

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: **MORÓN NOZALED A, MARÍA GORETTI**

D.N.I./PASAPORTE: ****5098L

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420 CIENCIAS DE LA SALUD**

DEPARTAMENTO DE: **MEDICINA Y ESPECIALIDADES MÉDICAS**

TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 13/09/17, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de M^a. CARMEN MORENO RUIZ.

Sobre el siguiente tema: *PSICOPATOLOGÍA Y TEMPERAMENTO EN HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL⁵ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 13 de Sept. de 2017

EL PRESIDENTE

Fdo.: J. SANZ

EL SECRETARIO

Fdo.: A. PELÁEZ

EL VOCAL

Fdo.: M. Graell Berna

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ. PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

Con fecha 4 de octubre de 2017 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.: M^a Goretti Morón Nozaleda

⁵ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

4/10/21 11:30 21

1/1/21-2

... ..
... ..
... ..
... ..

... ..

... ..



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 4 de octubre, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por *MORÓN NOZALED A, MARÍA GORETTI*, el día 13 de septiembre de 2017, titulada *PSICOPATOLOGÍA Y TEMPERAMENTO EN HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 10 de octubre de 2017
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO




Juan Ramón Velasco Pérez

Copia por e-mail a:

Doctorando: MORÓN NOZALED A, MARÍA GORETTI
Secretario del Tribunal: ANTONIO PELAZ ANTOLÍN.
Directora de Tesis: M^a. CARMEN MORENO RUIZ



Programa de Doctorado en Psiquiatría (D278)

**PSICOPATOLOGÍA Y TEMPERAMENTO EN HIJOS DE
PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR**

Tesis Doctoral presentada por

MARÍA GORETTI MORÓN NOZALEDA

Directora:

DRA. CARMEN MORENO RUIZ

Alcalá de Henares, 2017



D. Melchor Alvarez de Mon Soto, Director del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas de la Universidad de Alcalá,

CERTIFICA: que el trabajo titulado “*PSICOPATOLOGÍA Y TEMPERAMENTO EN HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR*”, ha sido realizado por *D^a María Goretti Morón Nozaleda* en el Departamento de Medicina y Especialidades Médicas de la Universidad de Alcalá, y reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos suficientes para ser defendido en calidad de Tesis Doctoral ante el tribunal que corresponda.

Y para que así conste, expide y firma el presente certificado en Alcalá de Henares, a cinco de abril de dos mil diecisiete.



DOÑA CARMEN MORENO RUIZ, Doctora en Medicina, Profesora Asociada de Psiquiatría en la Universidad Complutense de Madrid, Especialista en Psiquiatría, investigadora principal de varios proyectos con financiación competitiva desarrollados en el Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y autora de numerosos artículos científicos nacionales e internacionales.

CERTIFICA

Que la Tesis Doctoral titulada **“PSICOPATOLOGÍA Y TEMPERAMENTO EN HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR”**, presentada por DOÑA MARÍA GORETTI MORÓN NOZALED A, Licenciada en Medicina y Especialista en Psiquiatría, reúne los méritos de calidad y originalidad, así como los requisitos científicos y metodológicos para optar al grado de doctor.

Y para que surta a los efectos oportunos, autorizo la presentación de esta Tesis Doctoral en la Universidad de Alcalá de Henares.

Firmo el presente certificado en Madrid, a 24 de abril de 2017.



Carmen Moreno Ruiz

A mi madre

AGRADECIMIENTOS

A lo largo del proceso de elaboración de esta tesis doctoral, son muchas las personas a las que dar las gracias.

En primer lugar, agradecer a la Dra. Carmen Moreno el haberme apoyado e impulsado desde el principio. Su vitalidad, generosidad y disponibilidad, además de un profundo conocimiento y genuino interés por los trastornos afectivos en niños y adolescentes, han hecho que sea la persona ideal para dirigir esta tesis.

El estudio que aquí presento es en realidad el resultado del trabajo de dos grandes equipos. Gracias al Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y al Servei de Psiquiatria i Psicologia Infantil i Juvenil del Hospital Universitari Clínic de Barcelona, especialmente a la Dra. Lola Moreno y a la Dra. Josefina Castro, investigadoras principales del estudio, por haberme brindado la oportunidad de participar en la investigación y desarrollar esta tesis doctoral. Gracias a todos los psiquiatras y psicólogos que han sacado adelante el trabajo cada día, muy en especial a la Dra. Covadonga Martínez, cuyas ideas, creatividad, capacidad de trabajo e ilusión por el proyecto me han acompañado y alentado a lo largo de todo el proceso. Gracias a las entidades que han dado el soporte económico necesario para llevar a cabo el estudio. Y agradecer finalmente al Dr. Celso Arango, que me brindó la oportunidad de formar parte de este gran equipo donde he podido crecer profesionalmente y formarme como investigadora.

Gracias a todas las familias que de forma desinteresada han participado en este proyecto, y gracias también a todos los niños y familias que cada día pasan por mi consulta. Sin ellos nada de esto sería posible, y nada de esto tendría ningún sentido.

Agradecer a mis compañeros del Servicio de Psiquiatría y Psicología Clínica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Gracias por estar a mi lado especialmente en estos duros últimos meses, animándome y facilitándome el trabajo para que pudiera por fin sacar adelante esta tesis. Especialmente gracias a la Dra. Montserrat Graell por haber depositado su confianza en mi y haberme brindado la oportunidad de trabajar en lo que más me gusta y en esta gran familia.

No puedo dejar de agradecer al lugar donde me formé como psiquiatra y crecí como persona. A todos mis compañeros de residencia en los Servicios de Salud Mental de Alcalá de Henares, a todos los adjuntos de los que tuve la oportunidad de aprender: a la Dra. Ana Moreno, mi primera adjunta, gracias por estar ahí siempre y ser modelo de respeto y servicio; a la Dra. María Diéguez, a la que tanto admiro y de la que tanto aprendí; al Dr. Eloy Martín, mi tutor, que me acompañó y supervisó a lo largo de la residencia; al Dr. Antonio Pelaz, que hizo crecer la semillita de la psiquiatría de niños y adolescentes; y a tantos otros... todo es poco para decir lo que supuso en mi vida esa experiencia. Gracias al Dr. Alberto Fernández Liria, con todo mi cariño, ojalá podamos seguir compartiendo proyectos e ilusiones juntos.

Gracias a mis amigos, que me quieren y me apoyan a pesar de las épocas en las que el trabajo me absorbe y me desborda. Por muchas risas juntos.

Gracias a mi madre, a la que espero dar una alegría con este trabajo, por todo lo que se ha esforzado para darme una formación y querer que siempre vaya un poco más allá, y por ser la abuela tan maravillosa y dedicada que es.

Gracias a mis hermanos, que desde pequeña han sido mi pilar emocional, por todo lo que hemos vivido juntos, lo bueno y lo malo, por el lugar que tenemos en el corazón del otro aun cuando estamos separados. Tato, Kili y Lola, os quiero.

Gracias al amor de mi vida, mi compañero. Gracias por todo lo que hemos crecido juntos, por hacerme tan feliz, por apoyarme en todo y por estar ahí para recordarme lo que soy y lo que de verdad importa a pesar de las angustias cotidianas. Por todo gracias, Alejandro, cada día, juntos, siempre.

Gracias a mi pequeña, a mi niña, Diana. Gracias por ser como eres, por tus ojitos, por tu sonrisa. Por haberme convertido en mamá y haberme enseñado cuál es el amor más infinito e incondicional. Gracias por hacer que cada día sea una aventura plagada de tesoros, por recordarme el placer y la importancia de jugar. Verte crecer hace que todos los esfuerzos valgan con creces la pena, eres lo más maravilloso del mundo. Gracias Alejandro y Diana por hacerlo todo tan fácil, por hacer que todo tenga sentido.

A todos ellos, y a tantos otros, muchas gracias.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha recibido financiación de las siguientes entidades:

- Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad (PI070066; PI07/0853; PI1100683, PI11/02283).
- Fundació La Marató de TV3 (091630, 091631).
- Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) de la Comisión Europea, “A way of making Europe”.
- Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) de Salud Mental.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	I
ÍNDICE DE TABLAS.....	VIII
ÍNDICE DE FIGURAS	XX
ABREVIATURAS	XI
RESUMEN.....	XIII
INTRODUCCIÓN.....	1
1. INTRODUCCIÓN AL TRASTORNO BIPOLAR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES.....	3
1.1. Epidemiología	3
1.2. Clasificación.....	4
1.3. Diagnóstico y presentación clínica	8
2. HISTORIA NATURAL DEL TRASTORNO BIPOLAR.....	11
2.1. Identificación de pródromos en trastorno bipolar	12
2.2. Modelos de estadificación en trastorno bipolar	15
2.3. Implicaciones para el tratamiento	17
3. GENÉTICA Y ESTUDIOS DE FAMILIAS EN TRASTORNO BIPOLAR..	21
3.1. Introducción a la genética del trastorno bipolar.....	21
3.2. Los estudios de familias en trastorno bipolar.....	23
4. PSICOPATOLOGÍA Y FUNCIONAMIENTO PSICOSOCIAL EN HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR.	27
4.1. Estudios de psicopatología categorial en hijos de padres con trastorno bipolar.	27
4.2. Estudios de psicopatología dimensional en hijos de padres con trastorno bipolar	34
4.3. Psicopatología subumbral en estudios de hijos de padres con trastorno bipolar	41
4.4. Diferencias en base al estadio de desarrollo.....	46
4.5. Diferencias en base al sexo	51
4.6. Estudios de funcionamiento psicosocial en hijos de padres con trastorno bipolar	55

5. TEMPERAMENTO	58
5.1. Temperamento y psicopatología del desarrollo	58
5.2. Temperamento y trastorno bipolar en niños y adolescentes	¡Error!
Marcador no definido.	
5.3. Estudios de temperamento en hijos de padres con trastorno bipolar	66
JUSTIFICACIÓN	71
OBJETIVOS	77
HIPÓTESIS	81
METODOLOGÍA	85
1. PARTICIPANTES.....	87
1.1. Familias con Trastorno Bipolar.....	87
1.2. Familias Control.....	88
2. ASPECTOS ÉTICOS	89
3. EVALUACIÓN	89
4. ESCALAS.....	90
4.1. Entrevistas diagnósticas	90
4.2. Determinación del desarrollo puberal	91
4.3. Determinación del estatus socio – económico	92
4.4. Escalas de funcionamiento psicosocial	92
4.5. Escalas clínicas	93
4.6. Escala de temperamento.....	96
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.....	97
RESULTADOS.....	101
1. PSICOPATOLOGÍA CATEGORIAL EN HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR E HIJOS DE CONTROLES COMUNITARIOS	103
2. PSICOPATOLOGÍA DIMENSIONAL EN HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR E HIJOS DE CONTROLES COMUNITARIOS	107

3. FUNCIONAMIENTO PSICOSOCIAL Y ADAPTACIÓN SOCIO-ACADÉMICA EN HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR E HIJOS DE CONTROLES COMUNITARIOS.....	108
4. DIFERENCIAS EN BASE AL ESTADIO DE DESARROLLO ENTRE HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR E HIJOS DE CONTROLES COMUNITARIOS Y ENTRE EL ESTADIO PRE- Y POSTPUBERAL DENTRO DE LA MUESTRA DE HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR.....	109
5. DIFERENCIAS EN BASE AL SEXO ENTRE HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR E HIJOS DE CONTROLES COMUNITARIOS EN BASE AL SEXO Y ENTRE EL SEXO FEMENINO Y MASCULINO DENTRO DE LA MUESTRA DE HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR.....	119
6. TEMPERAMENTO: DIMENSIONES, FACTORES Y PREDICCIÓN DEL RIESGO DE PSICOPATOLOGÍA Y DISFUNCIÓN SOCIO-ACADÉMICA EN HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR E HIJOS DE CONTROLES COMUNITARIOS.....	130
DISCUSIÓN	137
1. PSICOPATOLOGÍA CATEGORIAL EN HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR E HIJOS DE CONTROLES COMUNITARIOS	139
2. PSICOPATOLOGÍA DIMENSIONAL EN HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR E HIJOS DE CONTROLES COMUNITARIOS	143
3. FUNCIONAMIENTO PSICOSOCIAL Y ADAPTACIÓN SOCIO-ACADÉMICA EN HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR E HIJOS DE CONTROLES COMUNITARIOS.....	145
4. DIFERENCIAS EN BASE AL ESTADIO DE DESARROLLO ENTRE HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR E HIJOS DE CONTROLES COMUNITARIOS Y ENTRE EL ESTADIO PRE- Y POSTPUBERAL DENTRO DE LA MUESTRA DE HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR.....	146
5. DIFERENCIAS EN BASE AL SEXO ENTRE HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR E HIJOS DE CONTROLES COMUNITARIOS Y ENTRE SEXO FEMENINO Y MASCULINO DENTRO DE LA MUESTRA DE HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR.....	150

6. TEMPERAMENTO: DIMENSIONES, FACTORES Y PREDICCIÓN DEL RIESGO DE PSICOPATOLOGÍA Y DISFUNCIÓN SOCIO-ACADÉMICA EN HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR E HIJOS DE CONTROLES COMUNITARIOS.....	155
7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	158
8. FORTALEZAS.....	160
9. CONCLUSIÓN GENERAL E IMPLICACIONES PARA EL FUTURO.....	161
CONCLUSIONES.....	165
REFERENCIAS	169
ANEXOS.....	191
ANEXO I. Datos sociodemográficos y psicopatología en los padres	193
ANEXO II. Psicopatología categorial en hijos de padres con trastorno bipolar e hijos de controles comunitarios considerando únicamente los diagnósticos umbrales.....	195
ANEXO III. Características demográficas y temperamentales en hijos de padres con trastorno bipolar en base a la presencia de psicopatología a lo largo de la vida y adaptación socio – académica actual	199
ANEXO IV. Entrevista de Diagnóstico Psiquiátrico para Niños y Adolescentes, versión de diagnóstico presente y a lo largo de la vida	203
ANEXO V. Cuestionario de Capacidades y Dificultades.....	207
ANEXO VI. Escala de Síntomas Prodrómicos.....	211
ANEXO VII. Escala de Hamilton para la evaluación de la depresión	215
ANEXO VIII. Escala de Young para la Evaluación de la Manía	219
ANEXO XIX. Escala para la Evaluación de la Manía en Niños	223
ANEXO X. Escala de Evaluación Global de Niños	227
ANEXO XI. Escala de Ajuste Premórbido.....	231
ANEXO XII. Escala de Dimensiones del Temperamento Revisada.....	237
ANEXO XIII. Publicación Relacionada.....	243

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos para el episodio maniaco, mixto, hipomaniaco y depresivo mayor según el DSM-IV.....	7
Tabla 2.1. Modelos de estadificación para el trastorno bipolar.....	19
Tabla 2.2. Modelos de estadificación para el trastorno bipolar (continuación).....	20
Tabla 3. Estudios de psicopatología categorial en hijos de padres con trastorno bipolar.....	32
Tabla 4. Estudios de psicopatología dimensional en hijos de padres con trastorno bipolar.	38
Tabla 5. Estudios de temperamento en hijos de padres con trastorno bipolar.....	68
Tabla 6. Datos sociodemográficos y categorías diagnósticas en Eje I en hTB y hCC.....	104
Tabla 7. Escalas clínicas en hTB y hCC.....	107
Tabla 8. Funcionamiento psicosocial y adaptación socio-académica en hTB y hCC.....	108
Tabla 9.1. Datos sociodemográficos y categorías diagnósticas en Eje I en hTB y hCC en estadio prepuberal (Tanner I-II)	111
Tabla 9.2. Escalas clínicas en hTB y hCC en estadio prepuberal (Tanner I-II)	112
Tabla 9.3. Funcionamiento psicosocial y adaptación socio-académica en hTB y hCC en estadio prepuberal (Tanner I-II)	113
Tabla 10.1. Datos sociodemográficos y categorías diagnósticas en Eje I en hTB y hCC en estadio postpuberal (Tanner III-IV-V)	114
Tabla 10.2. Escalas clínicas en hTB y hCC en estadio postpuberal (Tanner III-IV-V).....	115
Tabla 10.3. Funcionamiento psicosocial y adaptación socio-académica en hTB y hCC en estadio postpuberal (Tanner III-IV-V)	116
Tabla 11.1. Datos sociodemográficos y categorías diagnósticas en Eje I en hTB y hCC de sexo femenino.....	123
Tabla 11.2. Escalas clínicas en hTB y hCC de sexo femenino.....	124
Tabla 11.3. Funcionamiento psicosocial y adaptación socio-académica en hTB y hCC de sexo femenino.....	125
Tabla 12.1. Datos sociodemográficos y categorías diagnósticas en Eje I en hTB y hCC de sexo masculino.....	126

Tabla 12.2. Escalas clínicas en hTB y hCC de sexo masculino.....	127
Tabla 12.3. Funcionamiento psicosocial y adaptación socio-académica en hTB y hCC de sexo masculino.....	128
Tabla 13. Dimensiones y factores de temperamento en hTB y hCC.....	131
Tabla 14. Modelos de regresión logística – Predicción del riesgo de psicopatología y disfunción socio – académica actual en hTB.....	133
Tabla 15. Modelo de regresión lineal confirmatorio de la asociación entre las dimensiones del temperamento con la adaptación socio-académica actual en hijos de padres con trastorno bipolar.....	134
Tabla 16. Comparación entre datos sociodemográficos y psicopatología entre familias con al menos un progenitor con TB y controles comunitarios.....	194
Tabla 17.1. Comparación de diagnósticos categóricos umbrales entre los hijos de padres con trastorno bipolar e hijos de controles comunitarios.....	195
Tabla 17.2. Comparación de diagnósticos categóricos umbrales entre los hijos de padres con trastorno bipolar e hijos de controles comunitarios en estadio prepuberal.....	196
Tabla 17.3. Comparación de diagnósticos categóricos umbrales entre los hijos de padres con trastorno bipolar e hijos de controles comunitarios en estadio postpuberal.....	196
Tabla 17.4. Comparación de diagnósticos categóricos umbrales entre los hijos de padres con trastorno bipolar e hijos de controles comunitarios de sexo femenino.....	197
Tabla 17.5. Comparación de diagnósticos categóricos umbrales entre los hijos de padres con trastorno bipolar e hijos de controles comunitarios de sexo masculino.....	197
Tabla 18. Resultados de los análisis bivariantes tras evaluar la asociación de variables demográficas y de temperamento con la presencia de psicopatología en Eje I a lo largo de la vida y la adaptación socio-académica en los hTB.....	199

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución de diagnósticos en Eje I en hTB y hCC.....	106
Figura 2. Distribución de trastornos afectivos en hTB y hCC.....	106
Figura 3.1. Dimensiones clínicas en hTB en base al estadio de desarrollo.....	117
Figura 3.2. Dimensiones del Cuestionario de Capacidades y Dificultades (SDQ) en hTB en base al estadio de desarrollo.....	117
Figura 3.3. Dimensiones de la Escala de Síntomas Prodrómicos (SOPS) en hTB en base al estadio de desarrollo.....	118
Figura 4.1. Dimensiones clínicas en hTB en base al sexo.....	128
Figura 4.2. Dimensiones del Cuestionario de Capacidades y Dificultades (SDQ) en hTB en base al sexo.....	129
Figura 4.3. Dimensiones de la Escala de Síntomas Prodrómicos (SOPS) en hTB en base al sexo.....	129
Figura 5.1. Dimensiones de temperamento en hTB.....	135
Figura 5.2. Factores de temperamento.....	135

ABREVIATURAS

ANCOVA	Análisis de la Covarianza
CBCL	<i>Child Behavior Checklist</i> (Inventario de Conducta de Niños)
C-GAS	<i>Children's Global Assessment Scale</i> (Escala de Evaluación Global de Niños)
CMRS	<i>Child Mania Rating Scale</i> (Escala para la Evaluación de la Manía en Niños)
DOTS-R	<i>Revised Dimensions of Temperament Survey</i> (Escala de Dimensiones del Temperamento Revisada)
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales)
ESE	Estatus Socio-Económico
GxA	Gen x Ambiente
hCC	hijos de padres Controles Comunitarios
hTB	hijos de padres con Trastorno Bipolar
HDRS	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i> (Escala de Hamilton para la evaluación de la depresión)
IC	Intervalo de Confianza
K-SADS-PL	<i>Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Present and Lifetime Version</i> (Entrevista de Diagnóstico Psiquiátrico para Niños y Adolescentes, versión de diagnóstico presente y a lo largo de la vida)
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAS	<i>Premorbid Adjustment Scale</i> (Escala de Ajuste Premórbido)
RR	Riesgo Relativo
SCID I	<i>Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders</i> (Entrevista Clínica Estructurada para los trastornos del Eje I del DSM – IV)

SDQ	<i>Strengths and Difficulties Questionnaire</i> (Cuestionario de Capacidades y Dificultades)
SOPS	<i>Scale of Prodromal Symptoms</i> (Escala de Síntomas Prodrómicos)
TB	Trastorno Bipolar
TDAH	Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad
TDDEA	Trastorno de Desregulación Disruptiva del Ánimo
TE	Tamaño del Efecto
YMRS	<i>Young Mania Rating Scale</i> (Escala de Young para la Evaluación de la Manía)

RESUMEN

Introducción:

El trastorno bipolar (TB) es un trastorno del ánimo crónico e incapacitante que representa una de las mayores causas de discapacidad entre los jóvenes (Alonso et al., 2011). En niños y adolescentes, la prevalencia del TB se ha estimado en torno a un 1,8%, incluyendo el TB tipo I, tipo II y el no especificado (Van Meter, Moreira, y Youngstrom, 2011), prevalencia que puede verse incrementada en los hijos de padres con TB (hTB) hasta un 10 – 25%, además de debutar a edades más tempranas (Goldstein et al., 2010). Los estudios en familias con al menos un progenitor diagnosticado de TB y por tanto de alto riesgo genético suponen un método ideal para identificar poblaciones en las que aumentar la vigilancia de síntomas prodrómicos, conocer las fases más tempranas de la enfermedad y estudiar los factores asociados al debut y progresión del trastorno, facilitando el diseño de intervenciones adecuadas de prevención e intervención temprana (Duffy et al., 2011; Luby y Navsaria, 2010).

Estudios previos han demostrado que los hTB presentan mayores tasas de TB, depresión mayor y trastornos de ansiedad que los hijos de controles (DelBello y Geller, 2001; Lapalme, Hodgins, y LaRoche, 1997), y de forma menos consistente, mayores tasas de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastornos de conducta (Birmaher et al., 2009; Birmaher et al., 2010; Chang, Steiner, y Ketter, 2000; Hirshfeld-Becker et al., 2006; Kim et al., 2015; Nurnberger et al., 2011).

Más allá de la caracterización de trastornos categóricos umbrales en los hTB, enfoques más recientes enfatizan el estudio de la psicopatología subumbral y dimensional en muestras de alto riesgo genético (Axelson et al., 2011; Correll et al., 2014; Dienes, Chang, Blasey, Adleman, y Steiner, 2002; Diler et al., 2011; Giles, DelBello, Stanford, y Strakowski, 2007; Hafeman et al., 2016; Maoz et al., 2014). Un enfoque dimensional permitiría describir las manifestaciones subsindrómicas en un continuum a la vez que describir perfiles clínicos más sensibles al estadio de desarrollo y al sexo (Hudziak, Achenbach, Althoff, y Pine, 2007; van Os, 2013). No obstante, son escasos los estudios que han descrito los perfiles dimensionales en hTB (Dienes et al., 2002; Diler et al., 2011; Egeland et al., 2012; Giles et al., 2007; Hafeman et al., 2016; Maoz et al., 2014), y entre sus limitaciones, cabe destacar que en su mayoría se basan en una única escala de psicopatología general, sin contar con observación clínica directa, y no encontrándose hasta la fecha ningún estudio que incorpore perfiles

específicos por estadio de desarrollo y sexo, lo que tendrá especial relevancia a la hora de diseñar intervenciones preventivas específicas (Benarous, Consoli, Milhiet, y Cohen, 2015).

Por otra parte, en hijos de padres con trastorno mental grave, y en concreto en hTB, las diferencias individuales en el temperamento pueden representar las manifestaciones más tempranas de vulnerabilidad genética (Smoller y Finn, 2003). Algunas dimensiones del temperamento podrían constituir factores de riesgo para el desarrollo de psicopatología y mala adaptación socio-académica en el futuro, con lo que su estudio facilitaría la identificación de niños de alto riesgo de desarrollar psicopatología dentro del grupo de alto riesgo genético (Nigg, 2006; Wachs, 2006). Estudios previos muestran que los hTB, sobre todo aquellos que ya han desarrollado psicopatología, muestran un patrón temperamental distinto a los hijos de controles (Hirshfeld-Becker et al., 2003), caracterizado en general por una calidad del afecto y orientación hacia la tarea reducidas (Chang, Blasey, Ketter, y Steiner, 2003; Doucette, Horrocks, Grof, Keown-Stoneman, y Duffy, 2013; Duffy et al., 2007; Simeonova et al., 2014). La alta emocionalidad se ha descrito como precursor del desarrollo de trastornos del estado de ánimo en estudios longitudinales (Simeonova et al., 2014), si bien en general es escasa la información concerniente a la influencia de los rasgos temperamentales sobre la psicopatología y especialmente sobre la funcionalidad.

En base a lo previamente expuesto, esta tesis tiene como objetivo general realizar una evaluación minuciosa de la psicopatología categórica y dimensional, funcionamiento psicosocial y rasgos temperamentales en una muestra de hTB en comparación con una muestra de hijos de controles comunitarios (hCC), partiendo tanto de la observación clínica directa como de la información aportada por padres e hijos y aportando perfiles específicos por estadio de desarrollo y sexo. Con el fin de aumentar la sensibilidad hacia las manifestaciones psicopatológicas más tempranas, el estudio parte de un espectro diagnóstico amplio que tenga en cuenta tanto los trastornos umbrales, entendidos como aquellos que cumplen estrictamente los criterios diagnósticos DSM-IV, como los subumbrales, que si bien no llegan a cumplir dichos criterios conllevan deterioro funcional y un malestar clínicamente significativo en los sujetos.

Metodología:

Se trata de un estudio multicéntrico y naturalístico en el que se evaluaron de forma transversal un total de 90 hTB entre 6 y 17 años de edad de 54 familias con al menos un progenitor diagnosticado de TB y 107 hCC de 65 familias controles comunitarios en el mismo rango de edad. La psicopatología de los padres se evaluó por medio de la Entrevista Clínica Estructurada para los trastornos del Eje I del DSM-IV (SCID I), y la psicopatología de los hijos por medio de la Entrevista de Diagnóstico Psiquiátrico para Niños y Adolescentes, versión de diagnóstico presente y a lo largo de la vida (K-SADS-PL), administrada separadamente a padres e hijos por psiquiatras y psicólogos especializados ciegos al diagnóstico de los padres.

Para explorar la psicopatología dimensional en los hijos se utilizaron las siguientes escalas: la Escala de Hamilton para la evaluación de la depresión (HDRS), Escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS), Escala para la Evaluación de la Manía en Niños (CMRS) y la Escala de Síntomas Prodrómicos (SOPS), junto con una medida de psicopatología general (Cuestionario de Capacidades y Dificultades – SDQ). Por otra parte, se administraron dos escalas de funcionamiento psicosocial, la Escala de Evaluación Global de Niños (C-GAS) y la Escala de Ajuste Premórbido (PAS). Como medida de evaluación del temperamento, se utilizó la Escala de Dimensiones del Temperamento Revisada (DOTS-R).

