



Artículo original

Comparación del Perfil Neurocognitivo de los Hijos de Padres con Trastorno Bipolar y Controles: un Estudio de Corte Transversal



Sara Fernanda Restrepo-Mejía^a, Johanna Valencia-Echeverry^a,
Juan Pablo Zapata-Ospina^b, Daniel Camilo Aguirre-Acevedo^b,
Carlos Lopez-Jaramillo^a y Juan David Palacio-Ortiz^{a,*}

^a Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI), Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^b Instituto de Investigaciones Médicas, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de junio de 2021

Aceptado el 13 de julio de 2021

On-line el 22 de septiembre de 2021

Palabras clave:

Hijo de padre discapacitado
Trastorno bipolar
Cognición
Alto riesgo
Endofenotipos

R E S U M E N

Introducción: Los estudios que han comparado las alteraciones cognitivas de los hijos de padres con trastorno bipolar (HPB) con las de los hijos de padres de control (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. El objetivo es comparar los perfiles neurocognitivos de los HPB y los HPC para observar si existen diferencias que puedan llegar a proponerse como posibles endofenotipos del trastorno bipolar.

Resultados: Se evaluó a un total de 107 individuos (51 HPB y 56 HPC) de 6-16 (media, 12,2 ± 2,80) años de edad. El 74,5% del grupo de HPB presentó algún trastorno en comparación con el 67,9% del grupo de HPC. Las pruebas de fluidez verbal fonológica-letra efe, fluidez verbal fonológica-letra ese, fluidez fonológica F-A-S total, recuerdo y recuperación de una historia y errores perseverativos del Wisconsin mostraron una diferencia con un tamaño del efecto pequeño, pero con alto grado de incertidumbre.

Conclusiones: Los HPB no presentaron diferencias en el perfil neurocognitivo en comparación con los HPC. Los 2 grupos presentaron una alta prevalencia de psicopatología, lo cual es un factor que puede explicar la falta de diferencias en el desempeño neurocognitivo.

© 2021 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: tdahcartagena@gmail.com (J.D. Palacio-Ortiz).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2021.07.009>

0034-7450/© 2021 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Comparison of the Neurocognitive Profile of the Children of Parents with Bipolar Disorder and Controls: a Transnational Cross-Sectional Study

A B S T R A C T

Keywords:

Child of impaired parents
Bipolar disorder
Cognition
High risk
Endophenotypes

Introduction: Studies that have compared the cognitive alterations of the children of parents with bipolar disorder (CPBD) versus the children of control parents (CCP), present heterogeneous results due to the studies' methodological differences, the age of the population studied, and the lack of standardisation of the measures used for the different neurocognitive domains. The objective was to compare the neurocognitive profile of CPBD versus CCP to observe if there are differences that could be proposed as possible endophenotypes of BD.

Results: A total of 107 individuals (51 CPBD, and 56 CCP) with ages between 6 and 16 (mean, 12.2 ± 2.80) years of age were evaluated. Seventy-four point five percent of the CPBD group had some disorder compared to 67.9% of the CCP group. Tests such as letter-F phonemic verbal fluency, letter-S phonemic verbal fluency, overall F-A-S phonemic verbal fluency, story recall and retrieval, and Wisconsin perseverative errors showed a difference with a small effect size, but with a high degree of uncertainty.

Conclusions: The CPBD did not have differences in their neurocognitive profile in comparison with CCP. Both groups have a high prevalence of psychopathology, which is a factor that could explain the lack of differences in neurocognitive performance.

© 2021 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El trastorno bipolar (TB) afecta a un 0,6-2,4% de la población general y a un 1-3% de los 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 se lo considera muy incapacitante¹. Además, cursa con alteraciones cognitivas que se presentan incluso en los periodos libres de exacerbaciones y empeoran la funcionalidad. Se han reportado con mayor frecuencia alteraciones en la función ejecutiva, la memoria episódica y de trabajo, el mantenimiento de la atención, la velocidad de procesamiento y la teoría de la mente²⁻⁵; la disfunción cognitiva de mayor magnitud se da en el TB tipo I⁶.

