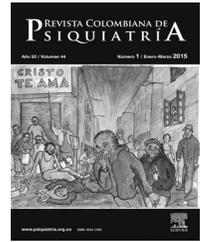




ELSEVIER

REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA

www.elsevier.es/rcp



Artículo original

Descripción de perfiles psicopatológicos y neurocognitivos de hijos de pacientes con trastorno bipolar tipo I dentro un programa de intervención multimodal: PRISMA[☆]



Juan David Palacio-Ortíz^{a,b,c,*}, Esteban Uribe-Villa^a, Paula Duque-Ríos^a, Paola Gutiérrez-Briceño^a, Violeta Zapata-Henao^a, Cristian Esteban Peña-Quintero^a y Carlos López-Jaramillo^{a,b,c,d}

^a Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^b Programa de Trastornos del Ánimo, Hospital San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

^c Grupo de Investigación en Psiquiatría, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^d Jefe del Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de agosto de 2014

Aceptado el 21 de marzo de 2015

On-line el 13 de mayo de 2015

Palabras clave:

Hijos

Trastorno afectivo bipolar

Psicopatología

Neurocognitivos

Hijos de pacientes con trastorno bipolar

RESUMEN

Introducción: Los hijos de pacientes con trastorno bipolar (HPTB) son una población de alto riesgo de sufrir trastornos mentales; su observación permite apreciar el riesgo genético, los síntomas tempranos, los pródromos y la psicopatología del trastorno bipolar (TB).

Objetivo: Describir las características psicopatológicas y los perfiles neurocognitivos de los HPTB tipo I.

Métodos: Estudio descriptivo de corte transversal en el cual se incluyó a 110 HPTB de 6 a 30 años de edad. Se hicieron entrevistas diagnósticas semiestructuradas, se determinó el coeficiente intelectual y se aplicó una valoración neuropsicológica a 49 de los HPTB.

Resultados: Los diagnósticos más prevalentes entre los HPTB fueron: trastorno de déficit de atención e hiperactividad (27,6%), trastorno depresivo mayor (15,5%) y trastorno de ansiedad por separación (14,1%). A 7 HPTB se les diagnosticó TB. Los síntomas subumbrales más frecuentes, fueron los del grupo de los trastornos disruptivos. Además, en los HPTB menores de 18 años, se observaron alteraciones en los dominios cognitivos: atención, fluidez verbal, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento de la información.

Conclusiones: Los HPTB presentan una elevada tasa de psicopatologías y alteraciones cognitivas; son una población de alto riesgo de enfermedad mental que requiere estrecha observación longitudinal e intervenciones terapéuticas y preventivas tempranas.

© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

[☆] Este estudio hace parte del proyecto "Perfil psicopatológico y neuropsicológico de los hijos de pacientes bipolares de la población Paisa", inscrito en el sistema de investigación universitario de la Universidad de Antioquia, Acta CODI 557 del 4 agosto del 2009.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: tdahcartagena@gmail.com, jdpedocumentos@gmail.com (J.D. Palacio-Ortíz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2015.03.004>

0034-7450/© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Description of Clinical and Neurocognitive Profiles in Offspring of Bipolar-Type-I Parents From a Multimodal Intervention Program: Prisma

A B S T R A C T

Keywords:

Offspring
Bipolar disorder
Psychopathology
Neurocognitive profiles
Bipolar's offspring

Introduction: Offspring of bipolar parents are a high risk population for the develop of mental diseases, their study allow determining the genetic risk, early symptoms, prodromes and psychopathology of bipolar disorder.

Objective: To describe the psychopathological characteristics and neurocognitive profiles of the offspring of bipolar type I parents. And to identify the presence of sub-syndromal symptoms in all the symptom domains.

Methods: A descriptive and cross-sectional study was conducted on 110 offspring between 6 and 30 years old. Semi-structured diagnostic interviews were performed. The intellectual coefficient was determined and a neuropsychological assessment was performed on 89 offspring.

Results: The most prevalent disorder in the offspring was ADHD (27.6%), with major depression (15.5%) and separation anxiety (14.1%) also being prevalent. Seven patients of the sample were diagnosed with bipolar disorder. There was a statistically significant difference between the age groups for ADHD prevalence. The most frequent sub-syndromal symptoms were observed in the disruptive group. Alterations in the cognitive domains: attention, verbal fluency, work memory, and speed of information processing, were observed in the group younger than 18 years.

Conclusions: The offspring of bipolar parents have an elevated rate of psychopathology and cognitive alterations. They are a high risk population for the development of mental disease. These subjects also require close longitudinal observation and early and preventive therapeutic interventions

© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El estudio de los hijos de pacientes con trastorno bipolar (HPTB) es un tópico relevante de investigación, puesto que esta es una población en alto riesgo de sufrir trastornos mentales. Además, su observación permite apreciar el riesgo genético, los síntomas tempranos, los pródromos y la psicopatología del trastorno bipolar (TB)¹⁻³.

Un metanálisis realizado en 1997 por Lapalme et al. encontró que el riesgo de sufrir un trastorno psiquiátrico es 2,7 veces mayor para esta población y el de trastornos afectivos, 4 veces mayor que el de los hijos de padres controles⁴. De igual manera, diversos grupos de investigación han hallado, de manera independiente y concordante, que estos hijos tienen alta prevalencia de trastornos y síntomas mentales subsindromales en una amplia gama de dominios psicopatológicos^{1,5-8}. Entre estos dominios se destacan, en orden de frecuencia, los trastornos disruptivos, los trastornos de ansiedad y los trastornos por abuso y dependencia de sustancias psicoactivas. Actualmente se especula que estas manifestaciones pudieran ser indicadores tempranos de la posterior aparición de un TB^{2,3,9-12}.