Resultados:

Considerando tanto los trastornos umbrales como los subumbrales, en los hTB se encuentra de forma estadísticamente significativa una mayor prevalencia de trastornos de ansiedad ($\chi^2=5,52$, $p=0,02$, OR [IC] 2,43 [1,26-4,71]), trastornos de conducta ($\chi^2=6,13$, $p=0,03$, OR [IC] 5,83 [1,23-27,74]) y trastornos afectivos ($\chi^2=7,43$, $p=0,01$, OR [IC] 3,24 [1,39-7,53]) que en los hCC, concretamente trastornos depresivos ($\chi^2=7,29$, $p=0,01$, OR [IC] 6,56 [1,4-30,79]) y TB no especificado/ hipomanía ($\chi^2=8,85$, $p=0,04$).

En cuanto a la psicopatología dimensional, encontramos en hTB con respecto a los hCC una mayor carga de psicopatología depresiva, representada por mayores puntuaciones en la HDRS ($\chi^2=5,36$, $p=0,02$, $d=0,33$) y SDQ Emocional ($F=12,81$, $p<0,001$, $d=0,52$). Los hTB muestran asimismo un peor funcionamiento psicosocial

($\chi^2=4,11$, $p=0,02$, $d=0,45$) y peor adaptación socio-académica actual ($\chi^2=10,02$, $p=0,002$, $d=0,57$) que los hCC.

Respecto a la comparación de los hTB y hCC en base al estadio de desarrollo, se encuentra que los hTB a nivel prepuberal presentan una mayor prevalencia de 2 o más diagnósticos en Eje I a lo largo de la vida ($\chi^2=10,82$, $p=0,001$, OR [IC] 5,96 [1,94-18,33]), además de peores puntuaciones en las subescalas conductual ($F=3,86$, $p=0,04$, $d=0,46$) y prosocial de la SDQ ($F=4,75$, $p=0,03$, y $d=0,52$). A nivel postpuberal, los principales hallazgos son una mayor prevalencia de trastornos afectivos ($\chi^2=5,24$, $p=0,03$, OR [IC] 3,39 [1,14-10,06]) en los hTB junto con una peor funcionalidad y mayor carga de psicopatología en las dimensiones depresiva, maniaca y psicótica en comparación con los hCC [C-GAS ($F=6,31$, $p=0,01$, $d=0,49$), PAS ($F=6,31$, $p=0,001$, $d=0,47$), HDRS ($\chi^2=14,11$, $p<0,001$, $d=0,74$), CMRS ($F=99,06$, $p=0,01$, $d=1,85$), SOPS total ($\chi^2=7,13$, $p=0,1$, $d=0,82$), subescala negativa de la SOPS ($\chi^2=4,54$, $p=0,03$, $d=0,75$), subescala emocional ($\chi^2=10,81$, $p=0,001$, $d=0,64$) y subescala de relación con iguales de la SDQ ($\chi^2=6,04$, $p=0,01$, $d=0,46$)].

En cuanto al sexo, encontramos que tanto en sexo femenino como en sexo masculino existe mayor sintomatología depresiva a nivel postpuberal en hTB en comparación con los hCC [HDRS femenino ($\chi^2=10,13$, $p=0,001$, $d=0,94$), HDRS masculino ($\chi^2=4,99$, $p=0,02$, $d=0,59$)]. Al comparar por otro lado el sexo femenino y masculino dentro de la muestra de hTB, destacar en sexo masculino una mayor prevalencia de cualquier diagnóstico en Eje I a lo largo de la vida ($\chi^2=5,51$; $p=0,03$; OR [IC] 2,85 [1,17-6,9]) y trastornos externalizantes ($\chi^2=14,97$; $p<0,001$; OR [IC] 8,31 [2,57-26,84]), específicamente TDAH ($\chi^2=18,62$; $p<0,001$; OR [IC] 4,8 [1,27-18,11]), así como peores puntuaciones en la subescala de relación con iguales de la SDQ ($t=-3,09$, $p=0,003$, $d=0,66$). No se encuentran diferencias a nivel de funcionamiento psicosocial y adaptación socio-académica entre ambos sexos dentro de la muestra de hTB.

Por último, en cuanto al análisis de las dimensiones del temperamento, encontramos en los hTB tras controlar por covariables valores más bajos que los hCC en las dimensiones de calidad del afecto ($t=-2,38$, $p=0,02$, $d=0,36$) y actividad durante el sueño ($t=-2,04$, $p=0,04$, $d=0,31$). Por otra parte, puntuaciones más bajas en la dimensión de calidad del afecto predicen en la muestra de hTB la presencia de cualquier

diagnóstico a lo largo de la vida ($p=0,001$, OR [IC] 2,31 [1,43-3,71]) y cualquier trastorno internalizante ($p=0,001$, OR [IC] 1,84 [1,28-2,64]), mientras que el sexo masculino ($p=0,01$, OR [IC] 5,58 [1,59-19,6]) y puntuaciones más bajas en las dimensiones calidad del afecto ($p=0,04$, OR [IC] 1,48 [1,01-2,18]) y orientación hacia la tarea ($p=0,01$, OR [IC] 1,69 [1,14-2,51]) predicen la presencia de cualquier trastorno externalizante. Menores puntuaciones en las dimensiones de flexibilidad/ rigidez ($p=0,004$, OR [IC] 4,91 [1,66-14,52]), calidad del afecto ($p=0,01$, OR [IC] 2,37 [1,23-4,57]), orientación hacia la tarea ($p=0,003$, OR [IC] 2,72 [1,4-5,27]) y actividad durante el sueño ($p=0,01$, OR [IC] 4,88 [1,51-15,63]) predicen una adaptación socio-académica moderada-baja en los hTB.

Conclusión:

En este estudio se ponen de manifiesto las diferencias en cuanto a la expresión de psicopatología y ajuste psicosocial en una muestra de hTB en comparación con hCC, destacando sobre todo la dimensión depresiva como la más característica en los hTB. En la misma línea, encontramos que una peor calidad del afecto es el rasgo temperamental más característico en hijos de padres con TB y a su vez el mayor predictor de psicopatología y de una adaptación socio-académica pobre. Desde un punto de vista de desarrollo, encontramos que en estadio prepuberal los hTB muestran en su mayor parte síntomas externalizantes inespecíficos, principalmente alteraciones de conducta y falta de habilidades sociales positivas, mientras que los hTB en estadio postpuberal presentan síntomas afectivos más específicos, fundamentalmente depresivos pero también hipomaniacos, junto con sintomatología psicótica subumbral y un deterioro en el funcionamiento psicosocial. En base al sexo, encontramos una mayor psicopatología de corte depresivo no sólo en las adolescentes de sexo femenino sino también en sexo masculino, lo que podría ser un marcador específico en poblaciones de alto riesgo genético. A la luz de estos resultados, encontramos que los estudios en hTB con enfoques dimensionales sensibles al estadio de desarrollo y al sexo así como a las manifestaciones psicopatológicas más tempranas podrían ser útiles para identificar aquellos subgrupos de alto riesgo para el desarrollo de psicopatología en muestras de alto riesgo genético y el desarrollo de planes de prevención e intervención temprana más específicos.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN AL TRASTORNO BIPOLAR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El trastorno bipolar (TB) es un trastorno del ánimo crónico e incapacitante caracterizado por episodios de manía o hipomanía que se alternan o superponen con episodios depresivos. Se ha estimado que afecta a más del 1% de la población mundial independientemente de su nacionalidad, origen étnico o estatus socioeconómico y representa una de las mayores causas de discapacidad entre los jóvenes (Alonso et al., 2011). En un estudio epidemiológico llevado a cabo a nivel mundial por la Organización Mundial de la Salud, se ha determinado una prevalencia a lo largo de la vida del 0,6% para el TB tipo I, 0,4% para el tipo II, 1,4% para síndromes subumbrales y hasta el 2,4% si consideramos la prevalencia del espectro bipolar a lo largo de la vida, incluyendo el TB no especificado (Merikangas et al., 2011).

Si bien históricamente se había considerado que el TB era una condición rara en niños y adolescentes, en los últimos años ha habido una tendencia clara hacia un mayor diagnóstico en esta población (Moreno et al., 2007), estimándose la prevalencia en torno a un 1,8%, si se incluye el TB tipo I, tipo II y no especificado, y sin existir diferencias significativas entre los estudios estadounidenses y otros (Van Meter, Moreira, y Youngstrom, 2011). Esta prevalencia se estima que puede verse incrementada en los hijos de padres con TB hasta un 10 – 25%, además de debutar a edades más tempranas (Goldstein et al., 2010).

La identificación temprana es crucial, ya que el 60% de los individuos desarrollarán el trastorno antes de los 21 años de edad (Duffy, 2009). Se considera que el TB y el trastorno depresivo mayor son una de las mayores causas de morbimortalidad en sujetos de entre 10 y 24 años (Gore et al., 2011). El suicidio es la segunda causa más frecuente de muerte en adolescentes en países occidentales, a menudo asociado a un trastorno psiquiátrico (Cavanagh, Carson, Sharpe, y Lawrie, 2003) y en su mayoría a un trastorno afectivo (Windfuhr et al., 2008). Por otro lado, la depresión de inicio en la adolescencia se ha asociado con un riesgo 2 – 7 veces mayor de sufrir depresión en la vida adulta, y

esto parece ser así también en cuadros depresivos subsindrómicos (Rutter, Kim-Cohen, y Maughan, 2006).

1.2. CLASIFICACIÓN

A pesar de las peculiaridades del TB de inicio en la infancia y adolescencia, no existe diferenciación alguna con respecto a los criterios utilizados en adultos en ninguno de los sistemas de clasificación internacional actuales. A lo largo de esta tesis se hará referencia a los criterios DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994; Pichot, 1995), en base a los cuales se diseñó este estudio.

Según estos criterios, la clasificación del TB se hará en base a un espectro teniendo en cuenta el curso longitudinal, características clínicas y gravedad de los episodios afectivos. Se recogen cuatro presentaciones: 1) TB tipo I (que requiere la presencia de al menos un episodio maniaco o mixto); 2) TB tipo II (al menos un episodio depresivo mayor y al menos un episodio hipomaniaco); 3) trastorno ciclotímico (alteración del estado de ánimo crónica y con fluctuaciones, con numerosos periodos de síntomas hipomaniacos y depresivos que no cumplen criterios suficientes para un episodio maniaco o episodio depresivo mayor respectivamente) y 4) TB no especificado (trastornos con características bipolares que no cumplen los criterios previos). Los criterios DSM-IV para el diagnóstico de episodio maniaco, hipomaniaco o mixto se resumen en la Tabla 1.

Con respecto al DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), no se encuentran diferencias sustanciales con el DSM-IV. Entre las principales, mencionar que el carácter mixto de los episodios afectivos pasa a ser un especificador de curso y que además de la euforia o la irritabilidad se incluye el aumento de actividad o energía para el diagnóstico de manía o hipomanía (de Dios, Goikolea, Colom, Moreno, y Vieta, 2014).

Algunos de los principales problemas con los que nos enfrentamos a la hora de aplicar estos criterios al TB de inicio en la infancia y la adolescencia son las características de ciclación o el funcionamiento interepisódico, que pueden manifestarse de forma diferente que en adultos, así como el hecho de que la expresión de los

síntomas variará dependiendo del desarrollo cognitivo y emocional del niño (Birmaher, 2013; Hauser y Correll, 2013b; Weller, Weller, y Fristad, 1995). En torno al 80% de los pacientes no cumplirán los criterios de duración recogidos en el DSM (Birmaher y Axelson, 2006), describiéndose una mayor frecuencia de estados mixtos o ciclación rápida (McClellan, Kowatch, Findling, y Work Group on Quality Issues, 2007). Por otro lado, uno de los principales motivos de controversia tiene que ver con la consideración de la irritabilidad como criterio necesario, en ausencia de euforia o grandiosidad, para el diagnóstico de un episodio maniaco o hipomaniaco. Si bien el ánimo irritable puede ser la presentación más frecuente de manía en los niños, siendo de hecho uno de los síntomas más incapacitantes, no se considera específico del TB, pudiendo presentarse en muchos otros trastornos de la infancia y la adolescencia (depresión, ansiedad, trastornos de conducta o TDAH entre otros) (Kowatch, Youngstrom, Danielyan, y Findling, 2005; Sala, Axelson, y Birmaher, 2009).

Estas dificultades han llevado a un intento por operacionalizar el concepto de TB de inicio en la infancia y adolescencia. El equipo del Instituto Nacional de Salud Mental de los EEUU (NIMH) definió en 2003 cuatro fenotipos de presentación diferentes: 1) el fenotipo estrecho (*'narrow' phenotype*), que requiere que el paciente cumpla estrictamente los criterios DSM exigiéndose la presencia de euforia o grandiosidad; 2) el fenotipo de (hipo)manía con irritabilidad; 3) el fenotipo de (hipo)manía no especificada, que se caracteriza por episodios de duración más breve (1 a 3 días); y 4) el fenotipo ancho (*'broad' phenotype*), que representa aquellos niños que presentan irritabilidad de forma crónica, no episódica, junto con otros síntomas como distraibilidad, insomnio, agitación, presión del habla o inadecuación (Leibenluft, Charney, Towbin, Bhangoo, y Pine, 2003a).

Por otra parte, con el fin de unificar los criterios en cuanto al diagnóstico de TB no especificado, frecuentemente asignado a niños y adolescentes, Birmaher y Axelson (2006) definen cuatro criterios fundamentales en base a los hallazgos de un amplio estudio prospectivo (*Course and Outcome of Bipolar Illness in Youth, COBY*): 1) ánimo elevado más dos síntomas del criterio B (ver Tabla 1) o tres en el caso de ánimo irritable; 2) cambio en el nivel de funcionamiento como consecuencia de las alteraciones del ánimo; 3) duración de al menos 4 horas a lo largo del día; y 4) al menos

4 días a lo largo de la vida.

Por último, como una forma de dar entidad a la presencia de irritabilidad crónica junto con alteraciones conductuales, lo que correspondería al ‘fenotipo ancho’ anteriormente mencionado, la Asociación Americana de Psiquiatría ha presentado en el DSM-5 una nueva categoría diagnóstica, el Trastorno de Desregulación Disruptiva del Estado de Ánimo (TDDEA), incluido dentro del capítulo de trastornos depresivos (American Psychiatric Association, 2013). Aunque no exento de controversia, varios autores han concluido que el TDDEA no entraría dentro del espectro bipolar al no poderse diferenciar episodios maníacos, hipomaniacos o mixtos, presentes siempre en el TB aunque no cumplan los criterios de duración DSM (Baweja, Mayes, Hameed, y Waxmonsky, 2016). En un estudio comunitario se ha comparado la estabilidad de la irritabilidad crónica y episódica, concluyéndose que la irritabilidad crónica en la adolescencia temprana (edad media de 13,8 años) es predictor de TDAH en adolescencia tardía (edad media 16,2 años) y de trastorno depresivo mayor en vida adulta (edad media 22,1 años), mientras que la irritabilidad episódica es predictor de episodios maníacos, por lo que estaríamos hablando de constructos diferentes (Leibenluft, Cohen, Gorrindo, Brook, y Pine, 2006). En un seguimiento longitudinal de la misma muestra, se demuestra que, a los 20 años de seguimiento, la irritabilidad crónica predice el desarrollo de distimia, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno depresivo mayor (edad media de 33,2 años) (Stringaris, Cohen, Pine, y Leibenluft, 2009). Otros estudios longitudinales encuentran también que los niños y adolescentes con TDDEA muestran un riesgo aumentado de trastornos depresivos y de ansiedad, pero no de TB (Brotman et al., 2006; Copeland, Shanahan, Egger, Angold, y Costello, 2014), además de tener menores tasas familiares de TB en comparación con los niños y adolescentes diagnosticados de TB en base al ‘fenotipo estrecho’ (Brotman et al., 2007). Por otro lado, sí parece existir un *continuum* fenotípico entre el TB no especificado, que requiere la presencia de episodios afectivos identificables en los niños y adolescentes, y el TB tipos I y II que no se encuentra en el TDDEA, lo que sugiere que la irritabilidad episódica es un mejor predictor de TB que la no episódica (Axelson, Birmaher, Findling, et al., 2011; Leibenluft, 2011; Towbin, Axelson, Leibenluft, y Birmaher, 2013).

Tabla 1. Criterios diagnósticos para el episodio maniaco, mixto, hipomaniaco y depresivo mayor según el DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994)

Episodio maniaco	Episodio mixto	Episodio hipomaniaco
<p>A. Periodo diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable de duración ≥ 1 semana (o cualquier duración si precisa hospitalización).</p>	<p>A. Se cumplen los criterios tanto para un episodio maniaco como para un episodio depresivo mayor (excepto en la duración) casi cada día durante ≥ 1 semana.</p>	<p>A. Periodo diferenciado de un estado de ánimo persistentemente elevado, expansivo e irritable durante ≥ 4 días, claramente diferente del estado de ánimo habitual.</p>
<p>B. ≥ 3 (≥ 4 si sólo irritabilidad) de los siguientes síntomas: 1) autoestima exagerada o grandiosidad; 2) disminución de la necesidad de dormir; 3) más hablador de lo habitual o verborreico; 4) fuga de ideas o sensación subjetiva de que el pensamiento está acelerado; 5) distraibilidad; 6) aumento de la actividad intencionada o agitación psicomotora; 7) implicación excesiva en actividades placenteras con consecuencias potencialmente graves.</p>	<p>B. La alteración es lo suficientemente grave para provocar deterioro sociolaboral o interpersonal, o para necesitar hospitalización, o hay síntomas psicóticos.</p>	<p>B. ≥ 3 (≥ 4 si sólo irritabilidad) de los siguientes síntomas: 1) autoestima exagerada o grandiosidad; 2) disminución de la necesidad de dormir; 3) más hablador de lo habitual o verborreico; 4) fuga de ideas o sensación subjetiva de que el pensamiento está acelerado; 5) distraibilidad; 6) aumento de la actividad intencionada o agitación psicomotora; 7) implicación excesiva en actividades placenteras con consecuencias potencialmente graves.</p>
<p>C. Los síntomas no cumplen criterios para el episodio mixto.</p>	<p>C. Los síntomas no se deben a los efectos fisiológicos de una sustancia ni a una enfermedad médica.</p>	<p>C. El episodio está asociado a un cambio inequívoco de la actividad que no es característico del sujeto cuando está asintomático.</p>
<p>D. La alteración es lo suficientemente grave para provocar deterioro sociolaboral o interpersonal, o para necesitar hospitalización, o hay síntomas psicóticos.</p>		<p>D. La alteración del estado de ánimo y el aumento de actividad son observables por los demás.</p>
<p>E. Los síntomas no se deben a los efectos fisiológicos de una sustancia ni a una enfermedad médica.</p>		<p>E. No es suficientemente grave para provocar un deterioro sociolaboral importante o precisar hospitalización, ni hay síntomas psicóticos. F. Los síntomas no se deben a los efectos fisiológicos de una sustancia ni a una enfermedad médica.</p>

1.3. DIAGNÓSTICO Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

El diagnóstico de TB en niños y adolescentes se hará en base al seguimiento clínico del paciente, realizándose entrevistas clínicas completas a paciente y familiares, explorando los síntomas actuales y previos, historia de desarrollo, antecedentes familiares y de forma muy cuidadosa el curso longitudinal (Carlson y Meyer, 2006a). Debemos tener en cuenta que los niños, especialmente los más pequeños, pueden tener mayores dificultades a la hora de verbalizar sus emociones y reconocer y describir sus conductas (Luby y Belden, 2006), con lo que las decisiones diagnósticas se basarán en gran medida en las descripciones aportadas por los padres u otros informantes externos así como en la observación clínica (Youngstrom, Findling, Youngstrom, y Calabrese, 2005). Se debe tener precaución además en distinguir aquellos síntomas clínicamente relevantes de aquellas manifestaciones normales de la conducta y la fantasía de los niños (Carlson, 2005).

Por otro lado, los síntomas de manía y depresión se superponen en gran parte con los de otros trastornos comunes en niños y adolescentes tales como el TDAH y los trastornos conductuales, a menudo comórbidos con el TB (Geller y Luby, 1997; Moreno et al., 2007). La irritabilidad y los accesos de rabia son también manifestaciones comunes en diversos trastornos de inicio en la infancia y la adolescencia, pero para poder encuadrarlos dentro del TB será necesaria la presencia de otros síntomas de hipomanía o manía además de un patrón episódico a nivel longitudinal (Wozniak et al., 2005a), tal como se ha comentado previamente.

Para el diagnóstico tendremos en cuenta por tanto que: 1) los síntomas deben exceder lo esperado en base al desarrollo normal del niño, especialmente en cuanto a síntomas como la euforia o la grandiosidad, y ser inapropiados al contexto; 2) deben ser episódicos; 3) síntomas tales como el aumento de energía, la irritabilidad, la distraibilidad, hiperactividad o discurso acelerado, no deben darse únicamente en el curso de un TDAH o un trastorno de conducta y, en caso de existir comorbilidad, los síntomas deben empeorar de forma clara durante un episodio de manía o hipomanía; 4) los síntomas no deben poder explicarse únicamente por el contexto del niño ni por

alguna enfermedad médica, tratamiento farmacológico, o abuso de sustancias, y 5) se debe ver afectado el funcionamiento psicosocial del niño en diversas áreas (académica, social y familiar) (Birmaher, 2013).

Existen varias peculiaridades en la presentación del TB de inicio en la infancia y la adolescencia. Como ya se ha comentado, los episodios mixtos y la ciclación rápida, así como los síntomas subclínicos, son más frecuentes que en adultos (Birmaher et al., 2009), y los episodios de manía o hipomanía a menudo son más breves (Axelson, Birmaher, Strober, et al., 2011). Se ha estimado que en torno a un 45% de los niños o adolescentes que presentan síntomas subclínicos de TB, sobre todo en los casos de historia familiar positiva, serán diagnosticados a lo largo de la vida de TB (Axelson et al., 2011).

A nivel fenomenológico, encontraremos también diferencias en la expresión de los síntomas de manía, depresión y otros rasgos asociados con respecto a la presentación en adultos. Si bien durante la década de los 90 se había descrito que los síntomas de expansión del ánimo y grandiosidad eran raros en los niños, predominando en general un ánimo extremadamente irritable como síntoma principal (Biederman, Russell, Soriano, Wozniak, y Faraone, 1998; Wozniak et al., 2005b), otros autores insisten en que, precisamente por el pobre valor pronóstico de la irritabilidad en niños y adolescentes, un niño debe manifestar síntomas de expansividad y/o grandiosidad para poder ser diagnosticado de TB (Geller et al., 2002; Leibenluft, Charney, Towbin, Bhangoo, y Pine, 2003b). Una revisión y meta-análisis se centró en tratar de clarificar los síntomas más frecuentemente asociados a un episodio de manía en niños y adolescentes (Kowatch et al., 2005), señalando que las diferencias en cuanto a la presentación de irritabilidad (81%) y ánimo expansivo o euforia (70%) no eran significativas, si bien existía una gran heterogeneidad entre los diversos estudios. Un aumento en la energía fue el síntoma más prevalente (89%), junto con la distraibilidad y el discurso acelerado. En un 70% de los casos también se encontró el pensamiento acelerado, disminución de la necesidad de sueño e implicación en actividades potencialmente peligrosas, siendo los síntomas asociados con menor frecuencia la hipersexualidad (<50%) y la fuga de ideas (56%).

En cuanto a los síntomas depresivos, en niños y adolescentes pueden presentarse mayores fluctuaciones a lo largo del día, y los síntomas pueden ser aparentemente más reactivos, siendo menos frecuentes los síntomas vegetativos o melancólicos. No es raro además que un cuadro depresivo se manifieste como irritabilidad o desafío a la autoridad, con lo que puede confundirse con trastornos conductuales (Birmaher, 2013). Es importante señalar que los síntomas depresivos suelen ser anteriores al debut de un cuadro de manía, con lo que podría ser la presentación inicial de un TB, como se comentará al hablar de la historia natural del TB (Sala et al., 2009).

Los síntomas psicóticos tampoco son raros en la presentación clínica del TB de inicio en la infancia y adolescencia, estimándose una frecuencia de hasta el 40%, bien durante un episodio de manía o de depresión, si bien pueden predominar más las alucinaciones en los niños y los delirios cuanto más nos acercamos a la edad adulta (Youngstrom, Birmaher, y Findling, 2008). Los síntomas psicóticos en niños y adolescentes deberán ser siempre evaluados con atención, ya que podríamos encontrarnos ante un trastorno afectivo, una psicosis de inicio temprano, estar asociados a otros trastornos frecuentemente de corte ansioso (cuadros disociativos, síndrome de estrés post-traumático...) o incluso ser síntomas autolimitados y relativamente benignos (Carlson y Meyer, 2006a; Sala et al., 2009; Wigman et al., 2012).

Por último, señalar que se ha estimado la frecuencia de comorbilidad con el TB en niños y adolescentes entre un 20 y un 80%, según la metodología de los estudios, siendo las comorbilidades más frecuentes el TDAH, trastornos de ansiedad, trastornos de conducta y, en adolescentes, el trastorno por abuso de sustancias (Birmaher et al., 2006). Sin embargo, hemos de tener en cuenta que la comorbilidad podría entenderse como diferentes aspectos del mismo trastorno, distintos trastornos relacionados entre sí, trastornos concurrentes o bien trastornos sucesivos (Angold, Costello, y Erkanli, 1999), aspecto que sería importante explorar dentro de la historia natural del trastorno.

2. HISTORIA NATURAL DEL TRASTORNO BIPOLAR

Cada vez hay más evidencia que apunta a que los trastornos psiquiátricos presentan en su mayoría alteraciones en el neurodesarrollo con manifestaciones clínicas que pueden aparecer años antes del primer diagnóstico (Insel, 2012).

La gravedad del TB de inicio en la infancia o adolescencia, con mayores índices de refractariedad, comorbilidad e incapacidad funcional que el de inicio en edad adulta, así como el retraso entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico, que en ocasiones puede ser hasta de 5 – 15 años, hacen que la identificación e intervención temprana del trastorno sean de crucial importancia (Berk et al., 2007; Howes y Falkenberg, 2011; Leverich et al., 2007). La identificación tardía podría además conllevar una mayor gravedad de los episodios afectivos, síntomas interepisódicos persistentes, mayores tasas de comorbilidad, así como una peor evolución del trastorno que conlleve un mayor deterioro cognitivo y funcional (Conus, Macneil, y McGorry, 2014; Knežević y Nedić, 2013; Leboyer y Kupfer, 2010).

Si bien los episodios de manía o hipomanía pueden en ocasiones debutar de forma aguda, numerosos estudios han detectado síntomas atenuados previos a la manifestación sindrómica del TB, como son por ejemplo la labilidad emocional, irritabilidad, síntomas depresivos o hipomaniacos subumbrales, trastornos del sueño, distraibilidad, hiperactividad, impulsividad, ansiedad o agresividad. Además, estos síntomas se han identificado incluso más de 10 años antes del primer cuadro afectivo mayor (Berk et al., 2007; Egeland, Hostetter, Pauls, y Sussex, 2000; Faedda et al., 2014; Leverich et al., 2007; Skjelstad, Malt, y Holte, 2010).

Por estos motivos, la caracterización de un estado prodrómico o marcadores de riesgo tempranos para el TB tiene una gran importancia a nivel de salud pública, de forma que se facilite el diseño de intervenciones tempranas que frenen el progreso o deterioro por la enfermedad.