Los hijos de los padres con TB (HPB) tienen una alta probabilidad de sufrir el trastorno, con una heredabilidad que se estima en un 56-93%^{7,8}. Además, en comparación con los hijos de padres de control (HPC), tienen 4 veces más probabilidades de contraer un trastorno psiquiátrico, como trastorno depresivo mayor, trastornos de atención y otros trastornos externalizantes^{9,10}. Pero 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 tienen 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 proponer que algunos de estos déficits podrían ser un marcador genético del riesgo del trastorno¹³.

La atención mantenida de los HPB en edad escolar y los adolescentes evaluados por medio de la tarea de rendimiento continuo (CPT, por sus siglas del inglés) mostró que algunas variantes podrían detectar déficits¹⁴. De la Serna et al.¹⁵ encontraron que los HPB tuvieron un menor rendimiento en la atención mantenida comparados con los HPC, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa en ninguna de las subpruebas de la evaluación. 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 Flanker¹⁶, hallazgo que no se repitió en un estudio de características similares¹⁷. Otros autores que evaluaron la atención psicomotriz por medio del *Trail Making Test-A* (TMT-A) no encontraron diferencias. Estudios preliminares indican 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 de vulnerabilidad al TB¹⁸.

En la función ejecutiva, se ha encontrado alteración en la velocidad de procesamiento, aunque el tamaño del efecto varía entre pequeño y moderado^{18,19}. De la Serna et al.²⁰, en un estudio de corte trasversal multicéntrico, señalaron que los HPB obtuvieron una calificación significativamente menor que los HPC. También se ha señalado que está afectada la flexibilidad cognitiva de los HPB, aunque esta alteración se propone como un endofenotipo para la psicosis en general²¹.

En un estudio trasversal de parientes de primer grado de sujetos con TB y sujetos de control de 18-50 años, se encontró que tenían diferencias en el reconocimiento de cifras hacia atrás, CANTAB espacial y reconocimiento espacial, pruebas que evalúan memoria de trabajo y visuopercepción²². En otro estudio, no se vio afectada la memoria de trabajo de los HPB

y los HPC evaluada mediante paradigma de memoria espacial retardada con 2 niveles de retraso²³. Otros estudios han reportado deficiencias en la memoria de trabajo con pequeños tamaños de efecto, pero no en la memoria declarativa²⁴. Se ha informado que en la prueba de la figura compleja de Rey-Osterrieth (ROCF), que evalúa la memoria visuoespacial, los HPB tuvieron peor organización que los HPC²⁵. Algunos autores¹⁹ también han reportado memoria de trabajo espacial afectada. En general los estudios señalan que los HPB no presentan diferencias en la capacidad intelectual (CI) frente a los controles sanos y que su rendimiento es mayor que el de los hijos de sujetos con esquizofrenia. Otros autores que han explorado funciones como la teoría de la mente no encontraron diferencias en las tareas de reconocimiento de emociones²⁶. Por el contrario, algunos estudios no han encontrado diferencia entre los grupos en tareas de aprendizaje verbal, mantenimiento de la atención, velocidad y/o atención psicomotriz o CI²¹.

Un metanálisis abordó el perfil neurocognitivo de los pacientes con TB (23 estudios) y sus familiares no afectados (28 estudios). Encontraron que ambos, pero en menor medida los familiares, mostraron deficiencias en la atención, la velocidad de procesamiento, el aprendizaje, la memoria y la fluidez verbal, pero no se evaluaron alteraciones consistentes en inteligencia, memoria de trabajo y aprendizaje/memoria visuoespacial¹⁴. Estudios previos en nuestra población han reportado diferencias con relevancia estadística en la velocidad de procesamiento de los HPB²⁷.

Aunque todos estos estudios indican alteraciones cognitivas de los HPB frente a 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 Antioquia²⁸, este estudio se propone comparar el perfil neurocognitivo de los HPB y los HPC para observar si existen diferencias que puedan llegar a proponerse como posibles endofenotipos del TB.

Métodos

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

Criterios de inclusión y exclusión

Todos los padres participantes debían ser mayores de 18 años y tener 1 o más hijos entre los 6 y 18 años. Los padres de control (PC) debían ser naturales y residentes de Antioquia, no tener un diagnóstico de TB o trastorno psicótico según la Entrevista Diagnóstica para Estudios Genéticos (DIGS). 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)^{28,29}, tener un diagnóstico de TB tipo I según la DIGS y el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales

(DSM-5) y haber tenido por lo menos 1 hospitalización psiquiátrica documentada antes de los 50 años.

