÓN EJECUTIVA	Trail Making Test parte B*	113 [89.0, 146]	100 [79.3, 130]	-0.144	0.137	2.859	
	Fluidez Fonológica F	6.00 [4.00, 9.00]	7.00 [5.00, 9.00]	-0.296	0.126	2.988	-0.043
	Fluidez Fonológica A	7.00 [5.00, 10.0]	7.00 [5.00, 9.25]	-0.001	0.996	0.005	-0.082
	Fluidez Fonológica S	6.00 [4.00, 8.00]	6.00 [4.00, 9.00]	-0.225	0.243	2.038	-0.334
	Fluidez Fonológica FAS	20.5 [13.0, 26.0]	20.0 [16.8, 27.3]	-0.167	0.389	1.362	-0.294
	Fluidez Semántica	27.0 [23.0, 31.0]	27.5 [23.8, 32.0]	0.0371	0.703	0.508	
	Stroop Conflicto	28.0 [24.0, 36.0]	29.0 [21.0, 33.0]	0.116	0.551	0.858	0.077
	Wisconsin Errores*	21.5 [17.0, 28.0]	19.0 [15.3, 24.0]	0.182	0.398	1.328	0.199
	Wisconsin Errores Perseverativos	9.00 [3.75, 13.0]	8.00 [4.00, 11.0]	0.190	0.378	1.405	0.232
	Wisconsin Categorías*	2.00 [1.00, 3.00]	2.00 [1.00, 3.00]	-0.022	0.824	0.279	
GNOSIA	Figura de Rey Copia*	32.0 [25.6, 35.0]	32.0 [27.5, 34.3]	0.009	0.924	0.114	
	Figura de Rey Tiempo Copia	171 [138, 195]	164 [143, 208]	-0.087	0.991	0.012	0.039
MEMORIA	Recuerdo de historia	8.00 [6.00, 10.0]	8.00 [7.00, 10.0]	-0.303	0.119	3.062	-0.305
	Recuperación historia	7.00 [6.00, 9.00]	8.00 [6.50, 9.50]	-0.281	0.148	2.754	-0.273
	Figura de Rey Evocación*	11.3 [6.63, 21.4]	13.5 [7.88, 17.6]	0.027	0.783	0.353	
	Figura de Rey Tiempo Evocación	103 [76.0, 123]	94.0 [70.0, 120]	-0.082	0.401	1.320	

Nota: HPC: Hijos de paciente control; HPB: Hijos de pacientes con trastorno bipolar; n: número DME: Diferencia de medias estandarizadas, DME<sup>a</sup>: análisis secundario controlando variables Trastorno por déficit de atención e hiperactividad y trastorno depresivo mayor; s-Value: valor de s; Med: mediana [RI]: rango intercuartil; \*: Variables que no cumplieron con supuesto de normalidad

## **Discusión**

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en el desempeño cognitivo entre los HPB y los HPC en las pruebas aplicadas. Esto contrasta con la mayoría de los estudios que si han encontrado alteraciones en la inhibición de la respuesta, cambio de set, función ejecutiva, memoria verbal, memoria de trabajo y atención sostenida en familiares de primer grado de PB (13,14,18,20,27,45,46), sin embargo, la mayoría de esos estudios presentan una marcada heterogeneidad metodológica y utilizaron muestras pequeñas. Por otra parte, algunos estudios en HPB han encontrado diferencias discretas en función ejecutiva y velocidad de rendimiento psicomotor pero, al igual que nosotros, no reportaron diferencias significativas en tareas de atención simple y memoria de trabajo (47).

La habilidad visoespacial ha sido considerada una de las funciones comprometidas en pacientes bipolares incluso en fase eutímica (48)(49), y su evaluación en HPB es de interés por la posibilidad de predecir su curso, incluso antes de la aparición del TB (50). Un estudio encontró diferencias significativas en habilidad visoespacial, pero los HPB participantes tenían una media de edad de 22.2 años (51), a diferencia del nuestro de 12.2 años. Algunos autores sostienen que una de las principales razones por las que son necesarios estudios longitudinales de los HPB es para observar a que edad aparecen los déficits que se postulan como endofenotipos cognitivos del TB (16). Es posible que la ausencia de diferencias importantes en nuestro grupo esté en relación con la edad de los HPB.