2.1 IDENTIFICACIÓN DE PRÓDROMOS EN TRASTORNO BIPOLAR

Si bien en el área de las psicosis no afectivas los pródromos han sido ampliamente estudiados, estableciendo unas tasas de transición a psicosis entre el 10 y el 40% en los primeros 6 meses a 3 años en poblaciones de alto riesgo (Fusar-Poli et al., 2012; Fusar-Poli, Yung, McGorry, y van Os, 2014), el estudio de los pródromos en TB es todavía objeto de controversia. Existen además aspectos que complican su estudio en comparación con las psicosis no afectivas, como son el hecho de que la irritabilidad en los niños puede ser criterio tanto de depresión como de manía, la frecuencia de episodios mixtos o la determinación de los episodios a nivel longitudinal (Faedda et al., 2014; Hauser y Correll, 2013a). Existen diversas líneas de investigación que han tratado de aproximarse a la caracterización de pródromos del TB, tales como estudios retrospectivos en pacientes diagnosticados de TB o los estudios de alto riesgo genético.

Correll et al. (2007) identifican en muestras clínicas un pródromo de manía caracterizado por síntomas depresivos y maniformes subumbrales junto con otros síntomas de psicopatología general, de forma característica con un curso insidioso, siendo la duración de los síntomas mayor en el caso de los síntomas depresivos subumbrales que en los de hipomanía (Zeschel et al., 2013). Del mismo modo, en población Amish en el momento de la primera hospitalización se identificaron de forma retrospectiva síntomas afectivos, fundamentalmente labilidad emocional y síntomas depresivos, junto con alteraciones del sueño y psicomotoras como precursores del debut del TB, síntomas que podían estar presentes hasta 9 años antes del diagnóstico (Egeland et al., 2000). Síntomas similares se han descrito en sujetos de alto riesgo genético que sugieren que en la historia natural del TB podrían encontrarse síntomas prodrómicos desde la infancia, a menudo ansiedad o trastornos del sueño, y más adelante en la adolescencia síntomas afectivos, con frecuencia depresivos, describiéndose además desde fases tempranas un patrón episódico en algunos sujetos (Duffy, Alda, Hajek, Sherry, y Grof, 2010; Egeland et al., 2012). Existen también datos de un deterioro funcional en el pródromo más proximal, con disminución del rendimiento académico y aislamiento social (Correll et al., 2007).

Ante la falta de consenso sobre unos términos definidos en cuanto a la fase prodrómica del TB, la *Sociedad Internacional de Trastorno Bipolar* propuso el estudio de los síntomas previos al inicio sindrómico del trastorno en base al estudio prospectivo de los factores de riesgo clínicos, precursores (síntomas y signos afectivos premórbidos) y factores de riesgo ambientales, lo que se ha recogido de forma sistemática (Faedda et al., 2014, 2015). La conclusión extraída de estudios prospectivos, y que es consistente con estudios retrospectivos y de alto riesgo familiar, es que durante los pródromos del TB existen unos factores de riesgo clínico típicamente heterotípicos, como son los diagnósticos de trastornos de ansiedad, trastornos de conducta y TDAH, que preceden a la aparición de precursores afectivos homotípicos (Faedda et al., 2014). Los precursores afectivos que más consistentemente se han identificado en los estudios son la labilidad emocional, depresión mayor o subclínica, síntomas subumbrales de hipomanía, ciclotimia y TB no especificado y rasgos psicóticos (Faedda et al., 2015).

Típicamente el primer episodio es depresivo, generalmente durante la adolescencia, habiéndose estimado que las tasas de conversión a TB podrían estar entre un 20 y un 49% (Luby y Navsaria, 2010). Por el momento tenemos pocos datos acerca de las diferencias entre depresión unipolar y bipolar en niños y adolescentes, lo que también podría ayudar a diferenciar el curso de los síntomas depresivos. Una revisión reciente solo pudo encontrar 4 estudios con datos de niños y adolescentes comparando las características clínicas de la depresión mayor unipolar y depresión bipolar. La depresión bipolar presentó una mayor gravedad, mayor discapacidad asociada, comorbilidad más frecuente con trastorno oposicionista desafiante, trastorno de conducta y trastorno de ansiedad y más trastornos afectivos y de conducta en familiares de primer grado (Uchida et al., 2015). Por otra parte, en el estudio *COBY (Course and Outcome of Bipolar Illness in Youth)* se encontró que un 23% de los niños y adolescentes diagnosticados de TB no especificado desarrollarían un TB tipo I y un 22% un TB tipo II a los 5 años de seguimiento, y que estos sujetos se caracterizaban por mayores tasas de síntomas mixtos, mayor intensidad de los síntomas y menos tiempo libre de síntomas (Birmaher et al., 2009).

Es importante tener en cuenta que ciertos síntomas inespecíficos que pueden darse en la fase prodrómica del trastorno, tales como la ansiedad o síntomas afectivos

menores, podrían seguir un curso homotípico o heterotípico, resultando en un diagnóstico de TB u otros trastornos respectivamente (Wolitzky-Taylor et al., 2014). Se ha sugerido de hecho que los síntomas prodrómicos de TB son difíciles de distinguir de los precursores de depresión unipolar o trastornos psicóticos (Kim-Cohen et al., 2003), lo que habrá de tenerse en cuenta a la hora de diseñar estrategias preventivas.

En un reciente meta-análisis, se establece que si bien la mayoría de los sujetos que son diagnosticados de TB han experimentado síntomas previos al inicio del trastorno, no existe ningún síntoma que pueda considerarse un marcador de riesgo universal que identifique aquellos sujetos que desarrollarán un TB. De cara a aumentar la especificidad, establecen que la identificación de constelaciones sintomáticas compuestas por varios síntomas subclínicos (tales como ansiedad, distraibilidad, impulsividad o agresividad) o formas atenuadas de episodios afectivos junto con un deterioro en el rendimiento cognitivo y el funcionamiento psicosocial podrían tener un mayor valor predictivo (Van Meter, Burke, Youngstrom, Faedda, y Correll, 2016).

Tratando de integrar lo comentado previamente, Pavuluri (2010) propone la investigación de endofenotipos que podrían diferenciar entre diagnósticos clínicos en niños y adolescentes que a menudo preceden el diagnóstico de TB y síntomas precoces o prodrómicos, estableciendo en base a esto cinco dominios: 1) la historia familiar; 2) el ‘complejo prodrómico sintomático’: que incluye síntomas de manía, TDAH o trastorno oposicionista desafiante comórbidos, y factores temperamentales; 3) marcadores neurobiológicos (por ejemplo patrones consistentes de disminución de la sustancia gris fundamentalmente en zonas prefrontales, disminución del tamaño de la amígdala y aumento del putamen junto con anormalidades en el funcionamiento fronto – límbico); 4) marcadores endofenotípicos: procesamiento de la información, déficits en función ejecutiva, aprendizaje verbal y respuesta a emociones negativas; y 5) rasgos temperamentales, caracterizado por un temperamento ciclotímico con alta emocionalidad y baja adaptabilidad.

Por último, otro modelo ampliamente aceptado es el ‘modelo alostático’, que partiendo del concepto de ‘carga alostática’ como la carga acumulativa sobre los mecanismos de regulación fisiológicos a consecuencia de un mayor requerimiento de

los mismos (como sucedería en un estado de estrés crónico), propone que en el estudio de los pródromos debería tenerse en cuenta: 1) el estadio de desarrollo; 2) factores de riesgo biológicos (funcionamiento del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, marcadores de inflamación, metabolismo o funcionamiento cardiovascular); 3) factores ambientales (historia de abuso/ trauma, estresores ambientales como vecindario o la vivienda...) y 4) los factores sociodemográficos (sexo, origen étnico y estatus socioeconómico) (Kupfer, Frank, y Ritchey, 2015).

En conclusión, si bien se han identificado de forma consistente precursores y síntomas previos al debut de un TB, de momento no se ha determinado si estos síntomas constituyen de forma específica un pródromo del trastorno que facilite la identificación de niños y adolescentes en fases tempranas, lo que requerirá de estudios específicamente diseñados a tal efecto. Volveremos sobre este tema parcialmente en el apartado de psicopatología subumbral en estudios de hijos de padres con TB (punto 4.3).

2.2. MODELOS DE ESTADIFICACIÓN EN TRASTORNO BIPOLAR

Como en otras áreas de la medicina, los modelos de estadificación podrían permitir redefinir el fenotipo de la enfermedad en base a la identificación de marcadores de riesgo y progresión a lo largo del desarrollo. Existe suficiente evidencia científica de que los episodios afectivos tienen un efecto neurotóxico que podría conllevar un daño permanente en áreas cerebrales críticas para la regulación afectiva (Barbosa, Bauer, Machado-Vieira, y Teixeira, 2014). Específicamente, estudios transversales que comparan a los sujetos diagnosticados de TB en base a que se encuentren en fases tempranas o tardías de la enfermedad, han mostrado una progresión hacia un estado pro-inflamatorio, con aumento del estrés oxidativo y una reducción de la neuroplasticidad y factores neurotróficos (Berk et al., 2011; Frey et al., 2013), lo que conllevaría un deterioro cognitivo y una mayor carga de enfermedad (Berk et al., 2014). Un diagnóstico temprano y un plan de tratamiento individualizado que tenga en cuenta el estadio de la enfermedad podría por tanto mejorar la evolución de los sujetos y frenar su deterioro (Conus et al., 2014; Frank, Nimgaonkar, Phillips, y Kupfer, 2015).

Los modelos de estadificación presuponen que en la historia natural de la enfermedad existen una serie de fases o estadios identificables que van desde ser sujetos de riesgo aun sin sintomatología hasta manifestar síntomas prodrómicos, sindrómicos o formas más graves y crónicas del trastorno (Kapczinski et al., 2014; Muneer, 2016). Existen varios grupos de investigación que han propuesto modelos de estadificación para el TB, recogidos en las Tablas 2.1 y 2.2. Si bien de forma ideal los modelos de estadificación deberían basarse en el seguimiento prospectivo de cohortes de riesgo, existen pocos estudios de estas características en TB, por lo que varios de estos modelos se centran en medidas de aproximación tales como el número de episodios, la presencia de factores de riesgo o el grado de deterioro cognitivo y funcional.

Todos estos modelos coinciden en tratar de caracterizar estados de ‘alto riesgo’ y la progresión desde el establecimiento de la enfermedad hasta su cronicidad y deterioro (Kapczinski et al., 2014), basándose en la confluencia de factores de riesgo genético, manifestaciones clínicas (síntomas depresivos, trastornos comórbidos, alteraciones del sueño, síntomas maníacos subsindrómicos...), rasgos temperamentales, abuso de tóxicos, y factores ambientales (antecedentes de abuso, maltrato, o disfunción familiar) (Benarous, Consoli, Milhiet, y Cohen, 2015).

Por otra parte, como se ha comentado previamente, hay que tener en cuenta el grado de solapamiento en cuanto a los síndromes inespecíficos de riesgo tempranos, lo que sugeriría que podrían existir estadios tempranos ‘pluripotenciales’ compartidos entre diversos trastornos mentales (Conus et al., 2014; Fusar-Poli et al., 2014; Scott et al., 2013). En este sentido, un modelo que resulta especialmente interesante es el de Duffy (2014) (ver Tabla 2.2), diseñado en base a un estudio longitudinal durante 17 años en hijos de padres con TB. Por una parte, se establece en los primeros estadios la historia familiar positiva como elemento fundamental, ya que fuera de este contexto podemos encontrar sintomatología ansiosa o afectiva en adolescentes sin que resulte predictivo de TB. En ocasiones las manifestaciones inespecíficas tempranas pueden ser parte de las fases iniciales de otros trastornos (psicopatología internalizante, externalizante o psicótica) o presentaciones autolimitadas que no progresarán a trastornos mayores, por lo que es la historia familiar la que en parte brinda un significado a estos síntomas. Por otra parte, establece dos trayectorias diferentes en base

a la vulnerabilidad familiar (ya sea la patología de los padres un TB clásico o del espectro psicótico y bipolar atípico), de forma que aunque ambos podrían manifestar inicialmente ansiedad o alteraciones del sueño, sólo los segundos mostrarían una afectación más marcada del neurodesarrollo con dificultades de aprendizaje, síntomas de TDAH o rasgos de personalidad de clúster A, pudiendo progresar hacia un trastorno psicótico, mientras que los primeros debutan por lo general con episodios depresivos antes de que se identifiquen los primeros síntomas de manía.

Por el momento, existen pocos datos acerca de la validez predictiva de estos modelos de estadificación, y si bien el foco por lo general ha estado en aumentar la sensibilidad en la detección de las fases tempranas del TB, se ha discutido su especificidad, habiendo autores que postulan la posibilidad de establecer modelos pluripotenciales para los trastornos mentales graves (Fusar-Poli et al., 2014). Por otra parte, podría ser de utilidad ampliar el estudio de posibles biomarcadores que pudieran aumentar el valor predictivo de estos modelos (Benarous et al., 2015).

2.3. IMPLICACIONES PARA EL TRATAMIENTO

El fin último de la identificación de pródromos y los modelos de estadificación es facilitar el diseño de intervenciones apropiadas a cada estadio que puedan reducir el deterioro en los sujetos a la vez que limitar el impacto de los efectos adversos de los tratamientos (McGorry, Hickie, Yung, Pantelis, y Jackson, 2006). En este sentido, es importante reflexionar a nivel clínico en cuanto a los beneficios de una identificación temprana frente al riesgo de sobrediagnosticar cuadros que pudieran ser transitorios o autolimitados por medio de estrategias de afrontamiento individuales, así como en consecuencias como la estigmatización (Helzer, Kraemer, y Krueger, 2006).

A nivel farmacológico, varios autores han advertido sobre el uso de determinados fármacos en niños y adolescentes de alto riesgo para el desarrollo de TB, tales como antidepresivos o psicoestimulantes. El uso prolongado de antidepresivos podría precipitar o exacerbar la sintomatología maniaca y reducir la edad de inicio del trastorno (Reichart y Nolen, 2004), mientras que el riesgo potencial de episodios de manía inducidos por estimulantes, si bien se había propuesto en estudios preliminares, no ha

sido confirmada por estudios prospectivos (Goldsmith, Singh, y Chang, 2011; Tillman y Geller, 2006). Por otra parte, no debemos olvidar que fármacos como los estabilizadores del ánimo, no están exentos de efectos secundarios, cardio-metabólicos entre otros (Correll et al., 2009). Varios grupos de investigación se están centrando en el estudio de estrategias con un mejor perfil de seguridad como podrían ser los ácidos grasos poli-insaturados (Amminger et al., 2015; Saunders et al., 2016), con resultados poco concluyentes hasta el momento.

Las intervenciones psicosociales se han propuesto como un primer paso en cuanto a la prevención del TB, dado el adecuado balance riesgo – beneficio así como por una mayor aceptabilidad entre los pacientes y las familias (Pfennig et al., 2014). La terapia cognitivo conductual y la psicoeducación han demostrado ser más útiles en fases tempranas de la enfermedad que en fases avanzadas (Reinares, Sánchez-Moreno, y Fountoulakis, 2014), la ‘rehabilitación funcional’ podría presentar un beneficio en sujetos con síntomas subclínicos (Sanchez-Moreno et al., 2017), la ‘terapia centrada en la familia’ ha mostrado resultados satisfactorios en estudios preliminares (Miklowitz y Chang, 2008) y también se ha estudiado la ‘terapia interpersonal y del ritmo social’ con resultados prometedores (Goldstein et al., 2014).

En general, se ha establecido que en base al conocimiento actual y la escasa especificidad del pródromo del TB los programas preventivos deberían centrarse en la identificación de episodios depresivos en niños y adolescentes que presenten factores de riesgo genéticos o ambientales, ya que en fases más tempranas correríamos el riesgo de incluir muchos falsos positivos (Benarous et al., 2015). Otro enfoque es el de intervenir sobre fases más tempranas entendidas desde un modelo de riesgo global de trastornos mentales graves, empezando por intervenciones no específicas que promuevan unas capacidades de afrontamiento adecuadas y de autocuidado en los individuos y sus familias (Fusar-Poli et al., 2014). No obstante, el estudio del beneficio de intervenciones psicosociales o agentes neuroprotectores en esta población todavía está en sus inicios (Benarous et al., 2015).

Tabla 2.1. Modelos de estadificación para el trastorno bipolar

Correll et al. (Correll et al., 2007)			Berk et al. (Berk, Hallam, y McGorry, 2007)		Kapczinski et al. (Kapczinski et al., 2009)		McNamara et al. (McNamara, Nandagopal, Strakowski, y DelBello, 2010)		
Estadio	Descripción	Enfoques	Estadio	Descripción	Estadio	Descripción	Biomarcadores	Estadio	Descripción
Prodrómico temprano	Síntomas subclínicos, síntomas inespecíficos atenuados de manía	Clínico, endofenotípico y genético (incluyendo la historia familiar)	0	Asintomático pero con factores de riesgo activos (historia familiar, abuso de sustancias...)	Latente	Labilidad emocional y ansiedad; riesgo familiar; sin disfunción cognitiva	Polimorfismos genéticos de susceptibilidad	I	Factores de riesgo putativos (historia familiar, abuso físico/sexual, tóxicos, fármacos previos, déficit omega-3)
Prodrómico tardío	TB NE		1a	Síntomas leves e inespecíficos	1	Periodos de eutimia; no comorbilidad intercrítica; no disfunción cognitiva	TNF- α , 3-NT y IL-6.	II	Rasgos clínicos prodrómicos (TDAH, depresión, hipomanía, irritabilidad...)
			1b	Rasgos prodrómicos; riesgo ultra – alto					
Subsindrómico	Ciclotimia e hipomanía		2	Primer episodio depresivo mayor o maniaco	2	Síntomas intercríticos; disfunción cognitiva leve	TNF- α , 3-NT, IL-6 y BDNF	III	Manía o TB
Sindrómico	TB I y II		3a	Síntomas subclínicos interepisódicos	3	Patrón de deterioro cognitivo y funcional con incapacidad laboral	TNF- α , 3-NT y IL-6. Pueden existir cambios cerebrales morfológicos		
			3b	Primera recaída					
			3c	Patrón de recaída y recuperación					
			4	Refractario al tratamiento sin remisión sintomática completa	4	Pérdida de autonomía como consecuencia del deterioro cognitivo y funcional	TNF- α , 3-NT, IL-10, glutatión – reductasa y transferasa. Cambios cerebrales morfológicos.		

Tabla 2.2. Modelos de estadificación para el trastorno bipolar (continuación)

<i>Bechdolf et al. (A Bechdolf et al., 2012; Andreas Bechdolf et al., 2010, 2014)</i>		<i>Leopold et al. (Leopold et al., 2012)</i>			<i>Cosci y Fava (Cosci y Fava, 2013)</i>		<i>Duffy et al. (Anne Duffy, 2014)</i>		
Estadio	Descripción <i>Bipolar at risk criteria (BAR)</i>	Estadio	Descripción	Factores de riesgo	Estadio	Descripción	Estadio		
							TB clásico	Espectro bipolar	
Grupo 1	Manía subsindrómica (criterios de episodio maniaco con una duración de 2 – 4 días)	Estado de riesgo	Cambios específicos en los ritmos circadianos y de sueño junto con al menos otro factor de riesgo secundario	<i>Primarios:</i> Historia familiar, ciclotimia, pródromos de manía o hipomanía. <i>Secundarios:</i> Cambios en el sueño;	1	Fase prodrómica: síntomas leves o inespecíficos; ciclotimia	0	Historia familiar (de TB clásico o espectro psicótico/ bipolar atípico)	
							1	Ansiedad episódica/trastornos del sueño	Ansiedad crónica fluctuante, trastornos del sueño, TDAH, dificultades a nivel motor o de aprendizaje
							2	Episodio depresivo único, distimia, ciclotimia, trastornos adaptativos	Síndrome negativo (apatía, anhedonia, aplanamiento afectivo, alopecia)
Grupo 2	Depresión y rasgos ciclotímicos (síntomas de manía subsindrómica que no cumplan criterios del grupo 1)	Estado de alto riesgo	Un factor de riesgo primario junto con al menos un factor de riesgo secundario	deterioro psicosocial, síntomas TDAH, tóxicos, ansiedad, algún trastorno afectivo distinto del TB.	2	Síntomas agudos de depresión mayor o manía/ hipomanía	2	Trastorno depresivo recurrente	Síndrome psicótico atenuado
					3	Síntomas residuales con deterioro cognitivo y funcional a pesar del tratamiento	3	Trastorno depresivo recurrente	Síndrome psicótico atenuado
Grupo 3	Depresión y familiares primer grado con TB	Estado de riesgo ultra – alto	Más de un factor de riesgo primario	ansiedad, algún trastorno afectivo distinto del TB.	4	Recurrencia de episodios a pesar del tratamiento	4A	Manía o hipomanía episódica	Episodios mixtos o psicóticos, sin remisión completa
					4	Recurrencia de episodios a pesar del tratamiento	4B	TB con síntomas residuales (comorbilidades)	Trastornos del espectro psicótico, deterioro cognitivo y funcional
					4	Recurrencia de episodios a pesar del tratamiento	4B	TB con síntomas residuales (comorbilidades)	Trastornos del espectro psicótico, deterioro cognitivo y funcional

3. GENÉTICA Y ESTUDIOS DE FAMILIAS EN TRASTORNO BIPOLAR

3.1. INTRODUCCIÓN A LA GENÉTICA DEL TRASTORNO BIPOLAR

Está ampliamente reconocida la importancia de los factores hereditarios en el TB. Una historia familiar de trastornos afectivos y psicóticos es común en pacientes diagnosticados de TB, además de que una historia familiar positiva es uno de los predictores clínicos más importantes a la hora de considerar este diagnóstico en la evolución de un paciente que presente uno o más episodios depresivos incluso antes del primer episodio maniaco o hipomaniaco (Craddock y Sklar, 2013a). De forma consistente con la observación clínica, estudios epidemiológicos clásicos de familias, gemelos y, en menor grado, estudios de adopción, han aportado suficiente evidencia de que existe una predisposición genética del trastorno.

La teoría de genética poblacional predice que existen alelos de susceptibilidad con distintos tamaños del efecto (de pequeño a grande) y distinta frecuencia (de rara a común) que pueden estar implicados en el TB (McCarroll, 2008). Además de variaciones individuales de los nucleótidos en las secuencias de ADN, podrían existir otros mecanismos implicados en el riesgo a heredar la enfermedad, como son variaciones genómicas estructurales (por ejemplo, variación en el número de copias) (McCarroll, 2008), mutaciones dinámicas (por ejemplo, expansión por repetición de trinucleótidos), variaciones en el ADN mitocondrial, o variaciones epigenéticas. Se ha sugerido que todos estos mecanismos podrían contribuir a la patogénesis del TB, si bien hasta la fecha lo más aceptado es la implicación de cambios comunes en las bases del ADN, no del todo contrastados, y raras variaciones en el número de copias (Craddock y Sklar, 2013a).

En los trastornos psiquiátricos, y especialmente en el TB, la asociación entre genotipo y fenotipo complica sustancialmente los estudios genéticos, de forma que no tendría sentido en base al conocimiento actual hablar de ‘el gen del TB’ o de si el trastorno es genético o ambiental. La clave sería pensar que en la mayoría de los casos están implicados varios genes o mecanismos genéticos más complejos junto con

factores de riesgo ambientales y estocásticos (Kendler, 2006). En las últimas décadas se han llevado a cabo estudios con cientos de genes candidatos, la mayoría seleccionados en base a teorías biológicas por observaciones del efecto de los fármacos o en estudios post-mortem. Si bien los resultados son inconsistentes, sin haberse llegado a identificar un gen candidato (Seifuddin et al., 2012), algunos de los propuestos son biológicamente plausibles, tales como el *BDNF* y la *COMT* (Craddock y Sklar, 2009b). No obstante, no podemos considerar que los resultados sean lo suficientemente concluyentes.

Los estudios de asociación del genoma completo han supuesto un importante avance en cuanto a los hallazgos genéticos. De los estudios más amplios llevados a cabo en TB se han identificado cuatro loci significativos: el *CACNA1C*, el *ODZ4* (Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group et al., 2011), una región intergénica en el *9p21.3* y el *ERBB2* (Hou et al., 2016).

Por otra parte, los estudios de variaciones en el número de copias no brindan hallazgos consistentes para el TB (Olsen et al., 2011). Se ha postulado que el hecho de encontrar menos datos en este sentido en el TB que en la esquizofrenia podría explicar su menor deterioro cognitivo y funcional, si bien recientemente se ha demostrado que existe un subgrupo de pacientes con TB que podría presentar un nivel similar de deterioro, lo que implicaría nuevamente la necesidad de redefinir el fenotipo (Burdick et al., 2011).

Una especial atención se ha brindado recientemente en el campo de la genética al estudio de la asociación entre los trastornos psicóticos y afectivos. Algunos estudios han mostrado de hecho una mayor susceptibilidad compartida entre TB y esquizofrenia que entre el TB y la depresión recurrente unipolar (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2013; Lichtenstein et al., 2009). El alelo de susceptibilidad que se ha identificado como más consistentemente implicado entre el TB y otros trastornos psiquiátricos es el *CACNA1C*, frecuente en población general (en torno al 30%) y de forma significativa en personas con TB, si bien la mayoría de personas portadoras no desarrollarán la enfermedad, con lo que no sería útil a nivel predictivo al menos de forma individual, como ocurriría igualmente con el resto de alelos de riesgo (Craddock y Sklar, 2009a). Recientemente, el *CACNA1C* junto con el *SYNE1* se ha postulado que

podrían conferir un mayor riesgo a aquellos sujetos con historia familiar de esquizofrenia o TB (Gassó et al., 2016).

En conclusión, posiblemente la mejor aproximación sería estudiar diversos alelos de riesgo dentro de un cuadro general de riesgo poligénico, teniendo en mente que a día de hoy una historia familiar positiva es posiblemente el mayor predictor de riesgo disponible a nivel clínico (Craddock y Sklar, 2013a).

3.2. LOS ESTUDIOS DE FAMILIAS EN TRASTORNO BIPOLAR

Los estudios en familias de alto riesgo suponen un método ideal para identificar poblaciones en las que aumentar la vigilancia de síntomas prodrómicos, conocer las fases más tempranas de la enfermedad y estudiar los factores asociados al debut y progresión del trastorno (A Duffy et al., 2011; J L Luby y Navsaria, 2010).

El TB ha sido una de las patologías más estudiadas desde un punto de vista genético/ familiar. Como se ha comentado previamente, estudios epidemiológicos de familias, gemelos y, en menor medida, estudios de adopción, coinciden en documentar que el TB es un trastorno que fundamentalmente se distribuye en familias, con un riesgo 10 veces mayor de desarrollar la enfermedad en hijos de padres con TB que en hijos de controles sanos (Smoller y Finn, 2003). El riesgo de TB disminuye a medida que disminuye el grado de parentesco, habiéndose determinado en base a estos estudios que el riesgo de TB en ausencia de historia familiar sería del 0,5-1,5%, de un 5-10% en familiares de primer grado, y entre un 40-70% en gemelos monocigóticos (Craddock y Sklar, 2009a), estimándose un rango de heredabilidad entre el 60 – 85% (Smoller y Finn, 2003).