Los hijos debían tener entre 6 y 18 años de edad y el consentimiento por escrito de sus padres para la participación, y asentir a 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. Ambos padres de los HPC debían cumplir los criterios de PC. Se excluyó a 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 traumatismo craneoencefálico con inconsciencia, antecedente de lesiones neurológicas estructurales o degenerativas o epilepsia.

Procedimientos

El grupo de investigadores contactó por teléfono con los participantes y los invitó 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 HSFV. 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 evaluados estaban ciegos al diagnóstico de los padres. Se utilizaron los instrumentos que se describen a continuación.

Instrumentos de medición

Se empleó la Entrevista diagnóstica para trastornos afectivos y esquizofrenia en niños escolares versión Latinoamericana (K-SADS-PL) para la evaluación psiquiátrica de hijos menores de 18 años. Es una entrevista diagnóstica semiestructurada diseñada para evaluar episodios de psicopatología actuales y pasados según los criterios del DSM-5³⁰. Identifica la presencia de varios trastornos psiquiátricos claros y puede identificar síntomas por debajo del umbral de diferentes trastornos. Tiene un buen desempeño interevaluadores en la versión latinoamericana³¹.

La DIGS³² es una entrevista diagnóstica semiestructurada diseñada para evaluar los trastornos psiquiátricos en estudios genéticos y validada en Colombia. Este instrumento evalúa trastornos del estado de ánimo y psicóticos, trastornos por consumo de sustancias, trastornos de ansiedad y trastornos de la conducta alimentaria, entre otros, y se utilizó para evaluar a los padres.

La Escala de evaluación global infantil (CGAS)³³ proporciona una medida global del nivel funcional de niños y adolescentes. La medida proporciona una calificación general de 0 a 100 en un hipotético continuo salud-enfermedad. Fue el instrumento para evaluar la funcionalidad de los HPB e HPC.

Se evaluaron las funciones cognitivas que tradicionalmente se han reportado con mayor asociación con el TB-I, tales como memoria, función ejecutiva, atención y gnosis, así como la capacidad intelectual en general. En niños y adolescentes se usaron pruebas de la batería Evaluación

Tabla 1 – Información sociodemográfica de los hijos participantes

	HPB (n = 51)	HPC (n = 56)	Total (n = 107)
Mujeres	24 (47,1)	29 (51,8)	53 (49,5)
Nivel socioeconómico 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 (años)	12,2 ± 2,87	12,3 ± 2,76	12,2 ± 2,80
Escolaridad	6,4 (2,68)	6,8 (2,70)	6,6 (2,69)
Años repetidos	0 [0-1,00]	0	0 [0-1,00]
Edad de la madre al embarazo (años)	27,0 [22,0-35,0]	28,5 [26,0-32,3]	28,0 [23,5-33,5]
Edad de los niños a la separación de los padres (años)	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 pacientes de control.

Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

Neuropsicológica Infantil (ENI) y la versión abreviada de la cuarta edición de la Escala de Inteligencia (WISC-IV).

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 por distractibilidad; todo el proceso de evaluación de los niños y adolescentes tuvo una duración aproximada de 90 min.

Este trabajo cumplió con las normas de investigación en seres humanos según lo dispuesto en la Resolución N.º 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 dio un tratamiento cuidadoso a 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 las puntuaciones en las pruebas cognitivas de cada grupo, se calcularon frecuencias absolutas y relativas de las variables categóricas y la media ± desviación estándar o la mediana [intervalo intercuartílico] de 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 (absolutos) >0,8, moderadas entre 0,5-0,8 y baja si <0,5³⁴.

En las tareas cognitivas en las que no se asumió normalidad³⁵ 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 con DME >0,5, moderadas si 0,3-0,5 y baja si <0,3³⁴. En las tareas en que se cumplía el supuesto de normalidad, se presenta la DME ajustada por presencia de trastorno de atención e hiperactividad (TDAH) y depresión. En cada caso,

se comparó a los HPC con los HPB mediante la prueba de la t de Student para muestras independientes o la U de Mann-Whitney, y se calcularon los valores de p y $S = -\log_2(p)$ ³⁶, 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 R³⁷ versión 4.0.4, Rstudio Version 1.4.1106³⁸ y el paquete esc para el cálculo de la DME³⁹.