Dada la alta variación y poca estandarización de las pruebas con las que se analizan incluso una misma dimensión cognitiva, es posible que las diferencias en el desempeño en los estudios estén relacionadas con otras variables como la edad y el nivel educativo de los sujetos evaluados, además del momento en el que se comienzan a presentar los primeros síntomas en los HPB. Por todo lo anterior, se hace fundamental el seguimiento longitudinal, para poder definir si hay un curso específico que se pueda generalizar a todos los descendientes en riesgo de TB (52).

Estudios previos en nuestro medio, han reportado alteraciones en los siguientes dominios cognitivos: atención, fluidez verbal, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento de la información, y además puntajes en índices de memoria de trabajo y comprensión verbal menores al promedio (53,54). Sin embargo, estos estudios no compararon con un grupo de control lo que limita sus conclusiones. Nosotros encontramos diferencia en la atención sostenida (Stroop palabra) incluso al ajustar por las variables TDAH y depresión, no obstante, fueron obtenidas con un tamaño de efecto bajo, y con un alto grado de incertidumbre. Aunque nuestros resultados no respaldan la hipótesis de los endofenotipos, algunos estudios han mencionado que la memoria de trabajo y la atención sostenida son endofenotipos o manifestaciones tempranas del TB en los HPB (15,54).

Nosotros encontramos que, aunque la prevalencia de trastornos mentales fue alta en ambos grupos, fue mayor en HPB. Dicha prevalencia es alta también cuando se compara con estudios epidemiológicos locales previos en población general (55), y similar a otros estudios en HPB, que muestran prevalencias altas especialmente en trastornos del afecto (56–58). Por otro lado, difiere de los hallazgos en un primer estudio de HPC versus HPB en la población paisa que encontró altas frecuencias de TUS principalmente dependencias al alcohol en los HPB. Esta diferencia, podría deberse a la inclusión en dicho estudio, de un mayor rango de edad de los sujetos evaluados (6 a 30 años)(59).

De forma particular nosotros encontramos tasas similares en los dos grupos de algunos trastornos psiquiátricos como TDAH y TDM, lo que podría explicar la ausencia de diferencias en el perfil cognitivo. Varios estudios sobre sujetos con TDAH, TDM, TB y también estudios con HPB señalan un peor desempeño en control inhibitorio, función ejecutiva y memoria de trabajo (60,61). Esto puede ser un factor de confusión al realizar estudios en esta población de alto riesgo. Nuestra selección de padres control exigía que no tuvieran TB ni trastornos psicóticos, pero no excluía de otras patologías en dichos padres. Tampoco se estableció como criterio de exclusión la presencia de trastorno psiquiátrico en los hijos. Con estos criterios se buscaba ampliar la validez externa

del estudio, pero se pudo añadir confusión al afectarse la validez interna. Sin embargo, creemos que esta situación por el contrario permite que se compare el desempeño en las pruebas neuropsicológicas no solo por la psicopatología de los hijos, sino específicamente el riesgo de ser HPB.

Otro aspecto a considerar en los estudios de HPB es la alta prevalencia de trastornos afectivos como TDM y TB, como también el TDAH, y también la alta comorbilidad que existe entre TB y TDAH (58,62). Dicho de otra manera, se puede confundir el origen de las alteraciones neuropsicológicas en esta población. Algunos estudios en HPB que controlaron la presencia de TDAH, encontraron que alteraciones en la velocidad de procesamiento y conflicto en el tiempo de respuesta a tareas (función ejecutiva) persistieron incluso después de que se eliminara del análisis el factor de confusión (45). Nosotros encontramos en nuestra muestra resultados semejantes.

Una fortaleza que tiene nuestro estudio es la evaluación clínica y neuropsicológica de los hijos, por evaluadores ciegos al diagnóstico de sus padres. Otra fortaleza es la de contar con un grupo control de hijos de padres sin antecedente de TB ni trastornos psicóticos. Sin embargo, ante la alta prevalencia de psicopatología detectada en este grupo, consideramos que futuros estudios deberían considerar en sus diseños criterios de elegibilidad que permitan controlar la influencia de psicopatología diferente al TB.