Se han identificado diversos factores que podrían afectar al patrón de heredabilidad del TB, tales como la respuesta a determinados tratamientos en los padres (litio fundamentalmente) (Grof et al., 2002), la presencia de síntomas psicóticos (O'Mahony et al., 2002) o la comorbilidad con el trastorno de pánico (MacKinnon et al., 2002). Especial relevancia parece tener el TB de inicio temprano, que podría representar un subtipo de mayor gravedad con una carga de heredabilidad mayor, y que pudiera estar

asociado genéticamente con otros trastornos de la infancia y adolescencia como el TDAH o el trastorno oposicionista desafiante (Spencer et al., 2001; Todd, 2002).

La alta heredabilidad y concordancia entre gemelos monocigóticos no dejan lugar a dudas en cuanto a la importancia de la vulnerabilidad genética. Sin embargo, el hecho de que no todos los hijos de padres con TB desarrollarán el trastorno y de que la concordancia entre gemelos monocigóticos sea inferior al 100%, nos habla de una implicación determinante de factores no genéticos. Actualmente se considera que un modelo multifactorial que tenga en cuenta la interacción gen x ambiente (GxA) es posiblemente la más acertada (Craddock y Sklar, 2013b). Según el enfoque GxA, la predisposición genética brindaría una vulnerabilidad mientras que harían falta patógenos ambientales para que la enfermedad se desarrollara, es decir, que no existe un efecto directo gen – enfermedad sino que obligatoriamente tienen que mediar factores ambientales (Moffitt, Caspi, y Rutter, 2005).

Estudios de gemelos han demostrado que existe un efecto independiente de los factores ambientales de riesgo tempranos sobre la susceptibilidad de sufrir un cuadro afectivo que va más allá de la vulnerabilidad genética (Silberg, Maes, y Eaves, 2010). En este sentido, se han sugerido diversas trayectorias epigenéticas que resultarían en el desarrollo de depresión en la adolescencia: 1) vía ansiedad en la etapa prepuberal, que podría conducir a depresión en la adolescencia; 2) vía correlaciones GxA que influirían sobre la sensibilidad individual de respuesta a eventos traumáticos; y 3) vía interacciones GxA que moderarían la susceptibilidad ante factores de riesgo ambientales (Eaves, Silberg, y Erkanli, 2003). Este tipo de estudios han aumentado el interés en factores como la resiliencia, que supondría una resistencia relativa, o una capacidad de recuperación ante los efectos de la adversidad (Rutter, 2006).

En estudios de familias se desconoce por ejemplo hasta qué punto está influyendo el hecho de vivir con un padre enfermo (Lapalme, Hodgins, y LaRoche, 1997), habiéndose sugerido que una exposición temprana a eventos traumáticos, como el abuso o la negligencia, o factores vinculares, pueden tener un papel predominante en cuanto al riesgo de desarrollar TB en sujetos de alto riesgo genético (Duffy, Jones, Goodday, y Bentall, 2015a).

Otra cuestión interesante es que la mayoría de los estudios en poblaciones de alto riesgo se han centrado en el riesgo de que los hijos desarrollen el mismo trastorno que los padres (por ejemplo, esquizofrenia en hijos de padres diagnosticados de esquizofrenia), dando a entender que el riesgo era específico para cada diagnóstico (Gershon et al., 1988; Goldstein, Buka, Seidman, y Tsuang, 2010). Si bien los estudios de familias y gemelos en general han coincidido en validar el fenotipo del TB, distinguiéndolo de los trastornos psicóticos, esquizoafectivo o el trastorno depresivo unipolar, también existen datos que sugieren que los factores genéticos determinantes de unos y otros trastornos son heterogéneos y que podría haber una coincidencia entre estos fenotipos (Kendler, 2002; Potash y Bienvenu, 2009). Estudios de registros poblacionales sugieren que el riesgo familiar podría ser amplio, de forma que los hijos podrían desarrollar un trastorno mental distinto del de sus padres (Dean et al., 2010). Estudios de gemelos y genética molecular apoyan en parte este modelo, encontrándose una predisposición en los hijos de padres con trastorno mental grave al desarrollo tanto de trastornos psicóticos como del espectro bipolar (Lichtenstein et al., 2009; Purcell et al., 2009; Ruderfer et al., 2014), y también una cierta vulnerabilidad compartida con otros trastornos como los trastornos de espectro autista (Sullivan et al., 2012).

Un meta – análisis realizado en base a estudios de hijos de padres con esquizofrenia, TB o trastorno depresivo unipolar, confirma que el riesgo familiar va más allá de las fronteras diagnósticas y que la transmisión familiar, si bien lo más frecuente es que sea homotípica (mismo diagnóstico que los padres), también puede ser heterotípica (distinto diagnóstico al de los padres) y también diagnóstico – específica, en tanto en cuanto se ha encontrado que los hijos de padres con TB tienen un riesgo aumentado de sufrir trastornos de ansiedad, por ejemplo, pero no así los hijos de padres con esquizofrenia (Rasic, Hajek, Alda, y Uher, 2014).

Es importante tener en cuenta estos datos especialmente a la hora de diseñar estudios de alto riesgo genético, ya que si no utilizamos instrumentos dinámicos que permitan evaluar un amplio rango de trastornos mentales, corremos el riesgo de sobreestimar la transmisión homotípica o bien subestimar la heterotípica si se utilizan diseños a priori para tratar de encontrar un resultado determinado.

En base a todo lo comentado previamente podríamos concluir que los estudios en familias de alto riesgo genético podrían aportar una valiosa información al menos a tres niveles:

- 1) Teórico: siendo el TB un trastorno con una alta heredabilidad y con un periodo largo desde el inicio de los síntomas subclínicos hasta el inicio de la enfermedad, los estudios de familias proporcionarían la posibilidad de estudiar las interacciones GxA además de la interrelación con otros trastornos mentales graves como la esquizofrenia;
- 2) Clínico: dado que brindan la posibilidad de conocer las fases más tempranas de la enfermedad y consiguientemente desarrollar estrategias adecuadas de prevención e intervención tempranas;
- 3) De salud pública: en cuanto a la morbimortalidad e impacto socioeconómico de la carga de enfermedad, lo que se reduciría con estrategias preventivas.

4. PSICOPATOLOGÍA Y FUNCIONAMIENTO PSICOSOCIAL EN HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR.

4.1. ESTUDIOS DE PSICOPATOLOGÍA CATEGORIAL EN HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR

Como se ha mencionado anteriormente, la presencia de historia familiar es el principal factor predictivo para el TB, constituyendo por tanto el estudio de los hijos de padres diagnosticados de este trastorno una oportunidad para estudiar las fases más tempranas de la enfermedad (Axelson et al., 2015; Keown-Stoneman et al., 2015; Manpreet K Singh, 2015).

Los estudios de psicopatología en hijos de padres con TB más relevantes para este estudio se muestran en la Tabla 3.

En un meta – análisis de estudios de hijos de padres con TB anteriores a 1997, se estima la frecuencia de padecer cualquier trastorno psiquiátrico en los hijos del 50%, un 26,5% un trastorno afectivo y un 5,4% TB, lo que supone un riesgo 4 veces mayor que los hijos de controles de desarrollar un trastorno afectivo y 2,7 veces mayor de desarrollar cualquier trastorno (Lapalme et al., 1997). Estos resultados son concluyentes con una revisión sistemática posterior que señala que los hijos de padres con TB presentan un riesgo aumentado de desarrollar trastornos tanto afectivos como de cualquier otro tipo, sobre todo de conducta, de ansiedad y por abuso de sustancias (DelBello y Geller, 2001).

Un reciente meta-análisis en hijos de padres con TB (n=1492), esquizofrenia (n=874), depresión mayor (n=1482) y controles (n=3158), señala que en torno al 55% de los sujetos en los grupos de alto riesgo genético presentarían psicopatología de Eje I a lo largo de la vida independientemente del diagnóstico de los padres. En cuanto a la especificidad diagnóstica de la transmisión familiar, muestran que el riesgo relativo (RR) de desarrollar un trastorno distinto de los padres era de 1,92, mientras que el de presentar el mismo trastorno que los padres era de 3,59. En concreto, en la muestra de hijos de padres con TB, los sujetos mostraron antes de los 20 años un riesgo aumentado

de sufrir TB (RR=6,42), depresión (RR=3,20), esquizofrenia (RR=0,77), ansiedad (RR=2,01), trastornos de conducta (RR=1,84), trastorno por abuso de sustancias (RR=1,82) y TDAH (RR=1,62). En cuanto a la esquizofrenia, el RR aumentaba a 2.76 si se consideraba el inicio de los síntomas a cualquier edad (Rasic et al., 2014).

En el citado estudio, el diagnóstico que era particularmente más prevalente en la muestra de hijos de padres con TB en comparación con los otros grupos de alto riesgo genético era el de trastornos de ansiedad, doblando el riesgo en esta muestra (Rasic et al., 2014). Los estudios de hijos de padres con TB en general han coincidido en señalar tasas más altas de trastornos de ansiedad en relación con los hijos de controles, con un rango entre el 14 y el 42,5% (Birmaher et al., 2009; Garcia-Amador et al., 2013; Henin et al., 2005; Vandeleur et al., 2012). En un estudio prospectivo se demostró que la incidencia de ansiedad, además de ser mayor en los hijos de padres con TB que en los hijos de controles, solía aparecer de forma más temprana, en torno a 7 años antes. Además, los trastornos de ansiedad aumentaban el riesgo de desarrollar un trastorno afectivo 8,5 años más tarde de media (Duffy et al., 2013).

Los resultados en cuanto a TDAH y trastornos de conducta sin embargo son menos concluyentes (Birmaher et al., 2009; Birmaher et al., 2010; Chang et al., 2000; Henin et al., 2005; Nurnberger Jr. et al., 2011; Vandeleur et al., 2012). Desde la década de los 70 los estudios de familias habían coincidido en reportar altas prevalencias de TDAH, habiéndose postulado varias teorías para explicar este fenómeno. Por una parte, se argumentó que podían existir limitaciones metodológicas como el hecho de no incluir grupos control representativos de la población infantojuvenil, lo que posiblemente generaba una sobrevaloración de la psicopatología encontrada en los sujetos de alto riesgo sobre todo en cuanto a condiciones tan prevalentes en niños y adolescentes como el TDAH o los trastornos de conducta (DelBello y Geller, 2001). Por otra parte, se ha sugerido que el TDAH podría presentarse bien como una comorbilidad frecuente con el TB de inicio temprano o bien como un subtipo de TB pediátrico en cuanto a aquellos niños diagnosticados de TDAH que posteriormente desarrollarían TB (Chang, Steiner, Dienes, Adleman, y Ketter, 2003).

Sin embargo, en estudios longitudinales no se ha demostrado que el TDAH constituya un precursor clínico del TB, si bien se observa una presentación mixta de dificultades atencionales junto con síntomas de ansiedad y depresión como una fase temprana de la enfermedad (Duffy, 2012; Duffy, Grof, Kutcher, Robertson, y Alda, 2001). En estudios longitudinales que comparan a los hijos que tienen TDAH dentro de la muestra de hijos de padres con TB e hijos de controles, se ha observado que los primeros presentaban más psicopatología comórbida que los hijos de controles, si bien no había diferencias en la trayectoria del TDAH en ambos grupos, que tiende en general a mejorar a lo largo del tiempo (Kim et al., 2015). La teoría más aceptada actualmente es que las altas tasas encontradas a menudo de TDAH en los hijos de padres con TB representan más una carga aumentada de psicopatología en la familia que el hecho de que el TDAH pueda constituir un precursor de TB en estos niños (Duffy, 2012). Desde otro punto de vista, el TDAH se ha descrito dentro de un cuadro de alteraciones del neurodesarrollo que sí podrían constituir un antecedente en un sub-grupo de sujetos, particularmente aquellos con historia familiar de TB atípico o trastornos psicóticos (Duffy, 2012).

Los trastornos de conducta se han postulado como posibles precursores de TB en algunos niños (Carlson y Weintraub, 1993), si bien para algunos autores los trastornos de conducta serían un marcador de riesgo más específico para el espectro bipolar cuando se dan junto con ciertos factores temperamentales como las dificultades en la regulación emocional (Chang, Steiner, Dienes, et al., 2003).

En estudios longitudinales se ha descrito que los trastornos del espectro bipolar suelen iniciarse como episodios depresivos en la adolescencia (Duffy, Alda, Hajek, y Grof, 2009; Hillegers et al., 2005; Shaw, Egeland, Endicott, Allen, y Hostetter, 2005), siendo el diagnóstico de manía algo excepcional en estos niños hasta que no llegan a la adolescencia tardía o la vida adulta. En cuanto a los posibles predictores, los estudios parecen coincidir en señalar los episodios de hipomanía subsindrómica como el principal factor de riesgo de TB (Axelson et al., 2015), considerándose también los episodios de depresión mayor y los trastornos de conducta como posibles indicadores de riesgo (Axelson et al., 2015; Carlson y Weintraub, 1993). En cuanto a los trastornos de ansiedad, se ha visto que a menudo preceden al diagnóstico de TB en muestras de alto

riesgo, pudiendo considerarse una fase temprana del trastorno (Duffy et al., 2014, 2010).

En cuanto a la influencia de las características sociodemográficas y clínicas de los padres, se ha reportado un mayor riesgo en el desarrollo de psicopatología en los hijos en casos en que exista comorbilidad psiquiátrica o síntomas psicóticos en el padre diagnosticado de TB, la presencia de psicopatología en el progenitor no afecto, especialmente trastornos de ansiedad, y los problemas maritales (García-Amador et al., 2013; Goldstein et al., 2010; Lapalme et al., 1997). No se han encontrado diferencias en base al sexo del progenitor afecto (Lapalme et al., 1997). Por otra parte, se ha descrito que un mejor funcionamiento psicosocial en el progenitor no afecto podría funcionar como factor protector (García-Amador et al., 2013).

Otro aspecto a tener en cuenta son las diferencias geográficas en cuanto al reporte de casos de TB. Si bien se considera que la prevalencia del TB en niños y adolescentes es relativamente estable en todo el mundo, en torno a un 1,8%, incluyéndose el TB tipo I, tipo II y TB no especificado (Van Meter et al., 2011), los estudios estadounidenses reportan en general una mayor prevalencia de TB, incluidos los estudios de familias (Post et al., 2016). Se ha argumentado que una posible explicación es que en Europa se tiende a utilizar menos antidepresivos y estimulantes que en los EEUU, lo que puede dar lugar a menos casos de manía inducida farmacológicamente (Chang, Steiner, Dienes, et al., 2003), y por otro lado que puede existir una influencia cultural en cómo los niños, padres y profesionales interpretan la sintomatología (Mesman et al., 2016). En un reciente estudio transversal que compara dos de los grandes estudios de familias en EEUU y Europa, el *BIOS* y el *DBOS* respectivamente, se encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a diagnósticos categóricos no afectivos (66% en la muestra estadounidense frente a un 44% en la europea) y comorbilidad (80% frente a 34% respectivamente), si bien no se encuentran diferencias en cuanto a la prevalencia de trastornos afectivos incluyendo TB ni en cuanto a psicopatología dimensional (Mesman et al., 2016).

No se encuentran en la literatura datos de estudios de alto riesgo familiar para TB en España aparte de los aportados por nuestro grupo de investigación (Morón-Nozaleda et al., 2017).

Tabla 3. Estudios de psicopatología categorial en hijos de padres con trastorno bipolar

Estudio (referencias)	Aspectos metodológicos	Principales hallazgos
The Pittsburg Bipolar Offspring Study (BIOS) (Axelson et al., 2015; Birmaher et al., 2009; Birmaher et al., 2010; Goldstein et al., 2010)	Longitudinal (6,8 años en los estudios más recientes) Estudios en niños entre 6 – 18 años: 188 hTB y 251 hCC Estudios en niños entre 2 – 5 años: 121 hTB y 102 hCC	Mayor riesgo en hTB de: cualquier diagnóstico en Eje I, trastornos afectivos, trastorno del espectro bipolar, TDAH, trastornos de conducta y trastornos de ansiedad. En preescolares: Mayor riesgo en hTB de TDAH y cualquier trastorno de Eje I. Los niños con TDAH y trastorno de conducta mostraban sintomatología depresiva y maníaca subumbral más grave. 75% de los que desarrollarán TB muestran el primer episodio afectivo antes de los 12 años de edad (en general TB no especificado o trastornos depresivos). - Precusores diagnósticos: 1) Antecedentes diagnósticos de TB: episodios subclínicos de manía e hipomanía; 2) Indicadores de riesgo: episodios de depresión mayor y los trastornos de conducta.
The Dutch Bipolar Offspring Study (DBOS) (Hillegers et al., 2005; Mesman, Nolen, Reichart, Wals, y Hillegers, 2013; Wals et al., 2001)	Longitudinal (12 años de seguimiento en los últimos estudios) 140 hTB - 12 – 21 años de edad	A los 12 años de seguimiento (n=108), un 72% habían desarrollado cualquier trastorno de Eje I, un 54% un trastorno afectivo y un 13% un trastorno del espectro bipolar (3% en el caso de TB tipo I). En el 88% de los casos en aquellos que habían desarrollado un trastorno del espectro bipolar el primer episodio afectivo había sido depresivo. - Los trastornos afectivos encontrados tenían alta prevalencia de comorbilidad (67%) y se habían iniciado antes de los 25 años de edad.
The Flourish Canadian prospective offspring cohort study (Duffy, 2009; Duffy et al., 2014, 2010)	Longitudinal (17 años de seguimiento en los últimos estudios) 229 hTB y 86 hCC 7 – 25 años de edad - Distingue entre aquellos padres con TB clásico con buena respuesta a litio (n=96) y los no respondedores (n=133)	Mayor riesgo en hTB de: TB, trastorno depresivo mayor, trastornos de ansiedad, del sueño y de abuso de sustancias. Los trastornos psicóticos se encontraron únicamente en los hijos de padres con TB no respondedores a litio. - La ansiedad infantil predice un riesgo aumentado de sufrir un trastorno afectivo mayor, formulando un modelo de estadios que iría desde psicopatología no específica hacia patología depresiva y finalmente episodios maniacos o psicóticos francos (ver Tabla 2).
Prospective Children and Adolescent Research Evaluation (CARE) study (Egeland et al., 2012; Shaw et al., 2005)	Longitudinal (16 años de seguimiento) - 115 hTB (15 familias) y 106 hijos de controles sanos (12 familias), el 75% menores de 14 años en el momento del reclutamiento	A lo largo del seguimiento, 8 niños son diagnosticados de TB dentro de los hijos de padres con TB y un niño en los hijos de controles, con significación estadística. - El inicio del cuadro fue en un rango de edad de los 13 a los 29 años, sin encontrarse datos de síntomas subclínicos de manía, TDAH o trastornos de conducta en el estadio prepuberal (ver Tabla 4)

<p>Multicéntrico: Indiana, Michigan, Baltimore y St. Louis (Nurnberger Jr. et al., 2011)</p>	<p>- Transversal - 141 hTB y 91 hCC - 12-21 años de edad</p>	<p>- Encuentran como hallazgo principal que el diagnóstico de ansiedad o de trastornos externalizantes durante la infancia predice el desarrollo de un trastorno afectivo durante la adolescencia en hijos de padres con TB.</p>
<p>Stanford University Bipolar Disorders Clinic (Chang et al., 2000)</p>	<p>Transversal 60 hTB - 6-18 años de edad</p>	<p>- Concluyen que la presentación del TB en niños y adolescentes podría ser más larvada que en adultos, y dado que encuentran en su muestra que más del 80% de los hijos con diagnóstico de TB tienen también un diagnóstico de TDAH, sugieren que pudiera existir un subgrupo de pacientes en los que el TDAH fuera un precursor diagnóstico del TB y que esto podría ser una trayectoria más frecuente en el sexo masculino.</p>
<p>University of Cincinnati/ Cincinnati Children's Hospital Medical Center (Singh et al., 2007)</p>	<p>- Transversal - 37 hTB y 29 hijos de controles sanos - 8 – 17 años de edad</p>	<p>- El 78% de los hTB presentaron algún diagnóstico de Eje I, representando el diagnóstico de TB un 16%, significativamente más alto que los hijos de controles. - Se encontraron también tasas mayores de cualquier trastorno afectivo, trastornos de conducta y síntomas subclínicos.</p>
<p>Harvard Bipolar Research Program (HBRP) (Henin et al., 2005; Hirshfeld-Becker et al., 2006)</p>	<p>- Transversal - 34 hTB, 179 hijos de padres con trastorno depresivo mayor o de pánico, 95 hCC</p>	<p>- Los hTB mostraron tasas más altas de trastornos externalizantes (sobre todo TDAH) y de ansiedad. Los hTB mostraron también una tasa mayor de TB que los hCC 8,8% vs 1,7%). - Los hTB mostraron también un peor funcionamiento psicosocial. - Los cuadros depresivos y conductuales tenían con frecuencia su inicio en la infancia mientras que el TB y abuso de sustancias debutaban generalmente en la adolescencia. Los trastornos de ansiedad eran prevalentes en ambos grupos de edad en la muestra de hTB.</p>
<p>University Hospital of Geneva y Lausanne (Vandeleur et al., 2012)</p>	<p>- Transversal - 139 hTB, 127 hijos de padres con trastorno depresivo mayor y 127 hCC - 6 – 18 años de edad</p>	<p>- Mayores tasas de trastornos afectivos y de ansiedad en hTB (34,5% y 42,5% respectivamente) e hijos de padres con depresión mayor (25,5% y 44,6%) que en hijos de controles (12,6% y 22,8%). - El trastorno depresivo recurrente era más frecuente en hTB que en hCC (7,9% vs 1,6%), lo que sugiere que la episodividad del TB se podría identificar desde la infancia y la adolescencia.</p>

Abreviaturas: hTB hijos de padres con trastorno bipolar; hCC hijos de controles comunitarios; TB trastorno bipolar; TDAH trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Nota: en los casos en los que hay varias publicaciones del mismo grupo de investigación se comentan los datos más recientes o novedosos.

4.2. ESTUDIOS DE PSICOPATOLOGÍA DIMENSIONAL EN HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR

Los enfoques actuales enfatizan la necesidad de utilizar instrumentos tanto categoriales como dimensionales en el campo de la psicopatología (Hudziak, Achenbach, Althoff, y Pine, 2007; Regier, 2007; Rutter, 2003; Rutter et al., 2006; van Os, 2013). Si bien los diagnósticos categóricos pueden ser útiles en cuanto a justificar decisiones terapéuticas o facilitar la comunicación entre los profesionales, en cierto modo ignoran las diferencias fenotípicas entre aquellos sujetos que cumplen o que no cumplen determinados criterios diagnósticos, siendo las medidas dimensionales más útiles para entender la confluencia entre factores biológicos y psicosociales (Helzer et al., 2006).

La inclusión de información dimensional tanto en el campo de la investigación como de la clínica podría ayudar además a ir más allá de la presencia o ausencia de un determinado diagnóstico, para también cuantificar en qué medida se están manifestando los síntomas (Rutter, 2003). Facilita por lo tanto el estudio de síntomas subsindrómicos en distintas etapas de desarrollo y la definición de constelaciones sintomáticas que sean sensibles a la edad y al sexo de los sujetos (Hudziak et al., 2007). Las medidas dimensionales ayudarían además a solventar el problema de la comorbilidad o el exceso de etiquetas diagnósticas, considerando que varios síntomas puedan manifestarse dentro de un mismo espectro o dominios psicopatológicos (Helzer et al., 2006; Rutter, 2011).

A pesar de la citada importancia de incluir medidas dimensionales en la evaluación de los sujetos, los estudios de familias que incluyen un componente dimensional presentan importantes limitaciones (ver Tabla 4).

Entre otros factores, la mayoría de los estudios son transversales, algunos con un tamaño muestral muy pequeño, y otros o bien no utilizan grupo control (Dienes, Chang, Blasey, Adleman, y Steiner, 2002; Reichart et al., 2004; Wals et al., 2001), o bien el grupo control no es representativo a nivel comunitario (Giles, DelBello, Stanford, y Strakowski, 2007).

Varios de estos estudios utilizan una única escala, en su mayoría la *Child Behavior Checklist* (CBCL) cumplimentada por los padres, como medida única para estudiar las dimensiones sintomáticas en hijos de pacientes con TB (Dienes et al., 2002; Diler et al., 2011; Giles et al., 2007). En general, estos estudios muestran en los hijos de padres con TB como elementos más diferenciadores con los hijos de controles, incluso en ausencia de un TB diagnosticable, una mayor frecuencia de síntomas de ansiedad/ depresión, inestabilidad del ánimo, agresividad/ irritabilidad, y de forma menos consistente, déficit de atención. En un meta-análisis basado en esta escala se ha determinado que los niños y adolescentes diagnosticados de TB presentan en general mayores puntuaciones en las escalas de ansiedad/ depresión, déficit de atención y agresividad (Mick, Biederman, Pandina, y Faraone, 2003), y específicamente la escala de ansiedad/ depresión es la que con más frecuencia permite identificar aquellos niños con síntomas subclínicos de depresión (Uchida et al., 2016).

A nivel longitudinal, resulta interesante un estudio prospectivo en población Amish en el que se reporta que en preescolares los síntomas más frecuentes en hijos de padres con TB son la tendencia al llanto, hipervigilancia, ansiedad/ preocupación y síntomas somáticos, mientras que en escolares destaca el ánimo bajo, cambios en los niveles de energía, disminución en la necesidad de sueño y actitud temerosa, lo que además a esta edad ya aparentaba tener un curso episódico. Describe un patrón a lo largo del desarrollo desde síntomas fundamentalmente internalizantes en los más pequeños hacia síntomas externalizantes conforme alcanzan la pubertad¹ (Egeland et al., 2012).

Un reciente estudio de determinantes dimensionales prospectivos en hijos de pacientes con TB consigue en parte superar las limitaciones de estudios previos, utilizando muestras representativas y varias escalas de evaluación cumplimentadas por padres e hijos. Concluye que síntomas basales de ansiedad/ depresión y labilidad emocional podrían ser los principales predictores del desarrollo de TB en la muestra de

¹ Los trastornos internalizantes de la conducta en niños y adolescentes se refieren a las manifestaciones de comportamientos de inhibición, inquietud, evitación, timidez, etc., mientras que los trastornos externalizantes incluyen problemas relacionados con agresividad, impulsividad, desobediencia, hiperactividad y conductas delictivas (Achenbach, 1983).

alto riesgo, junto con la aparición de síntomas maníacos subclínicos de forma más proximal al inicio de un TB diagnosticable. Estos marcadores de riesgo podrían suponer un incremento de riesgo del 2 al 49% de padecer un TB en los hijos (Hafeman et al., 2016).

A la luz de estos resultados, todos los estudios coinciden en la importancia de utilizar instrumentos dimensionales para la evaluación de hijos de alto riesgo tanto a nivel clínico como de investigación, sobre todo en lo que se refiere a síntomas de ansiedad/ depresión y síntomas maníacos. Sin embargo, una limitación común a todos los estudios es la falta de medidas dimensionales cumplimentadas por observación clínica directa, además de que en ninguno de ellos se tiene en cuenta de forma específica la evaluación de síntomas del espectro psicótico a pesar de las convergencias encontradas entre hijos de padres con TB y esquizofrenia, tal como se ha comentado previamente.