Resultados

Se evaluó una muestra total de 107 individuos con una media de edad de 12,2 ± 2,80 (intervalo, 6-16) años: 51 HPB y 56 HPC. Las características sociodemográficas de ambos grupos son homogéneas (tabla 1).

El 71% de los participantes tenían algún trastorno psiquiátrico. Un 74,5% (n = 38) del grupo de HPB tenía algún trastorno, frente al 67,9% (n = 38) del grupo de HPC. Al explorar la funcionalidad general en el peor momento del pasado, se encontró que un 66,7% (n = 34) de los HPB tenían puntuaciones ≤ 70. En la población analizada se encontró TDAH en un mayor porcentaje de los HPC que de los HPB. Al comparar el desempeño cognitivo, no se encontraron diferencias con un tamaño de efecto importante (tabla 2).

Cuando se ajustaron los resultados por las variables depresión y TDAH, no hubo resultados con tamaño de efecto importante. La fluidez verbal fonológica-letra efe, la fluidez verbal fonológica-letra ese (puntuación directa), la fluidez fonológica F-A-S total, el recuerdo y la recuperación de una historia y los errores perseverativos del Wisconsin mostraron una diferencia con tamaño de efecto bajo, pero con alto grado de incertidumbre (tabla 3).

Discusión

En nuestro estudio no se hallan diferencias significativas entre los HPB y los HPC en el desempeño cognitivo en las pruebas aplicadas. Esto contrasta con la mayoría de los estudios que sí han encontrado alteraciones en la inhibición de la respuesta, cambio de set, función ejecutiva, memoria verbal, memoria de trabajo y atención mantenida en familiares de primer grado de PB^{15,17,24,40}; sin embargo, la mayoría de esos

Tabla 2 – Características clínicas de los hijos de pacientes bipolares y los hijos de padres de 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	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 de tabaco	3 (5,9)	1 (1,8)	4 (3,7)
Dependencia alcohol	1 (2,0)	0	1 (0,9)
Abuso/dependencia de sustancias	1 (2,0)	0	1 (0,9)

HPB: hijos de pacientes con trastorno bipolar; HPC: hijos de pacientes de control; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Los valores expresan n (%).

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

	HPB (n = 51)	HPC (n = 56)	DME	p	S	DME ^a
Capacidad intelectual	87,0 [81,0-98,0]	88,0 [81,0-101]	-0,043	0,822	0,283	0,016
Atención						
Trail Making Test Parte A ^b	54,0 [44,3-69,0]	56,0 [38,8-70,5]	-0,004	0,823	0,282	
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 ^b	15,0 [14,0-16,0]	15,0 [13,8-16,0]	-0,042	0,663	0,594	
Ejecución visual tiempo ^b	38,0 [28,0-51,5]	41,0 [32,0-56,0]	0,086	0,431	1,214	
Atención auditiva (ENI) ^b	20,0 [16,5-23,5]	20,0 [18,0-21,0]	0,024	0,804	0,315	
Ejecución visual aciertos ^b	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 ^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 F-A-S	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 ^b	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 ^b	2,00 [1,00-3,00]	2,00 [1,00-3,00]	-0,022	0,824	0,279	
Gnosia						
Figura de Rey copia ^b	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 de 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 ^b	11,3 [6,63-21,4]	13,5 [7,88-17,6]	0,027	0,783	0,353	
Figura de Rey tiempo de evocación	103 [76,0-123]	94,0 [70,0-120]	-0,082	0,401	1,320	

DME: diferencia de medias estandarizadas; HPB: hijos de pacientes con trastorno bipolar; HPC: hijos de paciente de control.

^a Análisis secundario controlando por las variables trastorno por déficit de atención e hiperactividad y trastorno depresivo mayor.

^b Variables que no cumplían el supuesto de normalidad.

Los valores expresan mediana [intervalo intercuartílico].

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 trabajo⁴¹.