Por otra parte, varios estudios sugieren que los familiares de primer grado de los sujetos con TB heredan, además de síntomas mentales, ciertos rasgos neurocognitivos específicos, como menor desempeño en la memoria verbal, la memoria de trabajo y en el aprendizaje verbal, en comparación con la población general; hallazgos que han mostrado ser

independientes del estado de la enfermedad¹². En cuanto a la capacidad cognitiva general, aún no es claro si esta se encuentra afectada con mayor frecuencia en estos sujetos¹³.

Finalmente, las investigaciones realizadas hasta el momento en este grupo de sujetos han evaluado indistintamente a hijos de padres con varios trastornos del espectro bipolar, los cuales en estudios longitudinales han tenido diferentes trayectorias en su historia natural. Por lo tanto, limitar el fenotipo clínico a sujetos con un solo trastorno (en este caso el TB tipo I) podría facilitar el hallazgo de perfiles psicopatológicos y neurocognitivos más específicos de este trastorno y con mayor probabilidad de tener una asociación genética.

Hasta la fecha no se cuenta en Colombia con estudios descriptivos que tengan un número significativo de participantes y hayan abordado estos interrogantes en una población de alto riesgo. El objetivo de este estudio es describir las características psicopatológicas y los perfiles neurocognitivos de los HPTB I provenientes de Antioquia (Colombia).

Métodos

Estudio de tipo descriptivo y de corte transversal. Se invitó a participar a los pacientes con diagnóstico de TBI que estaban inscritos en el Programa de Intervención Multimodal PRISMA, y también se invitó a participar a sus parejas (denominados *copadres biológicos*) y a todos los hijos que tuvieran edades entre

6 y 30 años. Estas familias fueron captadas del grupo de trastornos afectivos del Hospital San Vicente Fundación, desde junio de 2009 hasta febrero de 2012, y la toma de la muestra se realizó por conveniencia. Este estudio hace parte del proyecto "Perfil psicopatológico y neuropsicológico de los hijos de pacientes bipolares de la población Paisa", inscrito en el sistema de investigación universitario de la Universidad de Antioquia, Acta CODI 557 del 4 agosto del 2009. Hace parte de la Estrategia de Sostenibilidad de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Algunos resultados preliminares de este estudio se han publicado en otra parte¹⁴.

Criterios de elegibilidad

Padres

Tener una entrevista diagnóstica para estudios genéticos (DIGS)¹⁵ que confirmara el diagnóstico de TBI, según los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales Cuarta Edición-Texto Revisado (DSM-IV-TR)¹⁶, pertenecer a familias provenientes de Antioquia en más de dos generaciones, haber tenido por lo menos una hospitalización psiquiátrica antes de los 50 años de edad (con un registro clínico que lo documentara), ser mayor de 18 años de edad y no tener ningún trastorno mental de origen orgánico.

Hijos

Tener un padre biológico con diagnóstico de TBI de acuerdo con criterios diagnósticos del DSM-IV-TR, tener entre 6 y 30 años de edad y la aprobación de los padres para la participación en el estudio (en caso de tratarse de menores de 18 años). A cada uno de los sujetos y padres que aceptaron participar, se les informó de manera clara y veraz el propósito, el objetivo del estudio y el sentido de su participación, lo cual quedó corroborado mediante la firma de un consentimiento informado que se les explicó y entregó por escrito; cada uno de los padres firmó su propio consentimiento y un consentimiento adicional por cada hijo menor de 18 años que fuera a participar en el estudio (quien de igual manera debía asentir para la participación). La investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y el Hospital San Vicente Fundación.

Variables demográficas y clínicas

Se tomaron como variables demográficas: el sexo, la edad, la escolaridad, el número de años repetidos, la ocupación y el lugar de residencia (rural o urbano).

Las variables clínicas tomadas en consideración fueron la presencia de los siguientes diagnósticos psiquiátricos según DSM-IV-TR¹⁶ y de sus síntomas subumbrales: trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastorno oposicionista-desafiante (TOD), trastorno de la conducta disocial (TDC), TB, trastorno depresivo mayor (TDM), trastornos psicóticos, trastornos de pánico, trastorno de ansiedad por separación (TAS), trastorno evitativo/fobia social, agorafobia y fobias específicas, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), enuresis, encopresis, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastornos por tics, uso de

tabaco, uso de alcohol, abuso/dependencia de alcohol, uso de sustancias y trastorno de estrés postraumático (TEPT).

Variables neuropsicológicas

Se tomaron como variables neuropsicológicas el valor bruto y los percentiles de las puntuaciones de cada una de las pruebas neuropsicológicas aplicadas a los sujetos estudiados. Estas fueron: el coeficiente intelectual (CI) total, el CI verbal, el CI manipulativo, la atención visual, la atención auditiva, la memoria operativa, la memoria verbal auditiva, la memoria lógica, la memoria no verbal, la fluidez verbal semántica, la fluidez verbal fonológica, la flexibilidad cognitiva y la percepción visual.

Instrumentos utilizados

Padres

Un residente de psiquiatría o un psiquiatra entrenado en la utilización de los instrumentos y entrevistas diagnósticas aplicó la entrevista DIGS¹⁵ a ambos padres para determinar su estado clínico de afectado o no afectado de trastorno bipolar.