En este sentido, una revisión relativamente reciente evalúa los estudios publicados desde 1975 en cuanto a alteraciones del juicio de realidad como un constructo desde la psicopatología del desarrollo en torno a síntomas psicóticos, alteraciones cognitivas, conductuales y trastornos del pensamiento en hijos de padres con TB, teniendo en cuenta un espectro de riesgo amplio entre la esquizofrenia y el TB. Los principales hallazgos de este estudio son que si bien se encuentran pocas diferencias desde un punto de vista categórico en cuanto a juicio de realidad entre los hijos de padres con TB e hijos de controles, sí que se encuentran diferencias desde un punto de vista dimensional, que sugiere que las alteraciones en el juicio de realidad a lo largo del desarrollo podrían servir como un marcador de riesgo de deterioro psicológico marcado. No obstante, en esta revisión se incluyen en su mayoría los estudios anteriormente citados evaluando el constructo de ‘juicio de realidad alterado’ en base a la subescala de ‘problemas del pensamiento’ de la CBCL, compuesta por pocos ítems con posible componente psicótico y que da un mayor peso a los problemas de pensamiento de corte obsesivo – compulsivo, sin que se haya encontrado en ningún estudio una evaluación más amplia de la sintomatología de espectro psicótico (Narayan, Allen, Cullen, y Klimes-Dougan, 2013).

Por otro lado, sólo en uno de los estudios previos se ha tenido en cuenta el estadio de desarrollo a la hora de evaluar los síntomas (Egeland et al., 2012), y en ninguno se muestran las diferencias en base al sexo de los sujetos.

En resumen, es prioritario que los estudios de hijos de padres con TB incluyan instrumentos de medida tanto dimensionales como categoriales, utilizando varias fuentes de información y una evaluación sensible a la etapa del desarrollo y al sexo de los sujetos, además de considerar la psicopatología dentro de un fenotipo amplio de síntomas subsindrómicos afectivos y psicóticos. En este estudio se explora de forma exhaustiva la psicopatología dimensional en una muestra de hijos de padres con TB en comparación con una muestra de hijos de controles comunitarios, utilizando múltiples escalas cumplimentadas tanto por observación clínica directa como por los padres, abarcando medidas específicas de la dimensión depresiva, maniaca y psicótica así como una medida de psicopatología general en niños y adolescentes.

Tabla 4. Estudios de psicopatología dimensional en hijos de padres con trastorno bipolar

Estudio (referencia)	Aspectos metodológicos	Principales hallazgos
<i>University of Cincinnati/ Cincinnati Children's Hospital Medical Center (Giles et al., 2007)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Transversal - hTB entre 10 – 18 años de edad (31 sin diagnóstico de TB y 28 con diagnóstico de TB) y 44 hijos sanos de controles sanos - Escala utilizada: <i>CBCL</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Aquellos hTB con un diagnóstico de TB en el momento de la evaluación puntuaban de forma clínicamente significativa sobre todo en las subescalas de déficit de atención, comportamiento delictivo y agresividad y se distinguían de forma significativa en todas las subescalas con los hijos de controles sanos. - Por otro lado, los hTB sin psicopatología puntuaban más alto que los hijos de controles sanos en ansiedad/ depresión, déficit de atención, agresividad y retracción y no se diferenciaban de los hTB con TB en ansiedad/ depresión y quejas somáticas.
<i>Stanford University Bipolar Disorders Clinic (Dienes et al., 2002)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Transversal - 58 hTB de 6 – 18 años de edad: 16 con diagnóstico de TB, 15 TDAH, ansiedad/ depresión, 18 ningún trastorno - Escala utilizada: <i>CBCL</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Si bien los hTB con psicopatología tenían peores resultados en todas las subescalas de la <i>CBCL</i> en comparación con los hTB sin psicopatología, la escala no permitía distinguir entre aquellos diagnosticados con TB y con TDAH. - Los hTB con un diagnóstico de TB sí puntuaron más alto en cuanto a ansiedad/ depresión, agresividad y retracción que aquellos diagnosticados de TDAH.
<i>The Pittsburg Bipolar Offspring Study (BIOS) (Farchione et al., 2007)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Transversal - 300 hTB y 169 hCC entre 6 – 18 años de edad - <i>Children's Hostility Inventory (CHI)</i>, cumplimentado por padres y niños 	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor irritabilidad en hTB tanto por el reporte de los hijos como de los padres. - Tendencia de mayor hostilidad en hTB según el reporte de los padres.
<i>The Pittsburg Bipolar Offspring Study (BIOS) (Diler et al., 2011)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Transversal - hTB entre 6 – 18 años (190 sanos y 35 con trastornos espectro bipolar) y 235 hCC - Escala utilizada: <i>CBCL</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Los hTB presentan una mayor carga de psicopatología dimensional que los hCC incluso antes de haber desarrollado una patología del espectro bipolar, salvo en el caso de la subescala de déficit de atención, en que no se encuentran diferencias entre los hTB sin patología del espectro bipolar y los hCC. - En base a estos resultados, se sugiere que si bien el déficit de atención podría no constituir un marcador temprano de desarrollo de TB, los síntomas tempranos de ansiedad, depresión, y posiblemente inestabilidad del ánimo y agresividad sí podrían serlo.
<i>Prospective Children and Adolescent Research Evaluation (CARE) study (Egeland et al., 2012)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Longitudinal (16 años de seguimiento) - 115 hTB (15 familias) y 106 hijos de controles sanos (12 	<ul style="list-style-type: none"> - Como principal marcador temprano de vulnerabilidad encontraron una mayor sensibilidad como rasgo caracterial.

	<p>familias), el 75% menores de 14 años en el momento del reclutamiento</p> <p>- Escala utilizada: <i>The CARE Interview instrument</i></p>	<p>- Los síntomas más frecuentemente encontrados en preescolares (edades 1 – 6) fueron la tendencia al llanto, hipervigilancia, ansiedad/ preocupación y síntomas somáticos. En escolares (edades 7 – 12) destaca el ánimo bajo, cambios en los niveles de energía, disminución en la necesidad de sueño y actitud temerosa, lo que además a esta edad ya aparentaba tener un curso episódico.</p> <p>- Describe un patrón a lo largo del desarrollo desde síntomas fundamentalmente internalizantes en los más pequeños hacia síntomas externalizantes conforme alcanzan la pubertad.</p>
<p><i>The Pittsburg Bipolar Offspring Study (BIOS) (Maoz et al., 2014)</i></p>	<p>- Transversal</p> <p>- 122 hTB y 102 hCC en edad preescolar (media 3,3 años)</p> <p>- Escalas utilizadas: <i>CBCL, Early Childhood Inventory (ECI), Emotionality Activity Sociability survey (EAS), Teacher's Report Form (TRF)</i> disponible para 51 niños</p>	<p>- Independientemente de los diagnósticos categoriales se encuentra en los hTB una mayor carga de agresividad, disregulación emocional, alteraciones del sueño y quejas somáticas en comparación con hCC.</p> <p>- Los reportes de padres y profesores correlacionaron de forma significativa en todas las subescalas.</p>
<p><i>The Dutch Bipolar Offspring Study (DBOS) (Reichart et al., 2004; Wals et al., 2001)</i></p>	<p>- Transversal</p> <p>- 132 hTB entre 13 y 23 años</p> <p>- Escalas utilizadas: <i>CBCL, Teacher's Report Form (TRF), Youth Self Report (YSR)</i></p>	<p>- En general, se encuentran pocas diferencias en cuanto a carga de psicopatología comparado con datos normativos.</p> <p>- Mayor carga de síntomas de ansiedad/ depresión en los hTB según el reporte de los padres.</p>
<p><i>The Pittsburg Bipolar Offspring Study (BIOS) (Hafeman et al., 2016)</i></p>	<p>- Longitudinal (seguimiento a 8 años)</p> <p>- 359 hTB y 220 hCC entre 6 y 18 años</p> <p>- Escalas utilizadas: varias escalas auto-aplicadas para padres e hijos (<i>Mood and Feelings Questionnaire, Screen for Child Anxiety Related Disorders, CBCL, Children's Affective Lability Scale, Children's Affective Dysregulation Scale, Disruptive Behavior Disorders Rating Scale, Children's Hostility Inventory, Internalizing Mood and Feelings Questionnaire, Screen for Child Anxiety Related Disorders, Depression Rating Scale</i>)</p>	<p>- Principales predictores del desarrollo de TB en hTB: Síntomas basales de ansiedad/ depresión y labilidad emocional, junto con la aparición de síntomas maniacos subclínicos de forma más proximal al inicio de un TB diagnosticable.</p> <p>- Estos marcadores de riesgo podrían suponer un incremento de riesgo del 2 al 49% de padecer un TB en los hijos.</p>

Abreviaturas: hTB hijos de padres con trastorno bipolar; hCC hijos de controles comunitarios; TB trastorno bipolar; TDAH trastorno por déficit de atención e hiperactividad; CBCL Child Behavior Checklist.

Nota: Se han incluido varios estudios del mismo grupo de investigación cuando se ha considerado que aportaban puntos de vista diferentes.

4.3. PSICOPATOLOGÍA SUBUMBRALE EN ESTUDIOS DE HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR

En estrecha relación con la necesidad de utilizar instrumentos dimensionales, cabe mencionar un interés reciente por estudiar aquellos cuadros clínicos que, sin llegar a cumplir con los suficientes criterios para establecer un diagnóstico definitivo en base a las clasificaciones actuales, sí que conllevan un deterioro funcional y de calidad de vida en los sujetos, los cuales eventualmente necesitarán ser atendidos por los servicios de salud mental (Rutter, 2011).

Definimos los trastornos subumbrales o subsindrómicos como aquellos que, por alguna razón, no cumplen todos los criterios diagnósticos de un trastorno específico considerado como ‘umbral’ en un momento dado. La duda está en si estos trastornos subumbrales constituyen en sí mismos un problema de salud pública, si representan una forma de cuadros clínicos ‘menores’, o si se trata de artefactos metodológicos a consecuencia de definiciones imprecisas de lo que se considera ‘umbral’ en las actuales clasificaciones diagnósticas. A nivel epidemiológico, se ha demostrado que los trastornos subumbrales son frecuentes a todas las edades y de 2 a 4 veces más prevalentes que el diagnóstico de trastornos umbrales (Helmchen y Linden, 2000). En un importante número de ocasiones, los trastornos subumbrales parecen ser un antecedente diagnóstico de cuadros umbrales como el trastorno depresivo mayor (Akiskal, Judd, Gillin, y Lemmi, 1997; Angst y Merikangas, 1997), mostrando además una importante comorbilidad con otros trastornos umbrales y subumbrales (Lecrubier y Ustün, 1998). Se ha demostrado que tienen un impacto especialmente negativo sobre el curso de trastornos comórbidos en cuanto a duración, cronicidad, incapacidad funcional, calidad de vida e incluso suicidio (Helmchen y Linden, 2000; Lecrubier y Ustün, 1998).

Ante la importancia clínica de los trastornos subumbrales y la ausencia de categorías diagnósticas que los incluyan, con frecuencia se han incluido dentro del paraguas de los trastornos ‘no especificados’, si bien lo que vemos en la clínica sobre todo en los niños más pequeños es un conjunto de síntomas que efectivamente están afectando al normal desarrollo y adaptación socio-académica del niño sin que sea a menudo posible asignar

un diagnóstico específico.

En línea con lo argumentado al hablar de la identificación de pródromos en TB (punto 2.1 de la introducción), partimos de que los trastornos mentales en general, y el TB en particular, se manifiestan como un *continuum* tanto a nivel longitudinal como fenomenológico que a menudo incluye psicopatología subumbral dentro de lo que podríamos denominar un '*fenotipo amplio*'. Además, la investigación demuestra que los síntomas tempranos, a menudo inespecíficos, de distintos trastornos podrían compartir las mismas bases genéticas y ambientales, indicando por lo tanto un grado de continuidad etiológica además de psicométrica o predictiva (van Os, 2013). Una de las tendencias en este sentido es la de caracterizar a las poblaciones de 'alto-riesgo' para desarrollar psicopatología, bien en base a una vulnerabilidad familiar o por la expresión de determinados síntomas. Esto ha sido ampliamente estudiado en el campo de la esquizofrenia (McGorry, Killackey, y Yung, 2008) y más recientemente también en el TB (Van Meter, Burke, Youngstrom, et al., 2016).

Hay que tener en cuenta por tanto que las expresiones tempranas de psicopatología a menudo no son trastorno-específicas sino más bien un conjunto de síntomas inespecíficos que se diferenciarán a lo largo del tiempo en trastornos diagnosticables (van Os, 2013). Por ejemplo, síntomas como la anhedonia podrían ser precursores de un trastorno psicótico (Dominguez et al., 2010), al igual que se han identificado síntomas psicóticos en la transición entre la manía subclínica y el TB (Kaymaz et al., 2007).

Manifestaciones subumbrales de TB se han estudiado en muestras poblacionales, clínicas, y en menor medida en muestras de alto riesgo genético. En adultos, estudios poblacionales han observado que la prevalencia de trastornos depresivos e hipomaniacos subumbrales era de 17,2% y 1,2% respectivamente, con unos valores predictivos de conversión a un trastorno afectivo umbral entre el 14,3% y el 50%. El valor predictivo era mayor en el caso de los síndromes hipomaniacos, no sólo para conversión a TB sino también a un trastorno depresivo mayor, con lo que parece un indicador más claro de vulnerabilidad (Regeer et al., 2006). En la misma línea, un estudio longitudinal en pacientes adultos diagnosticados de trastorno depresivo mayor encuentra que la presencia de síntomas de hipomanía (especialmente disminución de la

necesidad de sueño, aumento de la energía y aumento de la actividad intencionada) se asociaban frecuentemente con la transición a un TB (Fiedorowicz et al., 2011). En estudios epidemiológicos de adolescentes se ha encontrado una frecuencia de TB subumbral entre el 1,2 y 13,3%, a pesar de que los criterios para considerar la patología subumbral varían mucho entre unos y otros estudios, bien por duración de los episodios o por la sintomatología presentada (Axelson, Birmaher, Strober, et al., 2011). En cuanto a los trastornos depresivos subumbrales, se ha visto que conducen a un deterioro psicosocial comparable a los trastornos depresivos francos además de ser predictores de depresión en el futuro (Lewinsohn, Rohde, y Seeley, 1998). En el seguimiento prospectivo a 10 años de una muestra de 3021 adolescentes y adultos jóvenes, se ha observado que los síntomas subumbrales de manía o hipomanía son relativamente frecuentes en los adolescentes, en torno al 25%, si bien será un patrón de persistencia en la sintomatología lo que predecirá la transición a un trastorno afectivo umbral de forma dosis – dependiente (Tijssen et al., 2010). En esta muestra, se ha identificado un fenotipo de peor pronóstico cuando se asocian comorbilidades a los cuadros subumbrales de manía o hipomanía y especialmente en sexo masculino (Tijssen et al., 2010). Un reciente estudio poblacional explora la prevalencia y características de síntomas de manía en niños entre 6 y 12 años, encontrando que la dimensión de ‘falta de autocontrol’, y en menor medida la ‘grandiosidad’, era la que más se asociaba con una mayor morbilidad, historia familiar y disfunción psicosocial (Pan et al., 2014).

Fergus et al. (2003) examinan de manera retrospectiva una muestra comunitaria de 78 niños y adolescentes diagnosticados de TB, 38 con otro diagnóstico diferente a TB y 82 sin diagnóstico, y encuentran que según el reporte de los padres los síntomas subumbrales de irritabilidad y falta de autocontrol son los que más discriminan un diagnóstico futuro de TB. Correll et al. (2014) estudian una muestra clínica de pacientes entre 7 y 21 años de edad diagnosticados de TB tipo I, concluyendo que los pródromos del primer episodio maniaco tenían un comienzo gradual en el 88,5% de la muestra y se componía de síntomas subumbrales de tipo tanto hipomaniaco como depresivo. Se observó además que en aquellos pacientes que tenían familiares de primer grado diagnosticados de TB, eran más frecuentes los síntomas conductuales de tipo oposicionista. En un estudio prospectivo de 140 niños y adolescentes entre 7 y 17 años

de edad con un diagnóstico inicial de TB no especificado, se observó que el 45% de los sujetos cumplirían criterios de un TB tipo I o II en un seguimiento a 5 años, siendo la historia familiar de TB el único factor predictivo (Axelson, Birmaher, Strober, et al., 2011).

Los estudios de familias coinciden en que existen síntomas atenuados o subumbrales previos al desarrollo del TB y que estos síntomas son identificables entre 1,8 y 7,3 años antes del inicio del trastorno y hasta 10 años antes en el caso de niños y adolescentes (Egeland et al., 2012; Leverich et al., 2007; Merikangas et al., 2011; Mesman et al., 2013; Skjelstad et al., 2010; Youngstrom et al., 2008). Sin embargo, son pocos los estudios que incluyen de forma sistemática el estudio de psicopatología subumbral. Reichart et al. (2005) utilizan el *Inventario General de Conductas (GBI)* y encuentran que aquellos hijos de padres con TB con una mayor carga de trastornos depresivos subumbrales tendrían más probabilidades de desarrollar un trastorno depresivo a los 4 años de seguimiento. Birmaher et al. (2009), en base a los criterios del TB no especificado, reportan que los hijos de padres con TB tienen un riesgo 13 veces mayor de cumplir criterios para un TB no especificado que los hijos de controles comunitarios. En estudios más recientes de este mismo grupo se ha señalado que los síntomas subumbrales de manía serían el principal factor de riesgo para el desarrollo de episodios francos de manía o hipomanía en los hijos de padres con TB (Axelson et al., 2015; Hafeman et al., 2016). Otros grupos han tenido en cuenta la psicopatología subumbral en base a los diagnósticos subumbrales de la K-SADS (Singh et al., 2007).

Respecto a la comorbilidad con síntomas psicóticos, se ha demostrado que la presencia de sintomatología psicótica subumbral está fuertemente asociada con los síntomas depresivos y maniacos subumbrales de forma dosis-dependiente, es decir, que a mayor expresión sintomática en ambas dimensiones mayor riesgo de transición a un síndrome psicótico o afectivo (van Rossum, Dominguez, Lieb, Wittchen, y van Os, 2011), lo que además ha demostrado tener un impacto negativo sobre el curso y pronóstico de cuadros depresivos y maniacos (Wigman et al., 2012).

En un estudio poblacional de 2524 adolescentes y jóvenes adultos (14 – 24 años) se observó que la mayoría de las experiencias psicóticas se daban en un contexto de

disregulación afectiva (síntomas hipomaniacos y depresivos), lo que permite argumentar que las correlaciones genéticas subyacentes a los trastornos psicóticos afectivos y no afectivos se pueden expresar como dimensiones correlacionadas en población general (van Rossum et al., 2011). En la misma línea, Wigman et al. (2012) encuentran que en población general en torno al 27% de los sujetos entre 14 y 24 años que presentaron síntomas de ansiedad o depresión también presentaban uno o más síntomas psicóticos, comparado con el 14% que no sufrían sintomatología ansioso depresiva, y esto estaba asociado entre otros factores a los antecedentes familiares de enfermedad mental grave. En adultos, se ha demostrado que la coexistencia de rasgos psicóticos y síntomas subclínicos de manía tendría un impacto negativo en el funcionamiento psicosocial y podría ser predictivo de un diagnóstico futuro de TB (Kaymaz et al., 2007). Además de la correspondencia fenomenológica, se ha sugerido que la continuidad entre fenotipos clínicos y subclínicos podría estar asociada con la transición a lo largo del tiempo entre ambos fenotipos o la agregación familiar, compartiendo déficits cognitivos y motores así como riesgo genético (Kaymaz et al., 2007).

En definitiva, encontramos que, a pesar de que existen datos de la aparición de trastornos subumbrales en niños y adolescentes hasta 10 años antes del diagnóstico de TB, y de la importancia de caracterizar esta sintomatología de cara a identificar un posible pródromo de TB, son escasos los estudios con población de alto riesgo que han explorado la psicopatología subumbral de forma detallada, no encontrándose además en ninguno de estos estudios una medida específica para la identificación de síntomas psicóticos. Dada la significación tanto clínica como epidemiológica de la psicopatología subumbral, sobre todo en niños y adolescentes, en este estudio se ha decidido incluir los trastornos subumbrales de forma transversal, evaluando de forma específica los síntomas depresivos, maniacos y, como aspecto novedoso de este estudio, los síntomas psicóticos.

4.4. DIFERENCIAS EN BASE AL ESTADIO DE DESARROLLO

La psicopatología del desarrollo se ha definido como el estudio del origen de una conducta alterada y su curso a lo largo de la infancia, adolescencia y vida adulta. Ofrece información que refleja en parte la evolución y transformaciones del individuo a lo largo del tiempo y por otro lado la historia natural de la enfermedad (Rutter et al., 2006). En base a la neurobiología del desarrollo, la literatura muestra que las conexiones, anatomía y fisiología del cerebro humano cambian enormemente a lo largo del desarrollo y también según el sexo y la variabilidad genética (Hudziak et al., 2007). Si bien el método ideal para estudiar las continuidades y discontinuidades de la psicopatología a lo largo del tiempo serían los estudios prospectivos y longitudinales, los estudios transversales también ofrecen la posibilidad de estudiar las diferencias encontradas en base a la edad o al estadio de desarrollo de los sujetos incluidos en los mismos (Kashani, Orvascel, Rosenberg, y Reid, 1989).

En el trabajo con niños y adolescentes, es fundamental para el clínico conocer el desarrollo cognitivo, afectivo y conductual que sería normal en base a la edad del niño para saber si estamos delante de un síntoma o de una manifestación adecuada desde el punto de vista del desarrollo (Carlson y Meyer, 2006b). A menudo al estudiar la literatura encontramos fenotipos de presentación diferentes entre la infancia y la adolescencia, siendo en esta última etapa cuando los síntomas empiezan a parecerse a los que encontraremos en vida adulta, si bien con sus propias peculiaridades.

La adolescencia se caracteriza por ser un periodo de desarrollo acelerado y supone el punto de partida de un periodo de alto riesgo para el desarrollo de trastornos afectivos que serán recurrentes en edad adulta (Paus, Keshavan, y Giedd, 2008). El hecho de que los trastornos psiquiátricos se inicien con mayor frecuencia en este periodo se ha relacionado con alteraciones o exageraciones de los procesos normales de maduración a esta edad, en los que convergen factores psicosociales (relaciones interpersonales, aprendizaje, aumento de las respuestas emocionales a estímulos sociales...) y biológicos (cambios en hormonas y receptores hormonales, cambios morfológico-anatómicos, rápidas alteraciones en los sistemas de motivación y recompensa...) (Paus et al., 2008).

Existen varios estudios, generalmente basados en muestras clínicas de niños y adolescentes, que han explorado las diferencias en la manifestación sintomática del TB en base a la edad de presentación. Carlson (1983) definió que en niños entre 15 meses y 8 años el síntoma afectivo más frecuente en niños con diagnóstico de TB era la irritabilidad, mientras que entre los 9 y los 12 años ya podían reconocerse síntomas de grandiosidad y euforia, de forma alternativa con síntomas depresivos clásicos. Geller et al. (1994) encuentran que los niños menores de 13 años presentaban un patrón de ciclación rápida en el 100% de los casos, comparado con un 71% en adolescentes, y que en general la principal polaridad en los niños era la depresiva. En una muestra de 136 niños y adolescentes con diagnóstico de TB se observó que en aquellos casos de inicio durante la infancia (antes de los 12 años), el TB tipo I se asociaba con más frecuencia a un curso predominantemente continuo, mientras que los adolescentes mostraban con más frecuencia un curso episódico (Masi et al., 2006). Un estudio realizado en una muestra española encuentra que aquellos sujetos con un inicio de los síntomas antes de la pubertad (seleccionados como aquellos menores de 13 años) presentaban un mayor retraso en el diagnóstico y una mayor frecuencia de síntomas previos tales como irritabilidad o alteraciones conductuales. Sin embargo, aquellos diagnosticados después de los 13 años presentaban con más frecuencia síntomas de rango psicótico (Lázaro et al., 2007). En cuanto a la sintomatología depresiva, en una muestra de niños y adolescentes hospitalizados, se encontró que los síntomas de anhedonia, hipersomnia y dificultad para concentrarse era más frecuentes en adolescentes que en niños más pequeños (Sørensen, Nissen, Mors, y Thomsen, 2005). Estos estudios son también consistentes en reportar en etapas prepuberales una mayor comorbilidad del TB especialmente con TDAH (Geller et al., 2000; Lázaro et al., 2007; Masi et al., 2006) y trastorno oposicionista desafiante, especialmente en el sexo masculino (Geller et al., 2000; Masi et al., 2006).

Como se ha comentado previamente en cuanto a la clasificación del TB en niños y adolescentes (apartado 1.2), estos hallazgos son motivo de controversia en cuanto al solapamiento de síntomas entre TDAH, trastorno oposicionista desafiante y manía, sobre todo en los niños, y en cuanto los criterios de duración para el diagnóstico de TB tipo I en base al DSM, que a menudo no se cumplen (Hauser y Correll, 2013a). Algunos

autores han tratado de solventar este problema mediante la definición de criterios para el TB no especificado (Birmaher et al., 2006), estableciendo unos criterios en cuanto al patrón episódico que facilitarían su diagnóstico en niños y adolescentes y por otro lado lo diferenciaría del trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo del DSM-5, caracterizado principalmente por rasgos de irritabilidad crónica con explosiones de rabia (Axelson, Birmaher, Findling, et al., 2011; Towbin et al., 2013). En todo caso, el hecho de que el TDAH suele identificarse antes que los síntomas afectivos en niños y adolescentes que serán diagnosticados de TB hace que posiblemente debamos estar especialmente atentos a los síntomas de TDAH en poblaciones de alto riesgo (Tillman et al., 2003).

A nivel fenomenológico se han descrito también claras diferencias desde una perspectiva del desarrollo. En cuanto a los síntomas depresivos por ejemplo, el hecho de que la ansiedad en la infancia a menudo preceda los síntomas depresivos, que debutarán con más frecuencia en la adolescencia, se ha entendido como distintas expresiones de un mismo trastorno que serían dependientes de la edad (Costello et al., 2002; Rutter et al., 2006). Por otra parte, la dificultad de los niños de expresar y describir sus síntomas afectivos, junto con una aumentada irritabilidad y otros síntomas depresivos (como la falta de sueño), podrían justificar de algún modo una baja tolerancia a la frustración, rabietas y conductas oposicionistas, lo que podría conllevar en ocasiones un diagnóstico erróneo de trastorno oposicionista desafiante. En adolescentes, si bien se ha descrito una expresión sintomatológica más parecida a la encontrada en adultos, también podemos encontrar conductas oposicionistas, desmotivación a nivel académico o una tendencia a buscar iguales que estén atravesando los mismos problemas (Birmaher, 2013). En comparación con los adultos, los adolescentes muestran más síntomas de culpa y desesperanza y menos alteraciones del apetito e ideas de suicidio (Lewinsohn et al., 1998).

La delimitación de los síntomas de manía también da lugar a muchas dificultades cuando se trata de su evaluación en niños y adolescentes. La euforia o la grandiosidad por ejemplo pueden ser adecuadas al nivel del desarrollo del niño en algunas situaciones, o su expresión puede estar mediada por ejemplo por comorbilidades como el TDAH, que pueden hacer que el niño sobrevalore su popularidad y habilidades, si

bien más que grandiosidad en sí misma debería ser entendido desde las dificultades del niño para evaluar el entorno que le rodea y regular sus emociones (Carlson y Meyer, 2006b). En un reciente meta-análisis se ha descrito que el aumento de energía seguido por la irritabilidad eran los principales síntomas de manía en la infancia (Van Meter, Burke, Youngstrom, et al., 2016). Estos resultados son consistentes con una revisión sistemática de los síntomas más prevalentes de manía a lo largo de la vida, que concluye que la irritabilidad es el principal síntoma en los niños, mientras que en adolescentes sería el aumento de la actividad y la presión del habla en adultos (Ryles, Meyer, Adan-Manes, MacMillan, y Scott, 2017).