La habilidad visuoespacial se ha considerado una de las funciones afectadas en los pacientes bipolares incluso en fase

eutímica, y su evaluación en los HPB es de interés por la posibilidad de predecir su curso incluso antes de la aparición del TB⁴². Un estudio encontró diferencias significativas en habilidad visuoespacial, pero los HPB participantes tenían una media de edad de 22,2 años⁴³, a diferencia del nuestro (12,2 años). Algunos autores sostienen que una de las principales razones de que sean necesarios estudios longitudinales de los HPB es observar a qué edad aparecen los déficits que se

postulan como endofenotipos cognitivos del TB¹⁴. Es posible que la ausencia de diferencias importantes en nuestro grupo esté en relación con la edad de los HPB.

Dadas la alta variación y la poca estandarización de las pruebas con que se analiza 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 que comienzan a presentarse los primeros síntomas en los HPB. Por todo lo anterior, se hace fundamental el seguimiento longitudinal para definir si hay un curso específico que se pueda generalizar a todos los descendientes en riesgo de TB⁴⁴.

Estudios previos en nuestro medio han reportado alteraciones en los dominios cognitivos atención, fluidez verbal, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento de la información y, además, puntuaciones en índices de memoria de trabajo y comprensión verbal menores que el promedio^{45,46}. Sin embargo, estos estudios no compararon con un grupo de control, lo que limita sus conclusiones. Nosotros encontramos diferencia en la atención mantenida (STROOP: palabra) incluso al ajustar por las variables TDAH y depresión; no obstante, se obtuvo con un tamaño de efecto bajo y 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 mantenida son endofenotipos o manifestaciones tempranas del TB en los HPB^{13,46}.

Aunque la prevalencia de trastornos mentales fue alta en ambos grupos, fue mayor en el de HPB. Dicha prevalencia es alta también cuando se compara con anteriores estudios epidemiológicos locales en población general⁴⁷ y similar a la de otros estudios en HPB, que muestran prevalencias altas especialmente en trastornos del afecto^{48,49}. Por otro lado, difiere de los hallazgos en un primer estudio de HPC frente a HPB en la población paisa, que encontró altas frecuencias de trastorno por consumo de sustancias, principalmente dependencia del alcohol, en los HPB. Esta diferencia podría deberse a la inclusión en dicho estudio de sujetos con una mayor intervalo de edades (6-30 años)⁵⁰.

En particular, se encontraron tasas de algunos trastornos psiquiátricos como TDAH y TDM similares en ambos grupos, lo que podría explicar la ausencia de diferencias en el perfil cognitivo. Varios estudios en sujetos con TDAH, TDM y TB y también estudios con HPB señalan un peor desempeño en control inhibitorio, función ejecutiva y memoria de trabajo^{51,52}. Esto puede ser un factor de confusión al realizar estudios en esta población en alto riesgo. Nuestra selección de PC exigía que no tuvieran TB ni trastornos psicóticos, pero no excluía otras enfermedades. 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 que conlleva 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 TDAH⁴⁹. 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 las alteraciones en la velocidad de procesamiento y conflicto en el tiempo de respuesta a tareas (función ejecutiva) persistían incluso tras eliminar del análisis el factor de confusión⁴⁰. En nuestra muestra los resultados fueron 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 que cuenta con un grupo de control de hijos de padres sin antecedente de TB ni trastornos psicóticos. Sin embargo, ante la alta prevalencia de psicopatología detectada en este grupo, futuros estudios deberían considerar en sus diseños criterios de elegibilidad que permitan controlar la influencia de psicopatologías diferentes del TB.

Una posible limitación de nuestro estudio para la evaluación de la función ejecutiva podría ser que se empleó la versión abreviada del Wisconsin. Aunque la muestra tiene un tamaño adecuado según los cálculos originales de 42 sujetos para cada grupo¹⁵, 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 se debería considerar la selección de muestras de mayor tamaño y un grupo de 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. Por último, habría que considerar comparaciones de HPB e HPC con y sin diagnósticos concomitantes, como el TDAH, para evitar el factor confusor. Estudios de neuroanatomía estructural y funcional mencionan cambios y alteraciones tempranas en el TB y en la corteza prefrontal, el sistema límbico, el núcleo estriado y las regiones parietales de los HPB, áreas que 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 mantenida, el reconocimiento de emociones y la velocidad de procesamiento⁵³. 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, lo que podría explicar la falta de diferencias en el desempeño neurocognitivo. A pesar de esto, consideramos importante continuar evaluando a 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.