Una posible limitación de nuestro estudio para la evaluación de la función ejecutiva pudo ser el uso de la versión abreviada de Wisconsin. Aunque la muestra tiene un tamaño adecuado según los cálculos originales de 42 sujetos para cada grupo (18), a la hora de estimar tamaños de efecto importantes en el desempeño en las diferentes pruebas, este tamaño pudo ser insuficiente.

Futuros estudios en HPB deben considerar un seguimiento longitudinal para poder correlacionar las alteraciones neurocognitivas con el riesgo de desarrollar TB. También considerar seleccionar muestras de mayor tamaño, e incluir un grupo control con características similares a las de la población general. De igual manera, se debe considerar la estandarización de las pruebas

neuropsicológicas que se aplicarán. Finalmente considerar comparaciones de HPB e HPC con y sin diagnósticos asociados como el TDAH, para evitar el factor confusor. Estudios de neuroanatomía estructural y funcional mencionan cambios y alteraciones de forma temprana en el TB y en HPB en corteza prefrontal, sistema límbico, núcleo estriado y regiones parietales, estas áreas están implicadas con la ejecución de tareas cognitivas que también se han reportado con diferencias incluso en población de riesgo como la función ejecutiva la atención sostenida el reconocimiento de emociones y la velocidad de procesamiento (63), la correlación y el estudio de funciones cognitivas y estudios funcionales en nuestra población pueden ser la clave que permita confirmar la hipótesis de que los HPB presentan alteraciones cognitivas que pueden postularse como posibles endofenotipos del TB.

## **Conclusiones**

No se encontraron diferencias al comparar el perfil neurocognitivo entre los HPC y los HPB en una muestra de la población antioqueña. Se encontró una alta prevalencia de psicopatología en ambos grupos que pudo explicar la falta de diferencias en el desempeño neurocognitivo. A pesar de esto consideramos importante continuar evaluando la población paisa en busca de diferencias neurocognitivas, con el fin de evidenciar si existen alteraciones que puedan ser definidas como endofenotipos cognitivos del TB. Para ello se requiere una selección de controles más estricta para disminuir la confusión por la presencia de psicopatología.

## **Bibliografía**

1. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4.
2. Bourne C, Aydemir O, Balanzá-Martínez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh JTO, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: An

- individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;128(3):149–62.
3. Bora E, Hidiroğlu C, Özerdem A, Kaçar ÖF, Sarısoy G, Civil Arslan F, et al. Executive dysfunction and cognitive subgroups in a large sample of euthymic patients with bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(8):1338–47.
  4. Cullen B, Ward J, Graham NA, Deary IJ, Pell JP, Smith DJ, et al. Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord* [Internet]. 2016;205:165–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.063>
  5. Raucher-Chéné D, Achim AM, Kaladjian A, Besche-Richard C. Verbal fluency in bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 2017;207:359–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.039>
  6. Kessler U, Schoeyen HK, Andreassen OA, Eide GE, Hammar Å, Malt UF, et al. Neurocognitive profiles in treatment-resistant bipolar I and bipolar II disorder depression. *BMC Psychiatry*. 2013;13(20):245–55.
  7. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet* [Internet]. 2016;387(10027):1561–72. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X)
  8. Seifuddin F, Mahon PB, Judy J, Pirooznia M, Jancic D, Taylor J, et al. Meta-analysis of genetic association studies on bipolar disorder. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2012;159 B(5):508–18.
  9. Ozerdem A, Ceylan D, Can G. Neurobiology of Risk for Bipolar Disorder. *Curr Treat options psychiatry*. 2016;3(4):315–29.
  10. Oquendo MA, Ellis SP, Chesin MS, Birmaher B, Zelazny J, Tin A, et al. Familial