En cuanto a los síntomas psicóticos, se estima que hasta el 40% de los niños y adolescentes con TB pueden experimentar síntomas psicóticos bien durante un episodio de manía o depresivo, si bien en los niños son más frecuentes las alucinaciones y las ideas delirantes según nos vamos acercando a la edad adulta (Youngstrom et al., 2008). Tal como se señaló al hablar de la presentación clínica del trastorno (apartado 1.3), siempre habremos de tener precaución al evaluar los síntomas psicóticos en niños y adolescentes, ya que podríamos encontrarnos desde un cuadro benigno autolimitado, síntomas asociados a un cuadro de ansiedad o bien psicosis afectivas o no afectivas de inicio temprano (Carlson y Meyer, 2006b; Sala et al., 2009).

Son pocos los estudios de familias que han prestado atención a la distribución de los síntomas y trastornos antes y después de alcanzar la pubertad (Lapalme et al., 1997). Estudios prospectivos longitudinales sí han tratado de dilucidar los posibles precursores sintomáticos y fases tempranas de la enfermedad (Duffy, 2014; Egeland et al., 2012; Hafeman et al., 2016; Hillegers et al., 2005), tal como se ha comentado previamente al hablar de la historia natural del trastorno (ver Tabla 2), si bien son escasas las referencias a la edad de inicio de los síntomas. Durante la infancia, se han encontrado con más frecuencia síntomas inespecíficos tales como la ansiedad o las alteraciones del sueño (Duffy et al., 2015a; Shaw et al., 2005), diferenciándose entre la presentación en preescolares y escolares en cuanto a una mayor expresión de síntomas de labilidad y preocupación en los primeros con aparición de ánimo bajo, ansiedad y alteraciones del sueño en la edad escolar (Diler et al., 2011; Egeland et al., 2012; Maoz et al., 2014). Por otro lado, se ha replicado de forma consistente que el TB en poblaciones de alto riesgo

genético típicamente se inicia con un episodio depresivo en la adolescencia, que será la polaridad predominante hasta la edad adulta (Duffy y Carlson, 2013).

En definitiva, se ha propuesto que las diferencias de expresión sintomática durante la infancia y adolescencia en muestras de alto riesgo puede explicarse tanto por una carga global de vulnerabilidad, que puede dar lugar a diversos fenotipos a lo largo del desarrollo en base a la interacción con influencias ambientales en periodos críticos, como por el hecho de que un mismo trastorno pueda manifestarse de forma diferente en base al nivel de desarrollo cognitivo, afectivo y conductual (Costello et al., 2002). Una perspectiva desde la psicopatología del desarrollo resulta por tanto fundamental para poder entender las manifestaciones tempranas del trastorno así como poder identificar periodos críticos de intervención.

4.5. DIFERENCIAS EN BASE AL SEXO

Como ya se ha comentado, el estudio de las diferencias en la expresión de la psicopatología en base al sexo es fundamental a la hora de entender la psicopatología en niños y adolescentes (Hudziak et al., 2007).

Mientras que históricamente no se reportaban diferencias en prevalencia base al sexo en el TB, los estudios más recientes sí aportan datos en este sentido. Las mujeres parecen ser diagnosticadas en torno a 3,2 años después que los hombres (AEN/ UAH, 2012) y aunque se acepta que el TB afecta por igual a hombres y mujeres, las mujeres son diagnosticadas con más frecuencia de un TB tipo II (Nivoli et al., 2011). Es destacable también el hecho de que las mujeres parecen recibir distintos tratamientos que los hombres independientemente de su gravedad, subtipo o deterioro funcional, con un mayor uso de tratamientos farmacológicos, psicoterapia y terapia electroconvulsiva en mujeres que en hombres (Karanti et al., 2015).

En los hombres, los síntomas maníacos podrían presentarse a edades más tempranas y a menudo asociados a conductas delictivas durante la infancia, mientras que las mujeres presentarían una polaridad predominantemente depresiva habiéndose descrito una mayor irritabilidad en las fases previas a un episodio afectivo recurrente (Van Meter, Burke, Youngstrom, et al., 2016). No se han encontrado diferencias significativas en la gravedad de los cuadros depresivos entre hombres y mujeres en los casos de depresión unipolar, pero sí una mayor gravedad en cuanto a la depresión en mujeres en el contexto de un TB (Parker, Fletcher, Paterson, Anderson, y Hong, 2014). En cuanto a los síntomas maniformes, se ha encontrado una mayor prevalencia a lo largo de la vida en los hombres (Azorin et al., 2014), si bien es más frecuente la hospitalización de mujeres por este motivo (Hendrick, Altshuler, Gitlin, Delrahim, y Hammen, 2000). En una muestra reciente de 1225 pacientes con TB, el sexo femenino se ha asociado a una mayor severidad de los episodios afectivos y un mayor riesgo de ciclación rápida (Erol et al., 2015). También se ha encontrado en mujeres una mayor tasa de conductas suicidas, lo que se relaciona con una mayor tendencia a la recaída y mayor duración de los cuadros depresivos (Oquendo et al., 2013). En cuanto a la comorbilidad, se ha encontrado en los hombres con mayor frecuencia una asociación de

los síntomas depresivos con el abuso de alcohol, trastornos en el control de impulsos, trastornos cardiovasculares y cáncer, mientras que en mujeres es más frecuente la asociación con trastornos de ansiedad, de alimentación y endocrino-metabólicos (Azorin et al., 2014).

En lo que respecta al TB de inicio en la infancia y adolescencia, los estudios coinciden en que son más las coincidencias que las diferencias en la presentación en base al sexo (Biederman et al., 2004; Geller et al., 2000; Wozniak et al., 2013). En un estudio de 65 niñas y 174 niños entre 6 y 17 años diagnosticados de TB tipo I (Wozniak et al., 2013), se encontró que las niñas tenían un mayor número de episodios depresivos, aparición más tardía y menor duración de los síntomas maniformes y una mayor comorbilidad con trastorno de pánico. Sin embargo, se vio también que, para la misma gravedad, los niños recibían más apoyo académico y suponían un mayor coste económico que las niñas, lo que podría deberse a una distinta manifestación de los síntomas en uno y otro sexo a nivel escolar o a un trato diferencial a niños y niñas en cuanto a sus logros académicos.

En niños en edad prepuberal, una revisión sistemática de estudios comunitarios señala que a esta edad las tasas de depresión unipolar son más altas en los niños (1,3%) que en las niñas (0,8%), si bien en cualquier caso las tasas encontradas de depresión mayor fueron muy bajas (0,61%) y en su mayoría comórbidas, sin encontrarse ningún caso de manía (Douglas y Scott, 2014). Por otro lado existen datos que parecen indicar que en el caso de las niñas el inicio de los síntomas depresivos antes de la pubertad podría conllevar una peor trayectoria que en el caso de los niños, que presentan un pronóstico similar en cuanto al inicio pre- o postpuberal de la depresión (Holtzman et al., 2016). Resulta interesante que algunos estudios han sugerido que los padres, cuando son ellos los que cumplimentan un cuestionario sobre sus hijos, tienden a reportar con mayor frecuencia los síntomas depresivos de los hijos que de las hijas, y también los propios niños menores de 12 años reportarían con más frecuencia los síntomas depresivos que las niñas (Costello et al., 1996).

A partir de la pubertad, las tasas de depresión aumentan considerablemente en las niñas, encontrándose pocas diferencias en los patrones de manía/ hipomanía en uno y

otro sexo (Carlson y Meyer, 2006b; Duffy et al., 2011; Van Meter, Burke, Kowatch, Findling, y Youngstrom, 2016). Estudios epidemiológicos han establecido que las diferencias en cuanto a la incidencia de la depresión en base al sexo tendrían lugar a partir de un estadio III de Tanner (aproximadamente 13 años) (Angold y Costello, 2006). A partir de esta edad, y especialmente entre los 15 y los 18 años, las tasas de depresión en niñas doblan a las encontradas en los niños, diferencia que se mantendrá durante los 35-40 años siguientes (Frank y Young, 2000). Estas diferencias son importantes no sólo a nivel de prevalencia sino también de gravedad de los episodios depresivos, más graves en las chicas adolescentes y con mayores tasas de recurrencia (Essau, Lewinsohn, Seeley, y Sasagawa, 2010).

Se han propuesto varios modelos para explicar el aumento de prevalencia de cuadros depresivos en las mujeres en la adolescencia. Nolen Hoeksema et al. (1994) consideran una serie de factores etiológicos, como son: la personalidad (rasgos de dependencia, rumiación y atribución), factores biológicos (cambios hormonales en la pubertad) y la insatisfacción corporal junto con factores sociales como los roles de género y el abuso sexual. Una mayor vulnerabilidad estaría presente en las niñas con respecto a los niños desde la infancia, si bien no es hasta la adolescencia, momento en que aumentan los estresores sociales y biológicos, cuando las diferencias se manifiestan. Otro de los modelos basado en la diátesis vulnerabilidad - estrés (Hankin y Abramson, 2001), propone que existirían factores distales, como la vulnerabilidad genética o los eventos traumáticos tempranos, que interactuarían con factores proximales, como los factores cognitivos (mayor tendencia a la rumiación y rechazo de la propia imagen) y el afecto negativo, para el desarrollo de la depresión durante la adolescencia en las mujeres. En contraposición a este modelo, Cyranowski et al. (2000) enfatizan el efecto de los cambios hormonales sobre un aumento de la demanda en su rol social, lo que conllevaría una mayor tendencia a desarrollar cuadros depresivos. Por último, el modelo *ABC* para la depresión (Hyde, Mezulis, y Abramson, 2008), trata de integrar las diferencias individuales con una multiplicidad de trayectorias para el desarrollo de depresión, teniendo en cuenta factores de vulnerabilidad biológica (genética, hormonal), afectiva (temperamento), cognitiva (estilo cognitivo negativo) y eventos biográficos

negativos, tanto tempranos como propios de la adolescencia (abuso sexual infantil, violación o eventos interpersonales entre otros).

A nivel fenomenológico, se ha descrito que las adolescentes deprimidas presentan con mayor frecuencia sentimientos de culpa, insatisfacción con la imagen corporal, decepción con una misma, sentimientos de fracaso, problemas de concentración, ánimo depresivo, problemas en el trabajo, alteraciones del sueño, fatiga y preocupaciones somáticas. En los adolescentes deprimidos se encuentra sin embargo una mayor irritabilidad, astenia, ánimo bajo matutino y anhedonia (Bennett, Ambrosini, Kudes, Metz, y Rabinovich, 2005; Lewinsohn et al., 1998).

A pesar de los resultados que apuntan que la prevalencia y características del trastorno de inicio en la infancia puede ser diferente según se trate del sexo femenino o masculino, son escasos los estudios que detallan las diferencias encontradas en base al sexo en muestras de alto riesgo genético (Chang et al., 2000; Decina et al., 1983; Grigoriu-Serbănescu et al., n.d.; Lapalme et al., 1997; LaRoche et al., 1985; Waters y Marchenko-Bouer, 1980). Los resultados encontrados además no son concluyentes. Mientras algunos estudios señalan que existe una mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos en las hijas que en los hijos, al contrario de lo que sucede en los hijos de controles sanos (Grigoriu-Serbănescu et al., n.d.; Waters y Marchenko-Bouer, 1980), otros estudios señalan a los hijos como aquellos con mayores tasas de psicopatología, especialmente TDAH y TB (Chang et al., 2000; Decina et al., 1983). Esto en parte podría deberse a la edad de los hijos de la muestra, en su mayoría postpuberales en aquellos estudios que muestran un riesgo aumentado en las hijas (Lapalme et al., 1997). Otro estudio también ha observado un peor funcionamiento interpersonal, con mayor agresividad y menos conductas conciliadoras, en hijos de padres con TB entre 15 y 25 años de edad en relación con las hijas, diferencias que no se observaron en el grupo control (Linnen, Rot, Ellenbogen, y Young, 2009).

Es de crucial importancia por tanto en base a la literatura previa que los estudios en niños y adolescentes de alto riesgo tengan en cuenta tanto el sexo como la edad de inicio de los síntomas, lo que podría tener implicaciones tanto en la evaluación clínica como en la adopción de medidas preventivas y de tratamiento temprano.

4.6. ESTUDIOS DE FUNCIONAMIENTO PSICOSOCIAL EN HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR

Además del estudio de la psicopatología, tanto categorial como dimensional, que pueda afectar a los hijos de padres con TB, es importante ver hasta qué punto esta carga de psicopatología puede acarrear problemas en el campo del funcionamiento psicosocial.

Se ha demostrado que los hijos de padres con trastornos depresivos presentan una serie de dificultades psicosociales en comparación con los hijos de controles que se manifestarían en distintos dominios como el ajuste académico, social y de funcionamiento intrafamiliar (Beardslee, Versage, y Gladstone, 1998; Weissman, Warner, Wickramaratne, Moreau, y Olfson, 1997). Este aumento de riesgo de un funcionamiento disfuncional se ha relacionado con factores ambientales como las dificultades parentales, gravedad de la enfermedad de los padres (Beardslee et al., 1998), baja cohesión familiar y alta conflictividad, lo que también se ha descrito en hijos de padres con TB (Chang, Blasey, Ketter, y Steiner, 2001; Du Rocher Schudlich, Youngstrom, Calabrese, y Findling, 2008).

Sin embargo, y a pesar de haberse demostrado un peor ajuste en adolescentes diagnosticados con TB (Goldstein et al., 2009; Rucklidge, 2006), los resultados en cuanto a funcionamiento psicosocial en muestras de alto riesgo genético son inconsistentes. Algunos estudios no han encontrado diferencias en varios aspectos del funcionamiento psicosocial entre hijos de padres con TB e hijos de controles (Linnen et al., 2009; Petti et al., 2004; Reichart et al., 2007), mientras que otros estudios reportan un funcionamiento global más pobre (Henin et al., 2005; Licona-Martínez et al., 2014; Ostiguy et al., 2009; Singh et al., 2007). También se ha señalado que los niños y adolescentes incluso con sintomatología subclínica presentarían un deterioro en el funcionamiento psicosocial comparable con aquellos que tienen un TB diagnosticable en el momento de la evaluación, lo que pone de relieve nuevamente la necesidad de utilizar instrumentos dimensionales que permitan medir el *continuum* entre normalidad y patología (Lewinsohn, Klein, Durbin, Seeley, y Rohde, 2003).

Una dificultad conceptual a la hora de evaluar el deterioro funcional, por ejemplo con escalas como la C-GAS, que es de las más ampliamente utilizadas, es el hecho de que la presencia de sintomatología es muy difícil de separar de las dificultades funcionales en un determinado momento (Rutter, 2011). En este sentido, un estudio relativamente reciente demuestra que si bien los hijos de padres con TB presentan un deterioro a varios niveles, estas diferencias dejan de ser significativas cuando se ajustan los resultados en base a la psicopatología del niño (Bella et al., 2011).

En cuanto a estudios de funcionamiento premórbido, los resultados no son concluyentes, habiendo estudios en adolescentes con TB que señalan un deterioro previo al debut de la enfermedad, si bien menor que en pacientes con esquizofrenia (Cannon et al., 1997), mientras que otros señalan un funcionamiento premórbido de bueno a excelente (Kutcher, Robertson, y Bird, 1998), lo que podría estar hablando de fenotipos diferentes.

Concretamente en cuanto al funcionamiento interpersonal, se ha postulado que los hijos de padres con TB muestran más dificultades emocionales y conductuales desde una temprana edad, lo que incluye más hostilidad, patrones desadaptativos de agresividad en su relación con iguales, dificultades de empatía y problemas conductuales (Zahn-Waxler, Chapman, y Cummings, 1984). Se ha observado también que estas dificultades se mantienen a lo largo de la infancia y en la adolescencia (Ellenbogen, Hodgins, Walker, Couture, y Adam, 2006). En un estudio que evalúa mediante observación directa durante 14 días una muestra de 26 hijos de padres con TB y 24 hijos de controles de entre 15 – 25 años de edad, no se observan diferencias significativas en el comportamiento social en ambientes ecológicos entre la muestra de alto riesgo y la muestra control. Sin embargo, encuentran diferencias en base al sexo en cuanto a que los chicos de la muestra de alto riesgo mostraban unas conductas más agresivas e interacciones menos conciliadoras, mientras que no se encuentran estas diferencias entre chicos y chicas en el grupo control (Linnen et al., 2009).

Lo que parece en general desprenderse de la literatura previa es que el deterioro psicosocial podría ser anterior al debut del diagnóstico de TB y ser progresivo a lo largo del tiempo (Del Rey-Mejías et al., 2015), encontrándose a menudo un funcionamiento

adecuado en la infancia mientras que en la adolescencia temprana se manifiestan las primeras dificultades (Duffy et al., 2014; Radke-Yarrow, Nottelmann, Martinez, Fox, y Belmont, 1992). Por otra parte, además de los estresantes ambientales, existirán factores individuales que modularían el impacto sobre el funcionamiento psicosocial, tales como una baja autoestima o dificultades de autorregulación (Rucklidge, 2006).

5. TEMPERAMENTO

5.1. TEMPERAMENTO Y PSICOPATOLOGÍA DEL DESARROLLO

5.1.1. Definición y principales modelos conceptuales:

El temperamento se ha definido clásicamente como el conjunto de rasgos conductuales y afectivos biológicamente determinados que están desde las fases más tempranas del desarrollo (Goldsmith et al., 1987) y que son moderadamente estables a lo largo del tiempo (Canals, Hernández-Martínez, y Fernández-Ballart, 2011; Windle y Lerner, 1986). Las corrientes más recientes coinciden sin embargo en que los rasgos temperamentales son disposiciones tempranas básicas resultado de complejas interacciones de factores biológicos, genéticos y ambientales a lo largo del tiempo (Shiner et al., 2012).

Desde mediados del siglo XX se han llevado a cabo importantes estudios longitudinales y prospectivos en base al constructo de temperamento en los niños y su relación con el desarrollo posterior de psicopatología (Shiner et al., 2012). Chess y Thomas (1977), a partir del *New York Longitudinal Study*, señalan que diferencias individuales en el temperamento de los niños, entendido como un estilo de conducta independiente de la motivación, se asociarían con un mejor o peor funcionamiento psicosocial. De este modo, niños con rasgos temperamentales como la irregularidad en los hábitos de sueño y comida, afecto negativo, inflexibilidad, dificultad para adaptarse a situaciones nuevas y ánimo irritable – lo que constituiría el ‘temperamento difícil’ – podrían manifestar más problemas emocionales y conductuales que aquellos con un ‘temperamento fácil’, caracterizado por un afecto positivo, alta regularidad en su hábitos diarios y con una intensidad moderada. Habría un tercer tipo con adecuada regularidad pero baja intensidad y dificultad en situaciones nuevas, que sería el ‘temperamento de calentamiento lento’. En línea con este estudio, el *Dunedin Study* concluye que el temperamento observado a los tres años de edad permite predecir la psicopatología y la calidad de las relaciones interpersonales y adaptación socio-laboral en el adulto joven (Caspi, 2000).

Las dimensiones aportadas por el modelo de Chess y Thomas fueron el punto de partida para el desarrollo de la escala *DOTS – Dimensions and Temperament Survey*, utilizada en este estudio así como ampliamente en el campo de la clínica y la investigación (Lerner, Palermo, Spiro, y Nesselroade, 1982).

Otro modelo ampliamente aceptado es el de Rothbart (1989), que se centra en la interacción entre la reactividad biológica y emocional con procesos atencionales que podrían regular la respuesta inicial, identificando tres factores de orden mayor: autorregulación, reactividad y afecto negativo. Según este modelo, el temperamento podría tener una continuidad homotípica o heterotípica a lo largo de la vida, según exista una estabilidad de las características del temperamento a lo largo del tiempo o bien exista una continuidad entre atributos fenotípicamente diferentes y genotípicamente relacionados respectivamente. De esta forma, por ejemplo, un temperamento difícil podría expresarse como dificultades sociales en la infancia pero como manifestaciones de rabia en vida adulta (continuidad heterotípica) (Canals et al., 2011). En línea con esta teoría, los estudios de Eisenberg et al. (1995) mostraron la relevancia de la emocionalidad y la autorregulación para el adecuado desarrollo psicosocial del niño. En estos estudios, los niños que presentaron puntuaciones más altas en cuanto a timidez y focalización de la atención presentaron menores niveles de impulsividad y agresividad, con un mejor autocontrol. Partiendo de estos resultados definen el comportamiento prosocial del niño como aquel caracterizado por una baja intensidad emocional negativa, baja reactividad fisiológica, mecanismos de afrontamiento constructivos y buen control atencional, sobre todo en cuanto al sexo masculino.

Mencionar también otros modelos que han sido fundamentales en la comprensión de la influencia de los rasgos temperamentales sobre la psicopatología. Buss y Plomin (1984) argumentaron la existencia de tres rasgos principales del temperamento: emotividad, actividad y sociabilidad, que aparecen desde la infancia y muestran una gran heredabilidad, aunque su forma de expresión final dependerá de la interacción con el ambiente. De forma general, la emotividad se relacionaría con cuadros depresivos, la actividad con problemas atencionales y la sociabilidad con la delincuencia. En contraposición a los modelos que consideran la emocionalidad como

una dimensión única, Goldsmith y Campos (1987) consideran que la expresión y regulación de las emociones primarias (miedo, tristeza, etc.) serían los mejores predictores del funcionamiento socioemocional, clínico y adaptativo. Por otra parte, en el modelo psicobiológico de Cloninger (1993), el temperamento se entendería como una predisposición emocional que incluiría 4 dimensiones: búsqueda de novedades, evitación del daño, dependencia de la recompensa y persistencia, y lo diferenciaría del carácter, moderado por procesos cognitivos y menos estable a lo largo del tiempo, con tres dimensiones principales: cooperación, auto-dirección y transcendencia.

De relevancia dentro del estudio del TB, y al que volveremos más adelante, es la definición de los rasgos temperamentales en torno al concepto de ‘desinhibición conductual’, definido como una tendencia a la búsqueda de novedades, desinhibición del discurso y escasa evitación de situaciones nuevas. Concluyen que la ‘desinhibición conductual’ a edades tempranas podría ser un precursor temperamental de TDAH y trastornos de conducta, mientras que rasgos de inhibición conllevarían un mayor riesgo de desarrollar trastornos de ansiedad durante la infancia (Hirshfeld-Becker et al., 2003).

5.1.2. Procesos subyacentes de vulnerabilidad o resiliencia:

Tal como se entiende actualmente, es importante tener en cuenta que las diferencias individuales en el temperamento no deben entenderse realmente como invariables a lo largo del tiempo sino que más bien el temperamento constituiría una serie de características individuales predisponentes que tienen el potencial de cambiar cualitativa o cuantitativamente a lo largo del desarrollo del niño y que se pueden manifestar de forma diferente según el contexto en el que el individuo esté creciendo. De este modo, algunos rasgos temperamentales como la impulsividad, la inhibición o la emocionalidad negativa podrían suponer factores de riesgo mientras que la flexibilidad, sociabilidad o la orientación hacia la tarea podrían aumentar la resiliencia del niño (Wachs, 2006), entendido como la habilidad de afrontar satisfactoriamente adversidades sustanciales (Rutter, 1985).

Es este sentido, se han descrito fundamentalmente cinco modelos (dos de covarianza y tres de interacción) por los que un determinado estilo temperamental podría llevar a una situación de vulnerabilidad o resiliencia (Wachs, 2006): 1) *covarianza reactiva*:

tratamiento diferencial que se le hace a un niño según sus rasgos temperamentales (por ejemplo, si el niño tiene un temperamento fácil que haga más fácil la parentalidad o viceversa); 2) *covarianza activa*: proceso por el que los niños seleccionan aquellos ambientes que son compatibles con sus características temperamentales (con lo que un niño puede exponerse o no a determinados ambientes de riesgo); 3) *modelo de bondad de ajuste de Chess y Thomas (1977)*: un desarrollo positivo tiene lugar cuando las características temperamentales del niño son congruentes con los estilos de interacción, valores y objetivos de los cuidadores del niño, como los padres o los profesores; 4) *modelo de reactividad diferencial*: se refiere al proceso por el cual los niños son más o menos reactivos a determinados estímulos ambientales, de forma que los niños vulnerables podrían ser muy reactivos a los estresores del ambiente pero poco reactivos a los apoyos; y 5) *modelo del afrontamiento diferencial*: las diferencias temperamentales predispondrían al niño a utilizar diferentes mecanismos de afrontamiento para manejar el estrés (por ejemplo, los niños más inhibidos tenderían a utilizar estrategias evitativas como expresar emociones negativas o buscar la proximidad de los adultos). Los modelos de covarianza reactiva y afrontamiento diferencial son los que han tenido resultados más consistentes en investigación.

Puede ser interesante tener estos modelos de covarianza e interacción presentes sobre todo cuando estudiamos el temperamento de niños en familias donde al menos uno de los progenitores está enfermo.

5.1.3. Modelos en la interrelación de temperamento y psicopatología:

Se ha sugerido que aspectos fisiológicos del temperamento podrían mediar la heredabilidad de los trastornos psicopatológicos, y que algunas dimensiones del temperamento parecen constituir factores de riesgo de desarrollo aumentando la probabilidad de psicopatología y reduciendo el ajuste académico y social a lo largo de la vida (Nigg, 2006; Smith y Prior, 1995). Actualmente se han aceptado cuatro modelos fundamentales en cuanto a la interrelación entre temperamento y psicopatología (Caspi, Roberts, y Shiner, 2005): 1) *la perspectiva de espectro*, o continuidad, según la cual lo ‘normal’ y lo ‘anormal’ serían diferentes puntos dentro de un *continuum*, de forma que el temperamento sería una manifestación subclínica de psicopatología con

determinantes etiológicos compartidos; 2) el *modelo de vulnerabilidad – resiliencia*, por el que los rasgos temperamentales pueden suponer bien un factor de riesgo o de protección para el desarrollo de psicopatología en algunos contextos pero no en otros, que iría en línea con los estudios de la interacción GxA (Moffitt et al., 2005); 3) el *efecto patoplástico*, de forma que el temperamento podría alterar el curso del trastorno una vez se manifestara (de forma que por ejemplo la evolución de un cuadro depresivo podría ser mejor con una mejor capacidad de autorregulación); y 4) el *efecto de cicatriz*, como procesos patológicos que alterarían el temperamento o la personalidad.

Por el momento no existen datos concluyentes que defiendan un modelo por encima de los otros, sobre todo en lo relativo a los modelos de continuidad versus vulnerabilidad-resiliencia (Nigg, 2006), si bien se ha postulado que puede ser que distintos trastornos puedan explicarse mejor según un modelo u otro (por ejemplo, el TDAH en el de continuidad y la depresión/ ansiedad en el de vulnerabilidad-resiliencia) (Rettew y McKee, 2005).