Hijos

Valoración psiquiátrica. A los HPTB mayores de 18 años se les aplicó el DIGS y a los menores, la Entrevista para Trastornos Afectivos y Esquizofrenia para Niños y Adolescentes (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children-Lifetime version [K-SADS-PL]*)^{17,18}, con el propósito de establecer la presencia de diagnósticos psiquiátricos, según los criterios del DSM-IV-TR. La mayoría de los ítems del instrumento K-SADS-PL son calificados en una escala de 0 a 3 (0, no hay información disponible; 1, el síntoma no está presente; 2, el síntoma está presente pero tiene un nivel clínico subumbral; 3, cumple con el criterio especificado para el síntoma). Como "síntoma subumbral" se definió todo aquel cuya presentación fuera de baja intensidad o frecuencia y que permaneciera en un nivel subclínico, es decir, sin impacto significativo en el funcionamiento global del individuo. La entrevista DIGS aplicada a los HPTB mayores de 18 años se complementó con las secciones de trastornos de ansiedad y de conducta del K-SADS-LP.

Por último, se realizó un procedimiento de mejor estimación diagnóstica (*best estimate*) por parte de dos psiquiatras expertos diferentes de los que realizaron las entrevistas diagnósticas, con el fin de corroborar el diagnóstico psiquiátrico. En caso de que estos no estuvieran de acuerdo, se adicionó el concepto de un tercer evaluador.

Valoración neuropsicológica. A un total de 49 HPTB (menores de 18 años) se les realizó una valoración neuropsicológica, en la cual se valoró la capacidad cognitiva general por medio de la versión abreviada de la escala de inteligencia infantil Wechsler revisada (WISC-R)¹⁹. En este grupo de edad se aplicó, además, la evaluación neuropsicológica infantil (ENI)²⁰, la cual se encuentra validada en Colombia para evaluar las siguientes funciones cognitivas: función ejecutiva, velocidad psicomotora, memoria verbal inmediata y diferida, estrategias de almacenamiento y evocación de información semántica, memoria no verbal, atención, memoria inmediata y operativa.

A los mayores de 18 años se les aplicó la escala de inteligencia de Wechsler²¹.

Análisis estadístico

Para describir a los sujetos participantes en el estudio, se utilizaron medidas de frecuencia absoluta y porcentaje. Lo mismo se hizo para calcular la proporción de hijos (niños, adolescentes y adultos) con características psicopatológicas generales y específicas (variables cualitativas). Se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión para describir el comportamiento de las pruebas neuropsicológicas (variables cuantitativas). Para comparar y determinar las diferencias de las características psicopatológicas entre los grupos etarios, se utilizó la prueba de la χ^2 de independencia y se calculó la razón de disparidad (OR) con su respectivo intervalo de confianza del 95% (IC95%), para medir la magnitud de la asociación con las características psicopatológicas.

Se compararon, según el grupo etario y el nivel de CI total, las características neuropsicológicas utilizando ANOVA paramétrico (para variables de distribución normal) o, no paramétrico, Kruskal-Wallis (para variables de distribución no normal). Dependiendo del número de subgrupos a comparar, se utilizaron también para el análisis las pruebas de la *t* de Student (para variables cuantitativas de distribución normal) y de la *U* de Mann-Whitney (para variables cuantitativas de distribución no normal). Se utilizó un umbral de significación de $p < 0,05$. El análisis de los datos se realizó por medio del software IBM SPSS Static, versión 19.

Resultados

Se evaluó a 110 HPTB, divididos en tres grupos etarios: adultos (18-30 años), con 53 participantes (48,2%); adolescentes (13-17 años), con 33 (30%), y escolares (6-12 años), con 24 (21,8%).

La distribución por sexo fue similar, con una diferencia a favor de los varones (53,6%). La media de edad de los individuos en el momento de la evaluación era $17,3 \pm 6$ (6-30) años, y la escolaridad, $8,5 \pm 4,1$ (1-19) años. Del total de la muestra, el 54,6% ($n = 59$) provenía de zonas urbanas.

Padres afectados

Los 57 padres con TB eran en su mayoría mujeres ($n = 37$; 69,9%), con una edad promedio de $46,3 \pm 9,5$ (26-69) años y una media de escolaridad de $10,8 \pm 4,9$ (0-22) años.

La edad promedio al primer episodio de TB fue $25 \pm 8,8$ (12-47) años; el promedio de episodios totales fue $5,35 \pm 4,82$ (1-26), y la duración media de la enfermedad, $21,13 \pm 22,4$ (1-43) años.

El 65,9% de los padres bipolares había presentado manifestaciones psicóticas durante los episodios afectivos, y el 41,8% tuvo el primer episodio de la enfermedad antes de los 21 años. Se evidenció escasa comorbilidad de trastornos ansiosos; hubo 1 caso de fobia social y 3 casos de fobia simple.

Copadres biológicos

De los 39 copadres biológicos, la mayoría eran varones (61,5%), con una edad promedio de $48,9 \pm 10,1$ (29-74) años y una media

de escolaridad de $7,6 \pm 5,31$ (0-20) años. Se encontró diagnóstico de TDM en el 28,2% de estos, fobia simple en el 12,8%, TAG en el 9,4%, fobia social en el 7,7%, TOC en el 5,3%, agorafobia en el 2,6%, TDC en el 9,1% y TDAH en el 3,7%. Ninguno presentó criterios de TB. El 26,3% de los copadres biológicos no presentaron diagnóstico psiquiátrico alguno.

Características psicopatológicas de los HPTB

Los hallazgos psicopatológicos de los HPTB se encuentran en la tabla 1. La tercera parte de la muestra había fumado alguna vez en la vida, pero solo el 9,3% lo hacía habitualmente. El 30,3% había ingerido licor en algún momento de su vida, pero solo se detectó abuso de alcohol en el 10,9% de la muestra. El 21,8% de los HPTB había usado sustancias psicoactivas y casi el mismo porcentaje (19,1%) presentaba criterios de abuso.