- transmission of parental mood disorders: Unipolar and bipolar disorders in offspring. *Bipolar Disord.* 2013;15(7):764–73.
11. Goetz M, Sebela A, Mohaplova M, Ceresnakova S, Ptacek R, Novak T. Psychiatric Disorders and Quality of Life in the Offspring of Parents with Bipolar Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017;27(6):483–93.
  12. De La Serna E, Baeza I, Andrés S, Puig O, Sánchez-Guistau V, Romero S, et al. Comparison between young siblings and offspring of subjects with schizophrenia: Clinical and neuropsychological characteristics. *Schizophr Res.* 2011;131(1–3):35–42.
  13. Gourovitch ML, Torrey EF, Gold JM, Randolph C, Weinberger DR, Goldberg TE. Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 1999;45(5):639–46.
  14. 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):957–65.
  15. Glahn DC, Almasy L, Barguil M, Hare E, Peralta JM, Kent JW, et al. Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder identified in multiplex multigenerational families. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2010;67(2):168–77. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-76149085872&partnerID=tZOtx3y1>
  16. Cardenas SA, Kassem L, Brotman MA, Leibenluft E, McMahon FJ. Neurocognitive functioning in euthymic patients with bipolar disorder and unaffected relatives: A review of the literature [Internet]. Vol. 69, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Elsevier Ltd; 2016. 193–215 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.08.002>
  17. Diwadkar VA, Goradia D, Hosanagar A, Mermon D, Montrose DM, Birmaher B, et al.

Working memory and attention deficits in adolescent offspring of schizophrenia or bipolar patients: Comparing vulnerability markers. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2011;35(5):1349–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.04.009>

18. De la Serna E, Vila M, Sanchez-Gistau V, Moreno D, Romero S, Sugranyes G, et al. Neuropsychological characteristics of child and adolescent offspring of patients with bipolar disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2016;65:54–9.
19. Brotman MA, Rooney MH, Skup M, Pine DS, Leibenluft E. Increased intrasubject variability in response time in youths with bipolar disorder and at-risk family members. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2009;48(6):628–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181a27527>
20. Deveci E, Ozan E, Kirpinar I, Oral M, Daloğlu AG, Aydin N, et al. Neurocognitive functioning in young high-risk offspring having a parent with bipolar I disorder. *Turkish J Med Sci*. 2013;43(1):110–7.
21. Bora E, Vahip S, Akdeniz F, Ilerisoy H, Aldemir E, Alkan M. Executive and verbal working memory dysfunction in first-degree relatives of patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2008;161(3):318–24.
22. Bauer IE, Wu MJ, Frazier TW, Mwangi B, Spiker D, Zunta-Soares GB, et al. Neurocognitive functioning in individuals with bipolar disorder and their healthy siblings: A preliminary study. *J Affect Disord* [Internet]. 2016;201:51–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.04.026>
23. Daban C, Mathieu F, Raust A, Cochet B, Scott J, Etain B, et al. Is processing speed a valid cognitive endophenotype for bipolar disorder? *J Affect Disord* [Internet]. 2012;139(1):98–101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2012.02.028>

24. Calafiore D, Rossell SL, Van Rheenen TE. Cognitive abilities in first-degree relatives of individuals with bipolar disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2018;225:147–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.029>
25. de la Serna E, Sugranyes G, Sanchez-Gistau V, Rodriguez-Toscano E, Baeza I, Vila M, et al. Neuropsychological characteristics of child and adolescent offspring of patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Schizophr Res*. 2017;183.
26. Ferrier IN, Chowdhury R, Thompson JM, Watson S, Young a H. Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. *BipolarDisord*. 2004;6(4):319–22.
27. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes1. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord* [Internet]. 2009;113(1–2):1–20. Ava. *J Affect Disord* [Internet]. 2009;113(1–2):1–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2008.06.009>
28. Winters KC, Stone AA, Weintraub S, Neale JM. Cognitive and attentional deficits in children vulnerable to psychopathology. *J Abnorm Child Psychol*. 1981;9(4):435–53.
29. Goldberg TE, Gold JM, Greenberg R, Griffin S, Charles Schulz S, Pickar D, et al. Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *Am J Psychiatry*. 1993;150(9):1355–62.
30. Whitney J, Howe M, Shoemaker V, Li S, Marie Sanders E, Dijamco C, et al. Socio-emotional processing and functioning of youth at high risk for bipolar disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2013;148(1):112–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2012.08.016>