5.2. TEMPERAMENTO Y TRASTORNO BIPOLAR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

El estudio de un temperamento de riesgo para el desarrollo de TB en la infancia y adolescencia suele pasar por la consideración de manifestaciones subclínicas tempranas de desregulación afectiva y conductual (Akiskal, 1996). Se ha considerado que los rasgos temperamentales podrían representar formas leves del trastorno dentro de un *continuum*, podrían coexistir e influenciar el curso de la enfermedad (moderador) o bien en casos de desviaciones extremas pueden actuar como precursores directos de la enfermedad (mediador), jugando por tanto un papel crítico en la manifestación del TB (Pavuluri, 2010).

Akiskal y Mallya (1987) propusieron el constructo de ‘hipertimia’ como una potencial predisposición temperamental para el TB, que se caracterizaría por rasgos de irritabilidad/ exuberancia, elevada confianza en uno mismo, impulsividad, discurso aumentado, extraversión, conductas invasivas y búsqueda de sensaciones. Se ha demostrado que pacientes adultos diagnosticados de un trastorno depresivo mayor con estos rasgos temperamentales tenían con más frecuencia una historia familiar de TB (Cassano, Akiskal, Perugi, Musetti, y Savino, 1992) así como que estos rasgos temperamentales podrían servir de precursores para el viraje a manía en pacientes deprimidos (Akiskal, 1996). Estudios en adultos han mostrado también una correlación entre rasgos temperamentales ciclotímicos a hipersensitivos con el riesgo de desarrollar TB tipo I (Engström, Brändström, Sigvardsson, Cloninger, y Nylander, 2004).

Los estudios de rasgos temperamentales en niños y adolescentes con trastorno bipolar son escasos. Se ha postulado estos niños podrían presentar de forma premórbida características de un temperamento difícil (Carlson, 1998), con una menor capacidad de adaptación a situaciones nuevas así como una respuesta emocional más intensa con menos estados de ánimo placenteros y una mayor irregularidad en los ritmos cronobiológicos, lo que coincidiría con las dimensiones temperamentales de adaptabilidad, intensidad emocional, calidad del ánimo y regularidad. En este sentido, el estudio de los rasgos temperamentales en TB puede ser particularmente complicado ya que combinaría rasgos asociados tanto con psicopatología internalizante como externalizante. De hecho, se ha argumentado que un temperamento difícil podría

considerarse un indicador global de riesgo para cualquier tipo de psicopatología (West, Schenkel, y Pavuluri, 2008).

Hirshfeld Becker et al. (2003) proponen que los niños con TB manifestarían de forma temprana rasgos de ‘desinhibición conductual’, entendida como la incapacidad de inhibir respuestas conductuales junto con una elevada búsqueda de novedades, que se relacionarían también con una alta reactividad emocional. Desde este constructo, encuentran que la ‘desinhibición conductual’ se asociaría tanto con un mayor riesgo de desarrollar trastornos externalizantes, especialmente TDAH, como del ánimo, estipulando que la ‘desinhibición conductual’ podría ser un marcador de riesgo en diversos trastornos que cursan con desregulación conductual o motivacional, así como que dificultades temperamentales mayores junto con un diagnóstico de TDAH podrían constituir un pródromo de TB (Hirshfeld-Becker et al., 2002). Partiendo de estos resultados, West et al. (2008) evalúan retrospectivamente una muestra de niños y adolescentes diagnosticados de TDAH, TB y controles sanos mostrando que un temperamento difícil era más prevalente durante la infancia en aquellos pacientes diagnosticados con TB que en los otros dos grupos. Por otra parte, las características de un temperamento difícil se asociaron con síntomas residuales de manía y depresión en aquellos individuos con refractariedad al tratamiento.

Las dificultades en la regulación emocional como rasgo temperamental y posible precursor de psicopatología es muy relevante en cuanto al estudio del TB, ya que de por sí éste se caracteriza por una incapacidad de manejar las emociones, con labilidad y alta reactividad ante experiencias emocionales. La regulación emocional se ha definido como ‘el proceso de iniciar, mantener, modular o cambiar la intensidad o duración de estados emocionales internos’ (Thompson, 1994). Existen datos que afirman que niños diagnosticados de TB manifiestan emociones en respuesta a un incentivo con mayor intensidad y durante más tiempo que los controles sanos (Luby, Tandon, y Belden, 2009). Estudios mediante observación directa en hijos de padres con TB también han reportado alteraciones emocionales desde edad preescolar (Zahn-Waxler et al., 1984).

Una posible fuente de controversia de estos estudios es que las dificultades de la regulación emocional se estudian como rasgos estables a lo largo del tiempo mientras

que en el TB esta desregulación es característicamente episódica. En este sentido, otros estudios han explorado cómo los rasgos temperamentales podrían ayudarnos también a entender la progresión desde un cuadro de depresión mayor hacia el TB, habiendo sido señalado el ‘temperamento ciclotímico’ como un predictor de la progresión en adolescentes diagnosticados de depresión mayor (Kochman et al., 2005). En este estudio, aquellos sujetos que presentaban un ‘temperamento ciclotímico’, caracterizado por irritabilidad, agresividad, rabietas, hipersensibilidad y labilidad emocional, muestran más tasas de conversión a trastornos del espectro bipolar que aquellos sin estos rasgos caracteriales (68.8% vs. 15.2%). Además, en los casos de ‘temperamento ciclotímico’ se encontró una mayor frecuencia y severidad en los episodios afectivos, ya fueran depresivos o maníacos, y presentaban también una mayor comorbilidad con trastornos de conducta (55.3% vs. 15.2%) y más frecuencia de ideación autolítica (80.9% vs. 36.4%).

La ‘evitación del daño’ por otra parte también se ha asociado con una mayor gravedad en cuanto a la presentación clínica y curso del TB de inicio temprano (Papolos, Mattis, Golshan, y Molay, 2009), lo que sería consistente con un reciente meta-análisis que sugiere que el ‘temperamento inhibido’ o la ‘evitación del daño’ es uno de los rasgos temperamentales más frecuentes en pacientes con trastornos afectivos mayores y sus hermanos no afectados (Zaninotto et al., 2016).

Por último, señalar que si bien el estudio del temperamento es de gran importancia para explorar posibles endofenotipos que sirvan como marcadores tempranos en el desarrollo del TB a lo largo de la vida, existen dificultades metodológicas importantes al estudiar los rasgos temperamentales, ya que estos a menudo pueden confundirse con la psicopatología ya establecida, lo que habrá de tenerse en cuenta al diseñar estudios con este fin (Chang, Blasey, Ketter, y Steiner, 2003).

5.3. ESTUDIOS DE TEMPERAMENTO EN HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR

La capacidad de identificar indicadores de riesgo tempranos en niños y adolescentes de alto riesgo genético podría clarificar las trayectorias de trastornos emergentes, delinear los mecanismos etiológicos, identificar factores moderadores y facilitar el desarrollo de intervenciones preventivas. Los rasgos temperamentales pueden representar las manifestaciones identificables más tempranas del sustrato genético en trastornos psiquiátricos familiares (Smoller y Finn, 2003), o también pueden representar precursores que incrementen el riesgo del niño a desarrollar trastornos psiquiátricos (Hirshfeld-Becker et al., 2003).

Los estudios más relevantes que evalúan el temperamento en hijos de padres con TB se recogen en la Tabla 5.

La mayoría de estudios muestran que los hijos de padres con TB, sobre todo aquellos que presentan psicopatología, presentan un patrón temperamental diferente en comparación con muestras control (Hirshfeld-Becker et al., 2003). Los hijos de padres con TB muestran una menor calidad del afecto o una marcada emocionalidad (Chang et al., 2003; Doucette, Horrocks, Grof, Keown-Stoneman, y Duffy, 2013; Duffy, Alda, Trinneer, et al., 2007; Kim et al., 2016; Simeonova et al., 2014a; Singh, DelBello, y Strakowski, 2008) así como una orientación hacia la tarea y flexibilidad disminuidas (Chang et al., 2003; Kim et al., 2016; Singh et al., 2008), mientras que los resultados en cuanto a otras dimensiones del temperamento como un aumento en la actividad general no son concluyentes (Chang et al., 2003; Singh et al., 2008).

En cuanto a los rasgos temperamentales que podrían ser predictivos de psicopatología, estudios longitudinales de hijos de padres con TB muestran que una emocionalidad elevada podría predecir el riesgo de desarrollo de trastornos afectivos, lo que se ha vinculado con el tiempo de exposición a la psicopatología de los padres (Doucette et al., 2013; Doucette et al., 2016). También los rasgos de emocionalidad y timidez podrían aumentar el riesgo de trastornos de ansiedad en esta población, lo que a

su vez aumenta el riesgo de trastornos afectivos una media de 8,5 años más tarde (Duffy et al., 2013).

Aunque de forma transversal, un estudio en niños de entre 0 – 2 años con madres diagnosticadas de TB, encuentra que los trastornos internalizantes correlacionan de forma positiva con la dimensión de ‘afectividad negativa’ y las escalas de ‘tristeza’, ‘frustración’ y ‘timidez’ y de forma negativa con la ‘sociabilidad’ y la ‘capacidad de quedarse tranquilo’; por otra parte, la presencia de psicopatología externalizante correlacionaba de forma negativa con la dimensión de ‘control sin esfuerzo’ (Simeonova et al., 2014a).

A nivel endofenotípico, un estudio reciente ha demostrado que el volumen del hipocampo se relaciona de forma inversa con rasgos de un temperamento inhibido en los hijos de padres con TB que ya habían desarrollado psicopatología (Kim et al., 2016).

Por lo tanto, en hijos de padres con trastorno mental grave, y en concreto en nuestro estudio hijos de padres con TB, las diferencias individuales en el temperamento pueden representar manifestaciones tempranas de vulnerabilidad genética, que podrían estar presentes desde muy temprana edad (Nigg, 2006; Wachs, 2006), facilitando la identificación de niños de alto riesgo de desarrollar psicopatología.

Tabla 5. Estudios de temperamento en hijos de padres con trastorno bipolar

Estudio (referencias)	Aspectos metodológicos	Principales hallazgos
Stanford University Bipolar Disorders Clinic (Chang et al., 2003)	<ul style="list-style-type: none"> - Transversal - 53 hTB entre 6 – 18 años de edad - Escala utilizada: <i>DOTS-R</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - En comparación con datos poblaciones, los hTB presentaron menores puntuaciones en ‘nivel de actividad general’ y mayores en cuanto a ‘acercamiento/retracción’ y ‘regularidad – sueño’. - Aquellos hTB que presentaban algún trastorno psiquiátrico menores puntuaciones en cuanto a ‘flexibilidad’, ‘calidad del ánimo’ y ‘orientación hacia la tarea’.
Harvard Bipolar Research Program (HBRP) (Hirshfeld-Becker et al., 2006)	<ul style="list-style-type: none"> - Transversal. - 34 hTB entre 2 – 6 años de edad (seleccionados de un estudio previo de 278 hijos de padres con trastorno de pánico y depresión) - Observación directa en base al concepto de ‘desinhibición conductual’ 	<ul style="list-style-type: none"> - Los hTB mostraron mayores tasas de ‘desinhibición conductual’ que los hijos de padres sin este trastorno. No había diferencias en cuanto a ‘inhibición conductual’ entre los grupos. - Postulan que la ‘desinhibición conductual’ podría ser una predisposición de riesgo para desarrollar desregulación emocional a lo largo de la vida en hTB.
The Flourish Canadian prospective offspring cohort study (Duffy, Alda, Trinneer, et al., 2007)	<ul style="list-style-type: none"> - Transversal - 221 hTB y 63 hCC entre 8 – 25 años de edad - Escalas utilizadas: <i>Early Adolescent Temperament Scale (EAS)</i>, <i>escalas diseñadas para eventos vitales y pérdidas tempranas</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - La ‘emocionalidad’ aparece como factor de riesgo del desarrollo de psicopatología y junto con la edad en el desarrollo de trastorno afectivo en particular. - La ‘emocionalidad’ correlacionó de forma positiva con los eventos vitales recientes.
University of Cincinnati/ Cincinnati Children’s Hospital Medical Center (Singh et al., 2008)	<ul style="list-style-type: none"> - Transversal - 31 hTB y 21 hijos de controles sanos entre 8 – 18 años de edad - Escala utilizada: <i>DOTS-R</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Los hTB presentaron puntuaciones mayores en cuanto a ‘nivel de actividad general’ y una tendencia de menores en ‘orientación a la tarea’. - Aquellos hTB que ya habían desarrollado un trastorno afectivo presentaron una tendencia a haber menores puntuaciones en ‘acercamiento/ retracción’, ‘flexibilidad/ rigidez’ y ‘orientación hacia la tarea’ comparado con los hTB sin psicopatología. - Aquellos hTB diagnosticados de TDAH presentaron una menor ‘orientación hacia la tarea’ que aquellos hTB sin TDAH.
The Flourish Canadian prospective offspring cohort study (Doucette et al., 2013)	<ul style="list-style-type: none"> - Longitudinal (hasta 16 años de seguimiento) - 221 hTB y 63 hCC entre 7 – 20 años de edad - Escalas utilizadas: <i>Early Adolescent Temperament Scale (EAS)</i>, <i>Inventory of Parent and Peer Attachment (IPPA)</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - No se encontraron diferencias significativas en las variables de apego. - Alta ‘emocionalidad’ como predictor del riesgo de psicopatología en hTB y particularmente trastornos del ánimo.

<p>Emory University (Simeonova et al., 2014b)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Transversal - 30 hijos de madres con TB, con edades entre los 5 y 25 meses de edad - Escalas utilizadas: <i>Early Childhood Behavior Questionnaire (ECBQ)</i>, <i>CBCL</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - La dimensiones de ‘afectividad negativa’ y las escalas de ‘tristeza’, ‘frustración’ y ‘timidez’ correlacionaron positivamente con la presencia de psicopatología internalizante, mientras que la ‘sociabilidad’ y la ‘capacidad de quedarse tranquilo’ correlacionaron de forma de forma negativa. - La dimensión de ‘control sin esfuerzo’ correlacionó negativamente con la presencia de psicopatología externalizante.
<p>Stanford University Panel of Medical Research in Human Subjects (Kim et al., 2016)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Transversal - 45 hTB (24 con psicopatología actual y 21 sin psicopatología) 24 hijos de controles sanos entre 8-17 años de edad - Escala utilizada: <i>DOTS-R</i> - Estudios de resonancia magnética para medir el volumen del hipocampo 	<ul style="list-style-type: none"> - En comparación con los hTB sin psicopatología, aquellos con psicopatología presentaron más rasgos de ‘temperamento inhibido’, menos ‘flexibilidad’, más ‘ánimo negativo’ y menor ‘regularidad en hábitos diarios’. - Entre el grupo de hTB con psicopatología un temperamento más inhibido se asoció de forma inversa con el volumen del hipocampo.

Abreviaturas: hTB hijos de padres con trastorno bipolar; hCC hijos de controles comunitarios; TB trastorno bipolar; TDAH trastorno por déficit de atención e hiperactividad; CBCL Child Behavior Checklist; DOTS-R Dimensions of Temperament Survey-Revised.

JUSTIFICACIÓN

Tal como se ha ido desgranando a lo largo de la introducción, vemos que existe un interés cada vez mayor en cuanto a la caracterización de las primeras fases del TB y la identificación de factores subclínicos tempranos que puedan guiar el diseño de estrategias preventivas y de intervención temprana en población infanto-juvenil. De momento no queda claro si la expresión durante la infancia de psicopatología no afectiva en personas que serán diagnosticadas de un TB se puede encuadrar como una manifestación prodrómica, como una condición comórbida o como la expresión de una carga general de vulnerabilidad. No obstante, cada vez parece más claro que el TB podría desarrollarse en base a una serie de estadios, desde una presentación no específica en la infancia, posiblemente compartida con la de otros trastornos psiquiátricos, hasta la aparición de los primeros cuadros afectivos, en su mayoría depresivos en la adolescencia y por último un TB diagnosticable ya en la adolescencia tardía y vida adulta.

Teniendo en cuenta que la historia familiar es el principal predictor para el desarrollo de un TB, los estudios de familias suponen una oportunidad única para explorar las manifestaciones clínicas más tempranas de la enfermedad. Estudios previos han demostrado que en hijos de padres con TB con respecto a los hijos de controles existe una mayor prevalencia durante la infancia y la adolescencia de trastornos psiquiátricos, especialmente trastornos afectivos (depresión y TB), de ansiedad y, de forma menos consistente, TDAH y trastornos de conducta. Además, dadas las coincidencias etiopatogénicas encontradas con otros trastornos mentales graves, especialmente la esquizofrenia, estos niños podrían tener un riesgo aumentado de desarrollar otro tipo de psicopatología distinta al TB.

Más allá de las categorías diagnósticas, los enfoques actuales enfatizan el estudio de los síndromes subumbrales, con un impacto similar en cuanto a funcionalidad y calidad de vida, así como la inclusión de instrumentos dimensionales para evaluar la psicopatología en muestras de alto riesgo genético. Un estudio dimensional podría encuadrar la sintomatología dentro de un *continuum* además de ser más sensible a la expresión sintomática en base al sexo y al estadio de desarrollo. Por otro lado, deberán considerarse diferentes fuentes de información junto con una observación

clínica cuidadosa que permita clarificar la expresión de síntomas en un contexto de desarrollo.

Los estudios dimensionales encontrados hasta la fecha coinciden en reportar una mayor carga de psicopatología en los hijos de padres con TB con respecto a los hijos de controles, sobre todo internalizante pero también externalizante¹, si bien es rara la utilización de escalas dimensionales evaluadas por un clínico así como la contextualización de los síntomas en base al estadio de desarrollo de los sujetos, no encontrándose tampoco en ningún estudio una diferenciación por sexos.

Es también una novedad de este estudio el uso de una escala dimensional especialmente diseñada para la evaluación clínica de síntomas psicóticos atenuados o premórbidos en hijos de padres con TB, lo cual se considera crucial teniendo en cuenta tanto la dimensión psicótica de los trastornos afectivos como la potencial trayectoria hacia el desarrollo de un trastorno psicótico en esta población.

Son escasos también los datos encontrados en cuanto al funcionamiento psicosocial y su relación con la psicopatología, siendo éste un aspecto básico teniendo en cuenta que el fin último de cualquier intervención clínica será mejorar la calidad de vida de los individuos y su adecuación al entorno.

Por otro lado, el estudio del temperamento, entendido como un conjunto de rasgos afectivos y conductuales biológicamente determinados y presentes desde las primeras fases del desarrollo, puede aportar un mayor conocimiento acerca de la historia natural del TB especialmente en el contexto de los estudios de familias. Se ha postulado que algunos rasgos temperamentales podrían actuar como factores de riesgo para el desarrollo de psicopatología y, en muestras de alto riesgo genético, podrían representar manifestaciones tempranas de una vulnerabilidad genética aumentada, lo que podría evaluarse desde muy temprana edad. En estudios de hijos de padres con TB, se ha identificado de forma consistente un temperamento caracterizado por una peor calidad del afecto, y en general una menor flexibilidad y

¹ En este estudio se agrupan bajo el epígrafe de trastornos internalizantes los trastornos afectivos y de ansiedad y como externalizantes el TDAH, trastornos de conducta y por abuso de sustancias (Kessler et al., 2011).

orientación hacia la tarea, asociándose también otros rasgos aunque de forma menos consistente entre los estudios.

En conclusión, este estudio pretende ofrecer un modelo integral de aproximación a la psicopatología, tanto categorial como dimensional, presentada en una muestra de hijos de padres con TB en comparación con una muestra control, contando con la evaluación de clínicos expertos así como con los reportes de hijos y padres. Se perfilarán las diferencias encontradas en base al sexo y al estadio de desarrollo, siempre partiendo de un fenotipo amplio que incluya la sintomatología subumbral y psicopatología a lo largo de la vida con el fin de que sea más sensible a la manifestación de factores psicopatológicos tempranos. Por otro lado, se estudiarán las dimensiones temperamentales como marcador endofenotípico y su papel como posible factor de riesgo en el desarrollo de psicopatología. De forma longitudinal a lo largo del estudio, se dará una especial importancia al funcionamiento psicosocial y su relación con la psicopatología y los rasgos temperamentales.

OBJETIVOS

1. Evaluar la prevalencia de trastornos psiquiátricos del Eje I según el DSM-IV en una muestra de hijos de padres con TB en comparación con una muestra de hijos de controles comunitarios, siempre partiendo de un fenotipo amplio que incluya los síntomas subumbrales y la psicopatología presentada a lo largo de la vida.
2. Describir y comparar los perfiles dimensionales en ambos grupos, tanto a nivel de psicopatología internalizante y externalizante como psicótica, a partir de la información aportada por padres e hijos así como por medio de la evaluación clínica directa.
3. Explorar las diferencias entre ambos grupos en cuanto a funcionamiento psicosocial y adaptación socio-académica.
4. Explorar las diferencias psicopatológicas y funcionales entre ambos grupos en base al estadio de desarrollo, así como entre los estadios pre- y postpuberal dentro de la muestra de hijos de padres con TB.
5. Explorar las diferencias psicopatológicas y funcionales entre ambos grupos en base al sexo, así como entre sexo femenino y masculino dentro de la muestra de hijos de padres con TB.
6. Estudiar las dimensiones temperamentales en la muestra de hijos de padres con TB e hijos de controles comunitarios así como el impacto de los rasgos temperamentales sobre la psicopatología presentada a lo largo de la vida en hijos de padres con TB y el nivel de adaptación socio-académica presentado en el momento de la evaluación.

HIPÓTESIS

1. Los hijos de padres con TB presentarán mayores tasas de trastornos psiquiátricos, incluyendo diagnósticos umbrales y subumbrales, a lo largo de la vida que los hijos de controles comunitarios, y más específicamente de trastornos afectivos y de ansiedad.
2. Encontraremos en los hijos de padres con TB una mayor carga de psicopatología en base a las escalas dimensionales que en los hijos de controles comunitarios, especialmente de tipo internalizante.
3. Los hijos de padres con TB presentarán un peor funcionamiento psicosocial y peor adaptación socio-académica que los hijos de controles comunitarios.
4. En el estadio prepuberal predominarán en los hijos de padres con TB los síntomas externalizantes, mientras que los cuadros afectivos, rasgos psicóticos y deterioro psicosocial se harán más prominentes en el estadio postpuberal.
5. Existirán características clínicas diferenciadoras entre hijos e hijas de padres con TB, con una mayor carga de psicopatología en los niños durante el estadio prepuberal y más psicopatología depresiva en las niñas en el estadio postpuberal. No se espera encontrar diferencias en cuanto a funcionamiento psicosocial y adaptación socio-académica de hijos e hijas.
6. En hijos de padres con TB, encontraremos rasgos temperamentales asociados a una peor calidad del afecto, menor orientación hacia la tarea y menor flexibilidad. Se espera que la calidad del afecto sea lo que más determine la presencia de psicopatología y deterioro a nivel socio-académico.

METODOLOGÍA

1. PARTICIPANTES

El estudio fue llevado a cabo simultáneamente en dos Departamentos de Psiquiatría del Niño y del Adolescente en España: el Hospital Gregorio Marañón de Madrid y el Hospital Clinic i Provincial de Barcelona. El periodo de reclutamiento fue entre enero de 2008 y septiembre de 2012.

1.1. FAMILIAS CON TRASTORNO BIPOLAR:

El reclutamiento de padres con TB se vio facilitado por la colaboración con los servicios de salud mental de adultos en ambos centros. Se solicitó a los psiquiatras de adultos que identificaran pacientes con TB que tuvieran hijos entre 6 y 17 años de edad, a los que explicaban el estudio y pedían permiso para ser contactados por los investigadores del estudio. Los *criterios de inclusión* para progenitores afectos eran cumplir criterios DSM-IV para TB y ser capaces de comprender y consentir los procedimientos del estudio.

1.1.1. Criterios de exclusión para padres con TB:

- Discapacidad intelectual.
- Psicosis o manía inducida por tóxicos como diagnóstico único.

1.1.2. Criterios de exclusión para hijos de padres con TB (hTB):

- Discapacidad intelectual.
- Traumatismo cráneo-encefálico con pérdida de conciencia.
- Enfermedades neurológicas graves.

Sesenta padres afectos con hijos en el rango de edad (6-17 años) fueron contactados inicialmente, de los cuales 5 de ellos rechazaron participar y 1 no acudió a la primera entrevista. La muestra final estaba compuesta por lo tanto por 54 familias con al menos un progenitor afecto de TB (72,2% TB-I y 27,8% TB-II), tratándose el 100% de familias con un único progenitor afecto de TB. Todos los pacientes seguían

tratamiento en régimen ambulatorio en el momento del reclutamiento. Fueron evaluados asimismo 43 (79,6%) de los progenitores no afectos.

La muestra de hTB estuvo compuesta por 90 hijos (edad media 12.5 años, rango de edad de 6 a 17 años, 44.4% niñas).

1.2. FAMILIAS CONTROL:

Las familias control fueron reclutadas por medio de anuncios en centros de salud de primaria y otras localizaciones en la comunidad del mismo área geográfica que los pacientes. Como *criterios de inclusión* únicamente tener hijos entre 6 – 17 años y ser capaz de entender y consentir los procedimientos del estudio.

1.2.1. Criterios de exclusión para los controles comunitarios:

- Discapacidad intelectual.
- Enfermedades neurológicas graves.
- Historia personal o familiar de primer grado de TB o esquizofrenia.

1.2.2. Criterios de exclusión para hijos de controles comunitarios (hCC): *Al igual que en los hijos de padres con TB, fueron:*

- Discapacidad intelectual.
- Traumatismo cráneo-encefálico con pérdida de conciencia.
- Enfermedades neurológicas graves.

Aquellos padres en las familias control que mostraran un especial interés en el estudio debido a una preocupación por el rendimiento académico del niño, o bien problemas emocionales o conductuales conocidos del niño fueron excluidos.

De las 85 familias control que contactaron con el equipo, 5 rechazaron su participación y 15 no cumplían los criterios de inclusión/ exclusión. Por lo tanto, 65 familias fueron finalmente incluidas en el estudio. Se evaluó a ambos progenitores salvo por 12 padres que no pudieron asistir a las evaluaciones por motivos laborales.

La muestra de hijos control se compuso de 107 niños (edad media 11,7 años, rango de edad entre 7 y 17 años y 55,1% niñas).

2. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el comité ético de investigación clínica (CEIC) de cada uno de los centros participantes (Hospital Gregorio Marañón de Madrid y Hospital Clinic i Provincial de Barcelona). Se obtuvo el consentimiento informado de todos los padres o tutores legales y de los hijos mayores de 12 años así como el asentimiento informado de los hijos menores de 12 años.

3. EVALUACIÓN

La evaluación de cada familia completa se llevó a cabo en el mismo día en el Departamento de Psiquiatría del Niño y del Adolescente de ambos centros investigadores. Se proporcionó compensación económica a las familias por sus gastos de desplazamiento y dietas.

Todos los investigadores del estudio eran psiquiatras y psicólogos con experiencia clínica. Para asegurar el ciego en el estudio, el miembro del equipo que contactaba inicialmente con la familia no era el encargado de evaluar la psicopatología de los padres ni de los hijos, administrándose además las entrevistas clínicas y escalas de forma separada a hijos y a padres.

4. ESCALAS

4.1. ENTREVISTAS DIAGNÓSTICAS

La psicopatología de los padres se evaluó por medio de la Entrevista Clínica Estructurada para los trastornos del Eje I del DSM-IV (*Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders - SCID I*) (First, Spitzer, Gibbon, y Williams, 1997), y la psicopatología de los hijos por medio de la versión española de la Entrevista de Diagnóstico Psiquiátrico para Niños y Adolescentes (*The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Present and Lifetime version - K-SADS-PL*) (Kaufman et al., 1997; Ulloa et al., 2006), que se administró al hijo y a los padres de forma separada.