Del total de la muestra, 7 HPTB tenían diagnóstico de TB. En estos sujetos la duración media de la enfermedad fue de 2,1 (1-4) años, el promedio del número de episodios afectivos fue de 1,86 (1-3), con una media de 1,13 (0,2-2,15) episodios afectivos por año. Todos los hijos afectados de TB presentaban comorbilidad con trastornos de ansiedad; 5 de ellos con TAS y 3 con trastorno de pánico. El TOC, el TAG y el TAS se presentaron cada uno en un solo sujeto. En cuanto a los trastornos externalizantes, 2 de los hijos afectados presentaban TDAH; 1, TOD y 1, TDC. Estos sujetos presentaron un CI promedio dentro de la normalidad (CI total, 101; CI verbal, 102; CI manipulativo, 100).

En el total de los HPTB, los síntomas subumbrales más frecuentemente observados por cada dominio fueron:

- Dominio afectivo: irritabilidad en el 15,6%, aumento de la actividad motora en el 14,3%, ánimo decaído en el 12,5% y aumento en la velocidad del pensamiento en el 11,1%.
- Dominio ansioso: temor a estar solo en el 20,6%, preocupación no realista por el futuro en el 15,2%, marcada conciencia de sí en el 14,1% y ansiedad al separarse de las figuras de apego en el 13,0%.
- Dominio disruptivo: pérdida de control en el 16,3%, desobediencia frecuente en el 15,4%, impulsividad en el 14,4%, distraibilidad en el 13,5% y discusiones frecuentes con figuras de autoridad en el 11,7%.

Perfil neurocognitivo de los HPTB

En la tabla 2 se expone la distribución de la población de HPTB menores de 18 años según su desempeño en cada dominio neuropsicológico. Los dominios afectados (en los que la mayoría de la población se ubicó por debajo del percentil 50) fueron la fluidez verbal, tanto semántica como fonológica, la atención y la memoria inmediata y de trabajo (progresión de dígitos y cancelación de dibujos y letras).

Las medias de CI fueron: CI verbal, 87,7; CI manipulativo, 91,2, y CI total, 87,9. En los mayores de 18 años los resultados fueron: CI verbal, 87,4; CI manipulativo, 85, y CI total, 85,38. Del total de la muestra, incluidos tanto a los hijos menores como a los mayores de 18 años, se encontró un CI total bajo (< 80) en el 34,8% de los casos. Al ajustar por la variable CI bajo, el desempeño en los dominios neuropsicológicos no se vio afectado.

Tabla 1 – Psicopatología de hijos de pacientes con trastorno bipolar, muestra total y grupos etarios

Variable	Total (n = 110)	Escolares (n = 24)	Adolescentes (n = 33)	Adultos (n = 53)	p
Trastornos afectivos	19 (20,9)	2 (8,3)	8 (24,2)	9 (17,0)	
Síntomas afectivos	31 (34,1)	11 (45,8)	16 (48,5)	4 (7,5)	0,000*
TB	7 (6,4)	1 (4,2)	1 (3,0)	5 (9,4)	
Síntomas subumbrales TB	14 (12,7)	4 (16,7)	9 (27,3)	1 (1,9)	
TDM	17 (15,5)	2 (8,3)	8 (4,2)	7 (13,2)	
Síntomas subumbrales depresión	27 (24,5)	9 (37,5)	14 (42,4)	4 (7,5)	0,000*
Trastorno psicótico	3 (2,7)	2 (8,3)	0	1 (1,9)	
Síntomas subumbrales psicosis	9 (8,3)	0	5 (15,2)	0	
Trastorno de pánico	3 (2,8)	1 (4,2)	0	2 (3,9)	
Síntomas subumbrales de pánico	5 (4,5)	1 (4,2)	4 (12,1)	4 (7,8)	
TAS	15 (14,5)	9 (37,5)	5 (15,2)	1 (2,1)	
Síntomas subumbrales TAS	37 (35,6)	7 (29,2)	17 (51,5)	13 (27,7)	0,068
Fobia social	12 (11,1)	0	6 (18,2)	6 (11,8)	
Síntomas subumbrales fobia social	20 (18,5)	3 (12,5)	6 (18,2)	11 (21,6)	
Agorafobia	0	0	0	0	
Síntomas subumbrales agorafobia	6 (5,8)	1 (4,2)	3 (9,7)	2 (4,1)	
Fobia simple	12 (11,1)	4 (16,7)	3 (9,1)	5 (9,8)	
Síntomas subumbrales fobia simple	16 (14,8)	5 (20,8)	5 (15,2)	6 (11,8)	
TAG	7 (6,5)	2 (8,3)	0	5 (10,0)	
Síntomas subumbrales TAG	29 (27,1)	6 (25,0)	15 (45,5)	8 (16,0)	0,012*
TOC	1 (0,9)	0	1 (3,0)	0	
Síntomas subumbrales TOC	8 (7,4)	1 (4,2)	7 (21,2)	0	
Anorexia	1 (0,9)	0	1 (3,0)	0	
TDAH	29 (27,6)	11 (45,8)	13 (39,4)	5 (10,4)	0,001*
Síntomas subumbrales TDAH	28 (26,9)	6 (25,0)	12 (36,4)	10 (21,3)	0,316
TOD	17 (16,2)	4 (16,7)	8 (24,2)	5 (10,4)	
Síntomas subumbrales TOD	30 (31,7)	11 (45,8)	14 (42,4)	8 (17,0)	0,013*
TDC	9 (8,7)	1 (4,2)	6 (18,2)	2 (4,3)	
Síntomas subumbrales TDC	30 (29,1)	10 (41,7)	12 (36,4)	8 (17,4)	0,057
TEPT	8 (7,4)	1 (4,2)	5 (15,2)	2 (3,9)	
Síntomas subumbrales TEPT	3 (2,8)	1 (4,2)	0	2 (3,9)	
Asintomático	15 (13,6)	3 (12,5)	5 (15,2)	7 (13,2)	
Primer episodio padre antes de 20 años	43 (40,9)	10 (41,7)	17 (53,1)	16 (31,4)	0,142

TAG: trastorno de ansiedad generalizada; TAS: trastorno de ansiedad de separación; TB: trastorno bipolar; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TDC: trastorno disocial; TDM: trastorno depresivo mayor; TEPT: trastorno de estrés postraumático; TOC: trastorno obsesivo compulsivo; TOD: trastorno opositorista desafiante.