31. Palacio JD, Zapata-barco AM, Aguirre-acevedo DC, Tamayo AL, Lopera-vásquez JP, López MC, et al. bipolar tipo I de una población paisa : perfil psicopatológico y neuropsicológico 90 S 91 S. 2011;40.
32. Carvajal-Carmona LG, Ophoff R, Service S, Hartiala J, Molina J, Leon P, et al. Genetic demography of Antioquia (Colombia) and the Central Valley of Costa Rica. *Hum Genet.* 2003;112(5–6):534–41.
33. Herzberg I, Jasinska A, García J, Jawaheer D, Service S, Kremeyer B, et al. Convergent linkage evidence from two Latin-American population isolates supports the presence of a susceptibility locus for bipolar disorder in 5q31-34. *Hum Mol Genet.* 2006;15(21):3146–53.
34. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition.* Fifth Edit. Arlington: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2013. 947 p.
35. de la Peña FR, Rosetti MF, Rodríguez-Delgado A, Villavicencio LR, Palacio JD, Montiel C, 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* [Internet]. 2018;101(February):28–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.02.029>
36. de la Peña FR, Villavicencio LR, Palacio JD, Félix FJ, Larraguibel M, Viola L, 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):1–7.
37. Palacio CA, García J, Arbeláez MP, Sánchez R, Aguirre B, Garcés IC, et al. Validación de la entrevista diagnóstica para estudios genéticos (DIGS) en Colombia. *Biomédica.*

2004;24(1):56.

38. Lundh A, Kowalski J, Sundberg CJ, Gumpert C, Landén M. Children's Global Assessment Scale (CGAS) in a naturalistic clinical setting: Inter-rater reliability and comparison with expert ratings. *Psychiatry Res* [Internet]. 2010;177(1–2):206–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2010.02.006>
39. Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: Current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol Gen*. 2012;141(1):2–18.
40. Chow ZR, Greenland S. Semantic and Cognitive Tools to Aid Statistical Inference: Replace Confidence and Significance by Compatibility and Surprise. *arXiv*. 2019;9:1–13.
41. Rafi, Zad, and Sander Greenland. "Semantic and cognitive tools to aid statistical science: replace confidence and significance by compatibility and surprise." *BMC medical research methodology* 20.1 (2020): 1-13.
42. R Core Team (2021). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
43. RStudio Team. *RStudio: Integrated Development Environment for R* [Internet]. Boston, MA; 2015. Available from: <http://www.rstudio.com/>.
44. Lüdecke D (2019). *\_esc: Effect Size Computation for Meta Analysis (Version 0.5.1)\_*. doi: 10.5281/zenodo.1249218 (URL: <https://doi.org/10.5281/zenodo.1249218>), <URL: <https://CRAN.R-project.org/package=esc>>.
45. Patino LR, Adler CM, Mills NP, Strakowski SM, Fleck DE, Welge JA, et al. Conflict monitoring and adaptation in individuals at familial risk for developing bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2013;15(3):264–71.
46. Balanzá-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martínez-Aran A, Sánchez-Moreno J,

Salazar-Fraile J, et al. Neurocognitive endophenotypes (Endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(8):1426–38.