Financiación

Este trabajo contó con el apoyo de Colciencias N.º 99059634 “Programa PRISMA U.T Fase II: programa de salud mental con énfasis en la reducción del daño, la carga y el gasto social de la enfermedad mental”, y la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

- Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4:18008.
- 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;128:149–62.
- Bora E, Hıdıroğlu C, Özerdem A, Kaçar ÖF, Sansoy G, Civil Arslan F, et al. Executive dysfunction and cognitive subgroups in a large sample of euthymic patients with bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26:1338–47.
- 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.* 2016;205:165–81.
- Raucher-Chéné D, Achim AM, Kaladjian A, Besche-Richard C. Verbal fluency in bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2017;207:359–66.
- 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;13:245–55.
- Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet.* 2016;387:1561–72.
- 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;159B:508–18.
- Ozerdem A, Ceylan D, Can G. Neurobiology of Risk for Bipolar Disorder. *Curr Treat options psychiatry.* 2016;3:315–29.
- 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.
- 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;27:483–93.
- 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;131:35–42.
- 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.* 2010;67:168–77.
- 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. Vol. 69, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* Elsevier Ltd.; 2016:193–215.
- 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.
- 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.* 2009;48:628–35.
- 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;43:110–7.
- 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.* 2016;201:51–6.
- Calafiore D, Rossell SL, Van Rheenen TE. Cognitive abilities in first-degree relatives of individuals with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2018;225:147–52.
- 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;183:110–5.
- 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;161:318–24.
- 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;6:319–22.
- 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 Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011 Jul;35:1349–54.
- 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.* 2009;113:1–20.
- 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.
- 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.* 2013;148:112–7.
- Palacio JD, Zapata-Barco AM, Aguirre-Acevedo DC, Tamayo AL, Lopera-Vásquez JP, López MC, et al. Hijos de pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I de una población paisa: perfil psicopatológico y neuropsicológico. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2011;40:90–107.
- 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;15:3146–53.

29. 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;112:534-41.
30. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition.* Fifth Edit Arlington: American Psychiatric Publishing, Inc; 2013. p. 947.
31. 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.* 2018;101:28-33.
32. 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. *Biomedica.* 2004;24:56-62.
33. 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.* 2010 May;177:206-10.
34. Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: Current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol Gen.* 2012;141:2-18.
35. 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.
36. Rafi Z, Greenland S. Semantic and cognitive tools to aid statistical science: replace confidence and significance by compatibility and surprise. *BMC Med Res Method.* 2020;20:1-13.
37. 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>.
38. RStudio Team. *RStudio: Integrated Development Environment for R* [Internet]. Boston, MA; 2015. Disponibel en: <http://www.rstudio.com>.
39. Lüdtke 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>.
40. 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;15:264-71.
41. Antila M, Tuulio-Henriksson A, Kieseppä T, Eerola M, Timo P, Lönnqvist J. Cognitive functioning in patients with familial bipolar I disorder and their unaffected relatives. *Psychol Med.* 2007;37:679-87.
42. 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;56:67-73.
43. 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.
44. Birmaher B, Axelson D. Course and outcome of bipolar spectrum disorder in children and adolescents: A review of the existing literature. *Dev Psychopathol.* 2006;18:1023-35.
45. Palacio-Ortiz 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;44. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0034745015000384>.
46. 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;26:110-22.
47. 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;4:23-40.
48. 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.* 2021;30:117-29.
49. 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. *European Child and Adolescent Psychiatry.* 2018;27:823-37.
50. Palacio-Ortiz JD, Peña-Quintero CE, Gómez-Valero MA, Bustamante-Gómez PA, Arroyave-Sierra PH, Vargas-Upegui 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;46:129-39.
51. Kebir O, Joober R. Neuropsychological endophenotypes in attention-deficit/hyperactivity disorder: A review of genetic association studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;261:583-94.
52. 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;26:253-62.
53. 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.* 2017;73:1-22.