* Diferencia estadística significativa. Prueba de la χ^2 de Pearson. No se pudo aplicar a los grupos < 5.

Discusión

En nuestro estudio de HPTB encontramos una importante prevalencia de psicopatología, tanto de síntomas subumbrales como de trastornos que cumplían todos los criterios del DSM-IV-TR. Adicionalmente, encontramos alteración de algunos de los dominios evaluados en las pruebas neuropsicológicas.

Se observó presencia de diagnósticos delimitados principalmente de tipo afectivo, ansioso y disruptivo. Algunos de estos se presentaron con prevalencias mayores que en la población general, teniendo como punto de referencia estudios locales^{22,23}. El TDAH es el trastorno más frecuente de toda la muestra, además es el único en que encontramos diferencia significativa al comparar los grupos etarios, mayor entre escolares y adolescentes. Lo anterior podría explicarse por el sesgo de recuerdo en los HPTB adultos, en quienes la recolección de la información fue retrospectiva y solo con el informe del sujeto, mientras que en los menores de 18 años contamos con el reporte de los padres.

Estos hallazgos son similares a los de estudios de poblaciones en alto riesgo de TB, en los cuales se ha observado

aumento de trastornos del ánimo y una gama de otras condiciones como trastornos disruptivos de la conducta, TDAH, trastornos de ansiedad y abuso de sustancias^{1,24-28}. Estas investigaciones también han evidenciado un inicio más temprano de psicopatología general y un mayor número de episodios de trastornos afectivos^{2,3,9,10}. En otros estudios, la tasa de trastornos disruptivos no ha sido más alta que en los grupos controles o la población general²⁹⁻³¹. Sin embargo, en un estudio de corte transversal con población latinoamericana realizado en Brasil, se encontró alta prevalencia de trastornos disruptivos como TDAH (25,6%), trastornos de ansiedad (44,2%) y trastornos afectivos (TDM en el 4,7% y TB en el 2,3%)³². Otros autores han reportado tasas de TB más altas que las que aquí evidenciamos³³⁻³⁵.

Además, encontramos en la población una notable prevalencia de síntomas subumbrales en varios dominios psicopatológicos, y es llamativo que solo el 13,6% del total de la muestra de HPTB estuviera asintomático según nuestra definición. Los síntomas subumbrales de los trastornos disruptivos (TDAH, TOD y TDC) estaban presentes en el 30% de la población estudiada. En cuanto a los trastornos de ansiedad,

Tabla 2 – Percentiles de pruebas neuropsicológicas aplicadas a niños y adolescentes

Variable neuropsicológica	Bajo, n (%)	Medio-bajo, n (%)	Medio-alto, n (%)	Alto, n (%)
<i>Flexibilidad cognitiva</i>				
Aciertos	10 (20,4)	12 (24,4)	11 (22,4)	16 (32,7)
Categorías	10 (20,4)	15 (30,6)	23 (46,9)	1 (2,0)
Perseveraciones	13 (26,5)	21 (42,9)	12 (24,4)	3 (6,1)
Perseveraciones categorías	18 (36,7)	5 (10,2)	26 (53,1)	0
<i>Fluidez verbal</i>				
Semántica (animales)	11 (23,4)	24 (51,1)	4 (8,5)	8 (17,0)
Semántica (frutas)	18 (38,3)	15 (31,9)	8 (17,0)	6 (12,8)
Fonológica (M)	22 (44,9)	16 (32,7)	4 (8,2)	7 (14,3)
<i>Memoria de trabajo</i>				
Progresión de dígitos	11 (22,9)	21 (43,8)	13 (27,1)	3 (6,3)
Regresión de dígitos	16 (32,7)	10 (20,4)	14 (28,6)	9 (18,4)
<i>Memoria no verbal</i>				
Copia figura compleja	9 (18,4)	19 (38,8)	17 (34,7)	4 (8,2)
Evocación figura compleja	10 (20,4)	16 (32,7)	10 (20,4)	13 (26,6)
<i>Atención</i>				
Cancelación de dibujos	27 (57,4)	12 (25,5)	6 (12,8)	2 (4,3)
<i>Memoria y aprendizaje verbal</i>				
Ensayos	16 (32,7)	16 (32,7)	15 (30,6)	2 (4,1)
Evocación espontánea	10 (20,4)	16 (32,7)	16 (32,7)	7 (14,3)
Evocación con claves	9 (18,4)	22 (44,9)	10 (20,4)	8 (16,3)
Reconocimiento	10 (20,4)	15 (30,6)	24 (49,0)	0
Memoria inmediata	11 (22,9)	17 (35,4)	14 (29,2)	6 (12,5)
Memoria diferida	21 (43,8)	14 (29,2)	8 (16,7)	5 (10,4)
<i>Velocidad de procesamiento</i>				
Reconocimiento de emociones	21 (42,9)	11 (22,4)	14 (28,6)	3 (6,1)

el alto porcentaje de síntomas de TAS y TAG fue llamativo. Por otra parte, encontramos diferencias significativas entre los grupos etarios en los síntomas subumbrales de TOD y depresión, con mayor porcentaje de estos síntomas en los grupos de niños y adolescentes, y también mayor presencia de síntomas subumbrales de ansiedad generalizada en los adolescentes. Entre los síntomas subumbrales individuales más frecuentes, ubicamos ansiedad, aumento de la actividad, irritabilidad, pérdida del control, impulsividad y distraibilidad. Estos síntomas estaban presentes incluso desde la etapa escolar.