47. Antila M, Tuulio-Henriksson A, Kieseppä T, Eerola M, Timo P, Lönngqvist J. Cognitive functioning in patients with familial bipolar I disorder and their unaffected relatives. *Psychol Med.* 2007;37(5):679–87.
48. Rubinsztein JS, Michael A, Paykel ES, Sahakian BJ. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol Med.* 2000;30(5):1025–36.
49. Macqueen GM, Young LT, Galway TM, Joffe RT. Backward masking task performance in stable, euthymic out-patients with bipolar disorder. *Psychol Med.* 2001;31(7):1269–77.
50. Denicoff KD, Ali SO, Mirsky AF, Smith-Jackson EE, Leverich GS, Duncan CC, et al. Relationship between prior course of illness and neuropsychological functioning in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 1999;56(1):67–73.
51. MacQueen GM, Grof P, Alda M, Marriott M, Young LT, Duffy A. A pilot study of visual backward masking performance among affected versus unaffected offspring of parents with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2004;6(5):374–8.
52. Birmaher B, Axelson D. Course and outcome of bipolar spectrum disorder in children and adolescents: A review of the existing literature. *Dev Psychopathol [Internet].* 2006;18(4):1023–35. Available from:  
[http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=psyc5&AN=2006-21593-005%5Cnhttp://vq2st5lq8v.search.serialssolutions.com?url\\_ver=Z39.88-2004&rft\\_val\\_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&rft\\_id=info:sid/Ovid:psyc5&rft.genre=article&rft\\_id=](http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=psyc5&AN=2006-21593-005%5Cnhttp://vq2st5lq8v.search.serialssolutions.com?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&rft_id=info:sid/Ovid:psyc5&rft.genre=article&rft_id=)

53. Palacio-Ortíz JD, Uribe-Villa E, Duque-Ríos P, Gutiérrez-Briceño P, Zapata-Henao V, Peña-Quintero CE, et al. Descripción de perfiles psicopatológicos y neurocognitivos de hijos de pacientes con trastorno bipolar tipo I dentro un programa de intervencion multimodal: PRISMA. Rev Colomb Psiquiatr [Internet]. 2015;4(3):Vol. 44. Núm. 02. Abril 2015-Junio 2015. Available from:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0034745015000384>
54. Bertieri Arcila HC, Julio De La Rosa A, Lemos Buitrago R. Funciones cognitivas en la descendencia de pacientes con trastorno bipolar I. Rev Médica Risaralda. 2020;26(2):110–22.
55. Zapata Vanegas MA, Montoya Velez LP, Garro Cossio GI, Hurtado Villegas G, Valencia ML. Segundo estudio de salud mental del adolescente – Medellín, 2009. Rev Salud Pública Medellín. 2010;4(2):23–40.
56. Henin A, Biederman J, Mick E, Sachs GS, Hirshfeld-Becker DR, Siegel RS, et al. Psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder: A controlled study. Biol Psychiatry. 2005;58(7):554–61.
57. De la Serna E, Ilzarbe D, Sugranyes G, Baeza I, Moreno D, Rodríguez-Toscano E, et al. Lifetime psychopathology in child and adolescent offspring of parents diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder: a 2-year follow-up study. Eur Child Adolesc Psychiatry [Internet]. 2021;30(1):117–29. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01500-z>
58. Lau P, Hawes DJ, Hunt C, Frankland A, Roberts G, Mitchell PB. Prevalence of psychopathology in bipolar high-risk offspring and siblings: a meta-analysis. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2018;27(7):823–37.
59. Palacio-Ortiz JD, Peña-Quintero CE, Gómez-Valero MA, Bustamante-Gómez PA,

Arroyave-Sierra PH, Vargas-Upeguí CD, et al. Trastornos psiquiátricos a través de la vida: un estudio de comparación de hijos de padres con trastorno afectivo bipolar tipo I frente a hijos de padres controles de la comunidad. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2017;46(3):129–39.

60. Kebir O, Joober R. Neuropsychological endophenotypes in attention-deficit/hyperactivity disorder: A review of genetic association studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;261(8):583–94.
61. Agha SS, Zammit S, Thapar A, Langley K. Maternal psychopathology and offspring clinical outcome : a four - year follow - up of boys with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2016;
62. Faraone S V., Biederman J, Wozniak J. Examining the comorbidity between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar I disorder: A meta-analysis of family genetic studies. *Am J Psychiatry.* 2012;169(12):1256–66.
63. Miskowiak KW, Kjørstad HL, Meluken I, Petersen JZ, Maciel BR, Köhler CA, et al. The search for neuroimaging and cognitive endophenotypes: A critical systematic review of studies involving unaffected first-degree relatives of individuals with bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev [Internet].* 2017;73:1–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.12.011>