En cuanto a las manifestaciones subumbrales o prodrómicas de síntomas afectivos de inicio temprano, nuestros hallazgos son congruentes con lo reportado en estudios previos³⁶⁻³⁸. Algunos autores mencionan que el riesgo elevado de trastornos del ánimo es atribuible a las subformas más leves, que incluyen ciclotimia y distimia o trastornos depresivos menores, pese a tener un padre con una forma grave y recurrente de TB. También se han reportado tasas elevadas de trastornos de ánimo (diferentes del TB), trastornos de ansiedad y trastornos disruptivos³³. Un estudio prospectivo, realizado en una población Amish con un seguimiento de 16 años⁵, identificó síntomas subsindromales de manía 9 años antes del inicio del TB claramente manifiesto; entre los más frecuentemente observados se encontraron dificultades en la concentración, alteraciones en la psicomotricidad, ansiedad, insomnio, labilidad emocional y comportamientos grandiosos y audaces; los primeros tres también se evidenciaron en nuestro estudio^{5,36-42}.

Se conoce que entre el 40 y el 60% de los HPTB van a sufrir formas de psicopatología moderada a grave durante la niñez y

la adolescencia^{3,11,43}. Por ejemplo, Hillegers et al²⁹ reportaron que el riesgo específico de TB aumentaba del 3 al 10% en 5 años de observación en un estudio de seguimiento. Además, se han realizado estudios longitudinales de HPTB y en comparación con controles, que han podido denotar la evolución temporal de la psicopatología^{33,44}. Sin embargo, es importante tener en cuenta que, aunque el TB tiene alta carga genética y agregación familiar⁴⁵, no se debe desconocer que crecer al cuidado de un padre con un trastorno mental es un factor ambiental que puede influir en el desarrollo y la expresión de la enfermedad de un individuo^{46,47}.

Aun no está claro si los síntomas subumbrales presentes de los tres dominios psicopatológicos (disruptivos, afectivos y ansiosos) en los que evidenciamos alteración puedan ser conceptualizados como una clasificación latente de pacientes o factores de vulnerabilidad que afectan a esta población y puedan representar un mayor riesgo de ulterior desarrollo TB. Estos hallazgos son significativos ya que, como se ha documentado en estudios longitudinales, esta población de riesgo podría sufrir un TB que se iniciara por cualquiera de estas tres vías³⁵. Con base en nuestros resultados, es posible considerar que muchos de los HPTB sufren síntomas de grandes síndromes psiquiátricos que, si bien no necesariamente son del espectro bipolar, teóricamente pueden conferir mayor riesgo de sufrirlo. Sin embargo, se debe tomar con cautela nuestros hallazgos, pues este es un estudio de corte transversal y no longitudinal.

En cuanto a la función neuropsicológica, nuestros resultados evidenciaron en los HPTB menores de 18 años alteraciones relevantes en los dominios cognitivos de atención, fluidez

verbal, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento de la información. Otros autores que han evaluado la presencia de alteraciones en las funciones neuropsicológicas en pacientes bipolares⁴⁸ y familiares de primer grado de sujetos con TB¹³ han evidenciado de manera consistente que las alteraciones neuropsicológicas más frecuentes en estos sujetos son la memoria de trabajo (especialmente la memoria de trabajo verbal) y el amplio dominio de la memoria y el aprendizaje verbal. Cuando se han comparado con grupos de control, se ha encontrado afectadas las áreas de memoria de trabajo⁴⁹, aprendizaje verbal⁵⁰, atención mantenida, flexibilidad cognitiva y nuevamente memoria y aprendizaje verbal⁵¹. Sin embargo, las alteraciones en fluidez verbal encontradas en este estudio no se han visto en ninguno de los seis estudios realizados hasta el momento^{12,13,49-52}.

Si bien los resultados de estos estudios concuerdan con los nuestros específicamente en las funciones de memoria de trabajo y atención, hay que tener en cuenta que no se puede establecer una comparación directa, ya que el diseño de nuestra investigación no contaba con un grupo de control.

En nuestra muestra se evidencia un CI total bajo (< 80) en el 34,8% de la muestra total, resultado notoriamente elevado si se tiene en consideración los hallazgos de la literatura disponible. En una revisión sistemática¹³ encontraron que los resultados de las pruebas de capacidad cognitiva general en los HPTB fueron similares al de los controles y solo un estudio afirmó un desempeño marginalmente inferior en estos sujetos de alto riesgo⁵². Una explicación alternativa a este hallazgo podría ser que esta característica fuese propia de la población de la cual se tomó la muestra, más que una característica inherente al estado de alto riesgo de psicopatología de estos sujetos.

Con base en estos resultados, puede afirmarse que la muestra estudiada exhibe un perfil neurocognitivo caracterizado por alteraciones específicas en los dominios de atención, memoria de trabajo y fluidez verbal y puede proponerse, al menos de manera teórica, los dos primeros dominios como posibles marcadores de vulnerabilidad neurocognitivos, por la concordancia entre nuestra observación y la literatura disponible. Aunque es llamativo el hallazgo de la alta prevalencia de un CI total bajo, los métodos que utilizamos no permiten concluir ni apuntar a que este hallazgo esté directamente relacionado con la historia familiar de bipolaridad.

Unas de las limitaciones más importantes de nuestro estudio es la ausencia de grupo de control, lo que impide establecer relaciones de probabilidad entre una población con alto riesgo de psicopatología y sujetos sanos. Además, no hay estudios epidemiológicos locales de la población general sobre la frecuencia de trastornos mentales en la población infantil. La muestra se obtuvo a partir de una población de familias seleccionadas de un hospital de alto nivel de complejidad, por lo que puede no ser representativa de la población de pacientes con TB y se limitaría la generalización de nuestros hallazgos. Por otra parte, debido a la alta morbilidad psiquiátrica presente en los copadres biológicos, no es posible afirmar que toda la psicopatología presente en los HPTB sea atribuible únicamente a la carga genética del padre afectado.

Como fortalezas del estudio, resaltamos en primer lugar el tamaño de la muestra, teniendo en cuenta que la mayoría de los estudios transversales que han evaluado esta población tienen en general un reducido número de participantes, y en

segundo lugar, el uso de instrumentos diagnósticos que permitieron una detallada descripción psicopatológica umbral y subumbral en todos los grupos de edad.

Conclusiones

Debido a la preponderante prevalencia de psicopatología tanto subumbral, como claramente delimitada y la elevada frecuencia de alteraciones cognitivas, los HPTB son una población en alto riesgo de enfermedad mental. Por consiguiente, son un blanco destacable de estrecho seguimiento, juiciosa observación longitudinal e intervenciones precoces que puedan aminorar el malestar clínico y la discapacidad derivadas de los diversos padecimientos psiquiátricos que pueden presentar. Sin embargo, es necesario realizar estudios prospectivos, longitudinales y comparados con hijos de controles que permitan observar la evolución de los síntomas y las diferencias reales de los HPTB con hijos de padres sanos o con hijos de padres con otros trastornos mentales.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Agradecimientos

Este proyecto fue realizado gracias al apoyo de CODI – Universidad de Antioquia, Estrategia de Sostenibilidad 2014-2015 de la Universidad de Antioquia, PRISMA U.T., Colciencias, Grupo de Investigación en Psiquiatría GIPSI de la Universidad de Antioquia, Programa Trastornos del Ánimo del Hospital Universitario San Vicente Fundación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Birmaher B, Axelson D, Monk K, Kalas C, Goldstein B, Hickey MB, 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.
2. 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. 2005;58:554-61.
3. DelBello MP, Geller B. Review of studies of child and adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord*. 2001;3:325-34.

4. 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.
5. Egeland JA, Endicott J, Hostetter AM, Allen CR, Pauls DL, Shaw JA. A 16-year prospective study of prodromal features prior to BPI onset in well Amish children. *J Affect Disord*. 2012;142:186-92.
6. Goldstein BI, Shamseddeen W, Axelson DA, Kalas C, Monk K, Brent DA, et al. Clinical, demographic, and familial correlates of bipolar spectrum disorders among offspring of parents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49:388-96.
7. Maziade M, Gingras N, Rouleau N, Poulin S, Jomphe V, Paradis ME, et al. Clinical diagnoses in young offspring from eastern Quebec multigenerational families densely affected by schizophrenia or bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;117:118-26.
8. Reichart CG, Wals M, Hillegers MH, Ormel J, Nolen WA, Verhulst FC. Psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *J Affect Disord*. 2004;78:67-71.
9. Singh MK, DelBello MP, Stanford KE, Soutullo C, McDonough-Ryan P, McElroy SL, et al. Psychopathology in children of bipolar parents. *J Affect Disord*. 2007;102:131-6.
10. Vandeleur C, Rothen S, Gholam-Rezaee M, Castelao E, Vidal S, Favre S, et al. Mental disorders in offspring of parents with bipolar and major depressive disorders. *Bipolar Disord*. 2012;14:641-53.
11. Chang KD, Steiner H, Ketter TA. Psychiatric phenomenology of child and adolescent bipolar offspring. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39:453-60.
12. Glahn DC, Almasy L, Bargin M, Hare E, Peralta JM, Kent JW Jr, et al. Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder identified in multiplex multigenerational families. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:168-77.
13. Balanza-Martinez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Salazar-Fraile J, et al. Neurocognitive endophenotypes (endophenocognities) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32:1426-38.
14. Palacio JD, Zapata-Barco A, Aguirre-Acevedo DC, Estrada-Jaramillo S, Tamayo LA, Lopera-Vasquez J, et al. Hijos de pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I de una población paisa: perfil psicopatológico y neuropsicológico. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2011;40 Supl 5:18.
15. Palacio C, Garcia J, Arbelaez M, Sanchez R, Aguirre B, Garces I, et al. Validation of the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) in Colombia. *Biomedica*. 2004;24:56-62.
16. American Psychiatric Association. *Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*. Arlington: American Psychiatry Association Press; 2000.
17. Ulloa R, Ortiz S, Higuera F, Nogales I, Fresan A, Apiquian R, et al. Estudio de fiabilidad interevaluador de la versión en español de la entrevista Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age children- Present and Lifetime versión (K-SADS-PL). *Actas Esp Psiquiatr*. 2006;34:36-40.
18. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, 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;36:980-8.
19. Wechsler D. *Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-III)*. 3rd ed. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1991.
20. Rosselli Cock M, Maute Villaseñor E, Ardila Ardila A, Botero Gómez VE, Tangarife Salazar GA, Echevarría Pulido SE, et al. Neuropsychological assessment of children: a test battery for children between 5 and 16 years of age. A Colombian normative study. *Rev Neurol*. 2004;38:720-31.
21. Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale Third Edition (WAIS III)*. México: Manual Moderno; 2001.
22. Torres de Galvis Y, Zapata-Vanegas M, Montoya-Velez L, Garro-Cossio G, Hurtado-Villegas G. Segundo Estudio de Salud Mental del Adolescente Medellín - 2009. Medellín: Universidad CES - Alcaldía de Medellín; 2009.
23. Pineda DA, Lopera F, Henao GC, Palacio JD, Castellanos FX. Confirmation of the high prevalence of attention deficit disorder in a Colombian community. *Rev Neurol*. 2001;32:217-22.
24. Neslihan Inal-Eiroglu F, Ozerdem A, Miklowitz D, Baykara A, Akay A. Mood and disruptive behavior disorders and symptoms in the offspring of patients with bipolar I disorder. *World Psychiatry*. 2008;7:110-2.
25. Duffy A, Horrocks J, Doucette S, Keown-Stoneman C, McCloskey S, Grof P. Childhood anxiety: an early predictor of mood disorders in offspring of bipolar parents. *J Affect Disord*. 2013;150:363-9.
26. Harpold TL, Wozniak J, Kwon A, Gilbert J, Wood J, Smith L, et al. Examining the association between pediatric bipolar disorder and anxiety disorders in psychiatrically referred children and adolescents. *J Affect Disord*. 2005;88:19-26.
27. Garcia-Amador M, de la Serna E, Vila M, Romero S, Valenti M, Sanchez-Gistau V, et al. Parents with bipolar disorder: are disease characteristics good predictors of psychopathology in offspring. *Eur Psychiatry*. 2013;28:240-6.
28. Zappitelli MC, Bordin IA, Hatch JP, Caetano SC, Zunta-Soares G, Olvera RL, et al. Lifetime psychopathology among the offspring of Bipolar I parents. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66:725-30.
29. Hillegers MH, Reichart CG, Wals M, Verhulst FC, Ormel J, Nolen WA. Five-year prospective outcome of psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord*. 2005;7:344-50.
30. Duffy A. The nature of the association between childhood ADHD and the development of bipolar disorder: a review of prospective high-risk studies. *Am J Psychiatry*. 2012;169:1247-55.
31. Duffy A, Alda M, Crawford L, Milin R, Grof P. The early manifestations of bipolar disorder: a longitudinal prospective study of the offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord*. 2007;9:828-38.
32. Petresco S, Gutt EK, Krelling R, Lotufo Neto F, Rohde LA, Moreno RA. The prevalence of psychopathology in offspring of bipolar women from a Brazilian tertiary center. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009;31:240-6.
33. Duffy A, Doucette S, Lewitzka U, Alda M, Hajek T, Grof P. Findings from bipolar offspring studies: methodology matters. *Early Interv Psychiatry*. 2011;5:181-91.
34. Duffy A, Alda M, Hajek T, Grof P. Early course of bipolar disorder in high-risk offspring: prospective study. *Br J Psychiatry*. 2009;195:457-8.
35. Duffy A, Alda M, Hajek T, Sherry SB, Grof P. Early stages in the development of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2010;121:127-35.
36. Shaw JA, Egeland JA, Endicott J, Allen CR, Hostetter AM. A 10-year prospective study of prodromal patterns for bipolar disorder among Amish youth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44:1104-11.
37. Birmaher B, Goldstein BI, Axelson DA, Monk K, Hickey MB, Fan J, et al. Mood lability among offspring of parents with bipolar disorder and community controls. *Bipolar Disord*. 2013;15:253-63.
38. Correll CU, Penzner JB, Lencz T, Auther A, Smith CW, Malhotra AK, et al. Early identification and high-risk strategies for bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007;9:324-38.

39. Hauser M, Correll CU. The significance of at-risk or prodromal symptoms for bipolar I disorder in children and adolescents. *Can J Psychiatry*. 2013;58:22-31.
40. Correll CU, Penzner JB, Frederickson AM, Richter JJ, Auther AM, Smith CW, et al. Differentiation in the preonset phases of schizophrenia and mood disorders: evidence in support of a bipolar mania prodrome. *Schizophr Bull*. 2007;33:703-14.
41. Egeland JA, Hostetter AM, Pauls DL, Sussex JN. Prodromal symptoms before onset of manic-depressive disorder suggested by first hospital admission histories. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39:1245-52.
42. Skjelstad DV, Malt UF, Holte A. Symptoms and signs of the initial prodrome of bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord*. 2010;126:1-13.
43. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Strober M, Gill MK, Hunt J, 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.
44. Mesman E, Nolen WA, Reichart CG, Wals M, Hillegers MH. The Dutch bipolar offspring study: 12-year follow-up. *Am J Psychiatry*. 2013;170:542-9.
45. 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;15:764-73.
46. Ostiguy CS, Ellenbogen MA, Linnen AM, Walker EF, Hammen C, Hodgins S. Chronic stress and stressful life events in the offspring of parents with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2009;114:74-84.
47. Moreno DH, Bio DS, Petresco S, Petresco D, Gutt EK, Soeiro-de-Souza MG, et al. Burden of maternal bipolar disorder on at-risk offspring: a controlled study on family planning and maternal care. *J Affect Disord*. 2012;143:172-8.
48. Lopez-Jaramillo C, Lopera-Vasquez J, Ospina-Duque J, Garcia J, Gallo A, Cortez V, et al. Lithium treatment effects on the neuropsychological functioning of patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:1055-60.
49. 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;6:374-8.
50. Frangou S, Haldane M, Roddy D, Kumari V. Evidence for deficit in tasks of ventral, but not dorsal, prefrontal executive function as an endophenotypic marker for bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;58:838-9.
51. 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;60:957-65.
52. Touloupoulou T, Quraishi S, McDonald C, Murray RM. The Maudsley Family Study: premorbid and current general intellectual function levels in familial bipolar I disorder and schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2006;28:243-59.