Los diagnósticos de la K-SADS-PL se clasificaron como ausencia de diagnóstico, diagnóstico probable y diagnóstico definitivo. Los criterios de diagnóstico probable en base a esta entrevista son: 1) cumple los criterios de los síntomas del trastorno, si bien no cumple con todos los criterios diagnósticos según la DSM-IV; 2) cumple todos los criterios de los síntomas excepto uno, o un mínimo del 75% de los criterios restantes requeridos para un diagnóstico; y 3) evidencia de un deterioro funcional. Con el fin de incluir los trastornos subumbrales, el término diagnóstico hace referencia a lo largo del estudio tanto a la presencia de diagnósticos umbrales como subumbrales (es decir, con puntuación de diagnóstico definitivo o probable en la K-SADS-PL) para cada una de las categorías. La inclusión de diagnósticos subclínicos se justifica por la relevancia de la sintomatología subclínica en niños y adolescentes en cuanto a discapacidad a largo plazo, estrés y coste para la sociedad (Copeland, Wolke, Shanahan, y Costello, 2015). Además, estudios previos identifican una asociación entre sufrir episodios afectivos subclínicos (especialmente de tipo maníaco) y el desarrollo futuro de TB u otros trastornos psiquiátricos en niños de alto riesgo genético para TB (D. Axelson et al., 2015). Por otro lado, la K-SADS-PL permite incluir todos los diagnósticos a lo largo de la vida, tanto pasados como presentes, que fueron los empleados salvo que se especifique que es diagnóstico actual (lo cual se empleó como covariable en algunos de los análisis para controlar por el hecho de que la puntuación de las escalas se viera

influenciada principalmente por la presencia de psicopatología en el momento de la evaluación).

Tras la identificación de la presencia de psicopatología clínica y subclínica, los diagnósticos se agruparon en tres categorías generales (Kessler et al., 2011): 1) Trastornos externalizantes, entre los que se incluyen el TDAH, los trastornos de conducta (trastorno oposicionista desafiante y trastorno de conducta) y el trastorno por abuso de sustancias; 2) Trastornos internalizantes, que engloban los trastornos afectivos y los trastornos de ansiedad y 3) Otros trastornos (que en nuestra muestra incluyen enuresis, encopresis, trastorno de tics y trastorno de la conducta alimentaria).

Los trastornos del estado de ánimo en base a la DSM-IV incluyen los trastornos depresivos (trastorno depresivo mayor F3x.x, trastorno distímico F34.1, trastorno depresivo no especificado F32.9), trastornos bipolares (tipo I F3x.x, tipo II F31.8, trastorno ciclotímico F34.0 y no especificado F31.9) y otros trastornos del estado de ánimo (debido a enfermedad médica F06.3x, inducido por sustancias F1x.8 y no especificado F39). Los episodios afectivos pueden ser depresivo mayor, maniaco, mixto o hipomaniaco (American Psychiatric Association, 1994; Pichot, 1995). Tras explorar nuestra muestra, se decidió incluir bajo el epígrafe de trastornos afectivos los trastornos depresivos (depresión mayor, distimia y depresión no especificada), trastornos de espectro bipolar (en los que se incluyó el episodio hipomaniaco y el TB no especificado) así como los trastornos adaptativos con ánimo depresivo.

4.2. DETERMINACIÓN DEL DESARROLLO PUBERAL

Con el fin de minimizar el efecto de la variabilidad de la edad sobre el nivel de desarrollo (Tanner, 1986), el desarrollo puberal fue evaluado por medio de los estadios de Tanner de forma auto – aplicada (Tanner, 1962). Se han incluido dentro del grupo de desarrollo prepuberal aquellos con estadios de Tanner I-II y postpuberal aquellos con estadios III-IV-V (Correll et al., 2009).

4.3. DETERMINACIÓN DEL ESTATUS SOCIO – ECONÓMICO

El ESE fue estimado mediante la escala de *Hollingshead – Redlich* (Hollingshead y Redlich, 1958). El ESE más alto, después de medir el de ambos padres, fue el utilizado. Se consideró como ESE alto si las puntuaciones en la escala *Hollingshead – Redlich* eran I o II y ESE medio bajo si las puntuaciones estaban entre III – V.

4.4. ESCALAS DE FUNCIONAMIENTO PSICOSOCIAL

4.4.1. Escala de Evaluación Global de Niños (Children’s Global Assessment Scale - C-GAS)

La C-GAS es una escala multidimensional diseñada para reflejar el nivel más bajo de funcionamiento de un sujeto durante un periodo de tiempo determinado (en nuestro estudio el último mes) (Shaffer et al., 1983). Se considera una medida general de funcionamiento psicosocial que ha demostrado ser válida y fiable entre evaluadores a lo largo del tiempo, además de presentar una alta correlación con indicadores de psicopatología. La puntuación varía desde 1 a 100 puntos, siendo 100 la puntuación que indica mayor nivel de ajuste psicosocial.

4.4.2. Escala de Ajuste Premórbido (Premorbid Adjustment Scale - PAS)

La PAS (Cannon-Spoor, Potkin, y Wyatt, 1982) evalúa el nivel de funcionamiento en cuatro áreas fundamentales a lo largo de la vida: acercamiento social/ aislamiento, relaciones con iguales, rendimiento académico y/o laboral y capacidad para formar lazos íntimos y sexuales. Presenta una alta validez y fiabilidad (Brill, Reichenberg, Weiser, y Rabinowitz, 2008). La escala considera cuatro etapas de desarrollo: infancia (hasta los 11 años), adolescencia temprana (12 – 15 años), adolescencia tardía (16 – 18 años) y vida adulta. Para cada participante del estudio se escogió la puntuación correspondiente al periodo de desarrollo actual. Dado que el número de ítems es diferente entre las subescalas de infancia y de adolescencia, las puntuaciones se transformaron a una escala decimal con un rango entre 0,0 y 1,0, donde los números más bajos representan mejores niveles de funcionamiento (Cannon-Spoor et al., 1982).

En base a criterios clínicos, las puntuaciones $<0,33$ se consideró que representan una adecuada adaptación socio – académica (Del Rey-Mejías et al., 2015), considerándose una adaptación media o pobre los valores $\geq 0,33$ (en los resultados representados como PAS disfuncional).

4.5. ESCALAS CLÍNICAS

Teniendo en cuenta la sintomatología principal asociada con el TB – depresión, manía y psicosis (Fergus et al., 2003; Howes et al., 2011; Wright et al., 2013) – la psicopatología de los hijos se evaluó explorando específicamente estas tres dimensiones, además de utilizarse una escala multidimensional de psicopatología general.

4.5.1. Escala de Hamilton para la evaluación de la depresión (Hamilton Depression Rating Scale - HDRS)

La HDRS contiene 17 variables para evaluar síntomas depresivos (Hamilton, 1960). Entre las variables consideradas se incluye el ánimo depresivo, ideación/intento autolítico, dificultades para llevar a cabo las tareas cotidianas, anhedonia, retraso psicomotor, agitación psicomotriz, síntomas gastro – intestinales, ansiedad, sentimientos de culpa, quejas somáticas, preocupaciones hipocondriacas, capacidad de introspección y pérdida de peso. La puntuación es el resultado del sumatorio de las puntuaciones en cada uno de los ítems, encontrándose una mayor gravedad cuanto más alta sea la puntuación (considerándose resultados <7 como dentro del rango normal y ≥ 20 como depresión moderada – severa). La escala ha demostrado validez y fiabilidad interna e inter – evaluador (Ramos-Brieva y Cordero-Villafafila, 1988) y se viene utilizando desde hace años como el ‘*gold standard*’ para evaluar estados depresivos tanto en el campo de la clínica como de la investigación (Pancheri, Picardi, Pasquini, Gaetano, y Biondi, 2002).

4.5.2. Escala de Young para la evaluación de la manía (Young Mania Rating Scale - YMRS)

La YMRS es una escala con 11 ítems que ha demostrado una alta fiabilidad, validez y sensibilidad para evaluar síntomas de manía (Young, Biggs, Ziegler, y Meyer, 1978). Los ítems comprenden ánimo exaltado, aumento de la energía, hipersexualidad, disminución de la necesidad de sueño, irritabilidad, discurso acelerado/ verborrea, distraibilidad/ fuga de ideas, grandiosidad, comportamiento agresivo, apariencia y capacidad de introspección. El resultado se basa en el sumatorio de sus ítems, con un rango entre 0 y 56 (mayor gravedad a mayor puntuación). Se ha explorado su utilidad para determinar la gravedad de los síntomas de manía en niños y adolescentes con resultados adecuados (Youngstrom, Danielson, Findling, Gracious, y Calabrese, 2002).

4.5.3. Escala para la evaluación de la manía en niños (Child Mania Rating Scale - CMRS)

La CMRS (versión administrada a los padres) ha sido el primer instrumento de evaluación diseñado para identificar síntomas emocionales y conductuales de manía en niños y adolescentes, con adecuada fiabilidad y validez (Pavuluri, Henry, Devineni, Carbray, y Birmaher, 2006). Ha demostrado además una excelente precisión para distinguir síntomas relacionados con el TB pediátrico de síntomas en el contexto de otros trastornos como el TDAH (West, Celio, Henry, y Pavuluri, 2011; Youngstrom, Genzlinger, Egerton, y Van Meter, 2015). Consta de 21 ítems, puntuándose cada uno de 0 (nunca) a 3 (muy a menudo), con un rango de puntuaciones entre 0 – 63 (considerándose clínicamente significativa una puntuación ≥ 20).

4.5.4. Escala de Síntomas Prodrómicos (Scale of Prodromal Symptoms – SOPS)

La SOPS se ha considerado un instrumento válido en la identificación de personas en estado de alto riesgo de psicosis, para evaluar síntomas prodrómicos y para predecir conversión de pródromos a psicosis (Miller et al., 2003). Consta de cuatro subescalas para los síntomas positivos (5 ítems: contenido inusual del pensamiento, suspicacia, grandiosidad, anomalías perceptivas y comunicación desorganizada), negativos (6 ítems: anhedonia social o aislamiento, abulia, expresión disminuida de

emociones y de experiencia del yo, pensamiento empobrecido y deterioro funcional), desorganización (4 ítems: apariencia/ comportamiento raro, pensamiento extraño, problemas de atención y concentración, higiene personal/ habilidades sociales) y síntomas generales (4 ítems: alteraciones del sueño, humor disfórico, alteraciones motoras y tolerancia disminuida al estrés normal). Cada ítem se puntúa de 0 (nunca/ ausente) a 6 (grave/ extremo) y la puntuación total se encuentra entre 0 – 114. La escala se ha validado en población española en sujetos de alto riesgo, mostrando una alta fiabilidad y validez (Lemos et al., 2006).

4.5.5. Cuestionario de Capacidades y Dificultades (The Strengths and Difficulties Questionnaire – SDQ)

El SDQ es un cuestionario breve para la detección de problemas de salud mental en niños y adolescentes, con capacidad para distinguir entre poblaciones clínicas y comunitarias, con una versión para niños/adolescentes y otra para sus padres (R. Goodman, Meltzer, y Bailey, 1998). Ya que el estudio incluye niños menores de 11 años (que no pueden cumplimentar el cuestionario autoaplicado), y con el fin de incrementar la consistencia en las respuestas, hemos utilizado en todos los casos la versión cumplimentada por los padres. La escala consta de 25 ítems divididos en 5 subescalas con 5 ítems cada una (respondidos de ‘no es verdad’ a ‘verdaderamente sí’): síntomas emocionales (somatización, preocupación excesiva, tristeza, inseguridad, miedos), conductuales (irascibilidad, obediencia, peleas, mentiras, robos), hiperactividad/ inatención (inquietud, nerviosismo, distracción, impulsividad, persistencia), problemas de relación con iguales (solitario, buen amigo, popular, intimidado) y actitud pro-social, que mide las habilidades sociales positivas del niño (considerado, comparte, amable, se preocupa por los demás, se presta voluntario para ayudar).

La SDQ se ha considerado un instrumento dimensional válido para evaluar síntomas emocionales y conductuales generales en los niños y adolescentes, facilitando la exploración de un *continuum* desde comportamientos normales a aquellos incapacitantes (A. Goodman y Goodman, 2009; R. Goodman et al., 1998). Se ha demostrado que, además de presentar una mayor aceptabilidad entre los padres por ser

más corta, es tan buena como la *CBCL* en la evaluación de síntomas internalizantes y externalizantes (que se corresponderían con las subescalas emocional y conductual de la *SDQ* respectivamente), además de haber demostrado una mayor sensibilidad en la detección de hiperactividad y déficit de atención (R. Goodman y Scott, 1999). El instrumento también se ha validado para su uso con población española (Gomez-Beneyto et al., 2013).

4.6. ESCALA DE TEMPERAMENTO

El temperamento se evaluó por medio de la Escala de Dimensiones del Temperamento Revisada (*Dimensions of Temperament Survey-Revised* - DOTS-R). La DOTS (Windle y Lerner, 1986) es un cuestionario multifactorial de 54 ítems diseñado con el fin de identificar rasgos temperamentales estables, presentes desde la infancia temprana, y que puede administrarse a cualquier grupo de edad. Existe una versión autoaplicada y otra para ser cumplimentada por los padres según su observación del carácter y comportamiento del niño. En ambos casos, se insta que al responder se tengan en cuenta aquellos patrones que se consideren estables y habituales en las emociones y la conducta del niño. Si bien el cuestionario autoaplicado ha mostrado una adecuada fiabilidad y validez en adolescentes, esto no se ha demostrado en niños más pequeños, por lo que para todos los casos, independientemente de la edad, hemos utilizado en este estudio la versión de los padres. La DOTS-R se compone de nueve dimensiones: 1) Nivel de actividad - General (niveles de energía y actividad motora); 2) Nivel de actividad – Sueño (actividad motora durante el sueño); 3) Acercamiento – Abandono (estilo de acercamiento a nuevas personas y situaciones); 4) Flexibilidad – Rigidez (adaptabilidad a cambios en el entorno); 5) Afectividad (calidad del ánimo); 6) Regularidad – Sueño (regularidad en el sueño); 7) Regularidad – Alimentación (regularidad en conductas alimentarias); 8) Regularidad – Hábitos diarios (regularidad en las rutinas del día a día) y 9) Orientación hacia la tarea (niveles de persistencia o distracción).

Varios estudios han demostrado la validez factorial y predictiva de la escala a lo largo del tiempo, así como su asociación con una amplio rango de características de

salud mental, tales como síntomas, adaptación psicológica y competencia social y cognitiva (Carson, Council, y Volk, 1989; Windle y Lerner, 1986; Windle, 1992).

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

En primer lugar se evaluó la normalidad de las variables cuantitativas utilizando el *test de Shapiro-Wilk* y calculando el ratio de asimetría y curtosis (índice de asimetría/ índice de curtosis dividido entre su error típico). Si estos valores se encontraban entre ± 3 y ± 7 respectivamente, la distribución de las variables se consideraba normal (Russell, 2002; West, S.G., Finch, J.F., Curran, 1995).

Se compararon los datos socio – demográficos, prevalencia de diagnósticos en Eje I, escalas de funcionalidad y escalas clínicas entre hTB y hCC. La *chi – cuadrado* y el *test exacto de Fisher* se utilizaron para comparar los porcentajes de variables discretas. La *t de Student* y el *test de Mann – Whitney* se utilizaron para comparar variables continuas (según fueran variables normales o no respectivamente). La *odds ratio* e intervalo de confianza, en variables discretas, así como la *d de Cohen* como expresión del tamaño del efecto en variables continuas fueron calculadas para todos los resultados estadísticamente significativos. Se considera que el tamaño del efecto es pequeño si los valores de la *d de Cohen* se encuentran entre 0,2 – 0,4, efecto moderado entre 0,5 – 0,7 y efecto grande si la $d \geq 0,8$ (Cohen, 1988).

En un segundo paso, todos los resultados significativos en escalas clínicas y de funcionalidad se introdujeron en un análisis de covarianza (*ANCOVA*) utilizando como covariables la edad, el sexo y la presencia de cualquier diagnóstico actual (clínico y subclínico), ya que se considera que el hecho de sufrir un trastorno en el momento de la evaluación podría mediar la contestación in situ de los cuestionarios tanto por parte de los padres como de los hijos así como la impresión de los evaluadores. En el caso de las variables que no se distribuyera de forma normal, se utilizó un modelo no – paramétrico de *ANCOVA* (Quade, 2012).

Con el fin de estudiar las diferencias según el nivel de desarrollo en ambas muestras, los hijos se clasificaron en prepuberales (si el Tanner se encontraba entre I –

II) y postpuberales (Tanner III, IV o V) (Correll et al., 2009). Los mismos análisis mencionados anteriormente se ejecutaron para comparar hTB y hCC en estadio pre-y post-puberal y posteriormente para comparar los resultados del estadio prepuberal y postpuberal dentro de la muestra de hTB. Para los *ANCOVA* se utilizaron como covariables el sexo y la presencia de cualquier diagnóstico actual.

Posteriormente, se calcularon las *puntuaciones z* de la YMRS, HDRS, SOPS y SDQ en base a los hijos de controles sin ningún tipo de patología a lo largo de la vida para el estadio prepuberal (n=24) y postpuberal (n=23). Los resultados se utilizaron para representar gráficamente las dimensiones sintomáticas enfrentando las muestras de hTB pre- y postpuberal, quedando como referencia los hCC sin patología a lo largo de la vida.

Para explorar las variables clínicas dimensionales (SOPS, SDQ) que potencialmente más se asocian en la muestra de hTB con el funcionamiento psicosocial (C-GAS) y rendimiento socio – académico (PAS), se utilizaron correlaciones de *Spearman* separadamente en las muestras pre- y postpuberal.

Los mismos procedimientos empleados para explorar las diferencias en base al estadio de desarrollo se utilizaron para estudiar las diferencias en base al sexo (femenino y masculino). En los *ANCOVA* se utilizaron como covariables la edad y la presencia de cualquier diagnóstico actual, y las *puntuaciones z* se calcularon tomando como referencia los hCC sin patología a lo largo de la vida en cada sexo (femenino n=28, masculino n=25). Se representaron asimismo gráficamente las dimensiones sintomáticas enfrentando sexo femenino y masculino y dejando como referencia los hCC sin patología a lo largo de la vida. Se utilizaron también correlaciones de *Spearman* para explorar separadamente en la muestra hTB de sexo femenino y de sexo masculino la asociación entre las dimensiones clínicas (SOPS, SDQ) y el funcionamiento psicosocial y adaptación socio – académica (C-GAS, PAS).

Para el estudio del temperamento y su influencia sobre la psicopatología y adaptación socio-académica se incluyeron solo aquellos sujetos para los que estaba disponible la DOTS (hTB n=80, hCC n=101). Para comprobar si la muestra completa y la submuestra con puntuaciones de la DOTS eran comparables, se exploraron las

diferencias entre ambas en las variables socio-demográficas y clínicas mediante la *chi – cuadrado* para variables discretas y *t de Student* para las continuas.

Se calcularon las *puntuaciones z* basadas en la muestra de hCC sin patología (n=49) para cada una de las dimensiones. Por otra parte, se calcularon tres factores de segundo orden (Talwar, Schwab, y Lerner, 1989): 1) Regularidad (compuesta por las subescalas de orientación hacia la tarea, regularidad del sueño, alimentación y hábitos diarios); 2) Adaptabilidad (compuesta por las subescalas de flexibilidad, acercamiento/ abandono y afectividad) y 3) Actividad (compuesta por las subescalas de actividad general y durante el sueño). Se calcularon igualmente las *puntuaciones z* de cada uno de estos factores.

Los valores atípicos en las puntuaciones de las dimensiones de la DOTS se identificaron mediante la distancia de *Mahalanobis* y se excluyeron de los análisis. Las dimensiones y factores de temperamento se compararon entre hTB y hCC utilizando la *t de Student*, una vez comprobada la normalidad de las variables. Para las dimensiones y factores con diferencias estadísticamente significativas, se utilizaron análisis de modelos mixtos con el fin de ajustar por los factores de confusión potenciales. En estos modelos se incluyó el hecho de pertenecer a la misma familia como efecto aleatorio, y así controlar la covarianza potencial entre miembros de la misma familia, y como efectos fijos se utilizaron la edad, sexo, estatus socioeconómico (dicotomizado en ‘alto’ y ‘medio-bajo’) y la presencia de cualquier diagnóstico umbral o subumbral a lo largo de la vida. Se consideró como ESE ‘alto’ si las puntuaciones en la escala *Hollingshead – Redlich* eran I o II y ESE ‘medio-bajo’ si las puntuaciones estaban entre III – V.

Dentro de la muestra de hTB, se realizaron análisis bivariantes (*t de Student* y *Chi cuadrado*) para evaluar la asociación de las variables socio-demográficas y dimensiones de temperamento con la presencia de cualquier diagnóstico de Eje I a lo largo de la vida, cualquier trastorno internalizante o cualquier trastorno externalizante y disfunción socio-académica actual medida por la PAS. En el siguiente paso se utilizaron modelos de regresión logística múltiple con el fin de evaluar la asociación entre las dimensiones y factores del temperamento con la presencia de psicopatología (cualquier diagnóstico, internalizante y externalizante) y disfunción socio – académica,

controlando por edad, sexo, estatus socioeconómico, madre afecta y aquellas dimensiones del temperamento que mostraran una asociación de $p < 0,2$ en los análisis bivariantes (ver Anexo III). En el caso de la disfunción socio-académica, la presencia de cualquier diagnóstico en Eje I a lo largo de la vida también se incluyó como covariable.

Para confirmar la asociación de las dimensiones y factores del temperamento con la adaptación socio – académica actual se utilizó un modelo de regresión lineal, incluyendo la PAS como variable continua. Dado que la PAS no presentaba una distribución normal, se transformó en rangos utilizando un método ANOVA (Erceg-Hurn y Mirosevich, 2008). Las suposiciones de los modelos de regresión lineal y logística fueron comprobadas apropiadamente.

A lo largo de todos los análisis se consideró un espectro psicopatológico amplio que incluyera también los diagnósticos umbrales y subumbrales (diagnóstico definitivo o probable respectivamente en la K-SADS-PL) a lo largo de la vida (incluyendo diagnósticos previos y actuales), a no ser que se especifique que es diagnóstico actual, lo cual se empleó como covariable en algunos de los análisis. Los resultados de comparar únicamente los diagnósticos umbrales se muestran en el Anexo II.

Se utilizaron los valores crudos de todas las escalas salvo de la PAS que fue transformada a una escala decimal con un rango entre 0,0 y 1,0 dado que el número de ítems en la escala para infancia y adolescencia eran diferentes, transformándose también en rangos para realizar la regresión lineal.

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) en su versión 21.0 (IBM Corp. Released, 2012). El nivel de significación *alpha* se estableció en $p < 0,05$, bilateral.

RESULTADOS

1. PSICOPATOLOGÍA CATEGORIAL EN HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR E HIJOS DE CONTROLES COMUNITARIOS

Tal como se recoge en la Tabla 6, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a datos sociodemográficos (sexo, raza, edad y ESE) entre hTB y hCC. En hTB, se encuentra de forma estadísticamente significativa una mayor prevalencia de trastornos internalizantes, afectivos (concretamente trastornos depresivos y TB no especificado/ hipomanía), trastornos de ansiedad y trastornos de conducta, así como más sujetos con 2 o más diagnósticos en Eje I a lo largo de la vida y mayor comorbilidad entre trastornos internalizantes y externalizantes que en hCC. No se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la presencia de cualquier diagnóstico en Eje I (ya sea a lo largo de la vida o actual), trastornos externalizantes, trastorno adaptativo con ánimo depresivo, TDAH, uso o abuso de sustancias y otros diagnósticos.

En la Figura 1 se comparan los porcentajes de los principales grupos diagnósticos comparando hTB y hCC, con diferencias significativas en trastornos afectivos (22,2 vs 8,4%), de ansiedad (34,4 vs 19,6%) y de conducta (10 vs 1,9%). Específicamente entre los trastornos afectivos se encuentra una mayor prevalencia de cuadros depresivos (depresión mayor, distimia y depresión no especificada) (11,1 vs 1,9%) y de hipomanía o TB no especificado entre los hTB (4,4 vs 0%). No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a trastornos adaptativos con ánimo depresivo entre ambos grupos (6,7 vs 6,5%) (ver Figura 2).

Tabla 6. Datos sociodemográficos y categorías diagnósticas en Eje I en hTB y hCC

	hTB (n=90)	hCC (n=107)	χ^2 / t	p	OR (IC)
Datos sociodemográficos					
Sexo: femenino	40 (44,4)	59 (55,1)	2,24	0,15	
Raza: caucásica	88 (97,8)	103 (96,3)	5,75	0,89	
Edad	12,52 (3,07)	11,7 (3,19)	1,83	0,07	
ESE [mediana (amplitud intercuartil)]	58 (22)	43 (11,5)	-0,32	0,75	
ESE medio-bajo	19 (21,1)	16 (15)	1,27	0,27	
ESE alto	71 (78,9)	91 (85)			
Madre afecta	46 (51,7)	NA			
Categorías diagnósticas en Eje I^b					
Cualquier diagnóstico de Eje I a lo largo de la vida	57 (63,3)	54 (50,5)	3,29	0,08	
Cualquier diagnóstico Eje I actual	42 (46,7)	37 (34,6)	2,97	0,11	
Presencia de 2 o más diagnósticos de Eje I	41 (45,6)	15 (14)	23,89	0,001	5,13 (2,58-10,18)
T. Internalizante ^d	44 (48,9)	27 (25,2)	11,87	0,001	3,26 (1,79-5,91)
T. Externalizante ^e	29 (32,2)	26 (24,3)	1,52	0,27	
Comorbilidad T. Internalizante y Externalizante	17 (18,9)	8 (7,5)	5,75	0,02	2,88 (1,18-7,04)
T. Afectivo	20 (22,2)	9 (8,4)	7,43	0,01	3,24 (1,39-7,53)
T. Depresivo	10 (11,1)	2 (1,9)	7,29	0,01	6,56 (1,4-30,79)
T. Adaptativo con ánimo depresivo	6 (6,7)	7 (6,5)	0,01	1	
TB NE/ Hipomanía	4 (4,4)	0,00	8,85	0,04^c	
T. Ansiedad	31 (34,4)	19 (19,6)	5,52	0,02	2,43 (1,26-4,71)
TDAH	25 (27,8)	25 (23,4)	0,50	0,51	
T. Conducta	9 (10)	2 (1,9)	6,13	0,03	5,83 (1,23-27,74)
Uso/ Abuso de sustancias	5 (5,6)	6 (5,6)	0	1	
Otros ^f	18 (20)	16 (15)	0,87	0,45	

Negrita si $p < 0,05$

Abreviaturas: hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza; ESE: Estatus Socio-Económico; NA: No aplica; T.: Trastorno; TB: Trastorno bipolar; NE: No especificado; TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Las variables cualitativas se muestran como N (%) y las cuantitativas como media (desviación típica) a no ser que se especifique.

Se muestran únicamente los OR (IC) de los valores significativos.

^a ESE alto: puntuaciones de I y II en la escala de Hollingshead-Redlich; ESE medio-bajo: puntuaciones de II y III.

^b Espectro diagnóstico amplio, considerando los diagnósticos a lo largo de la vida (pasado y/o actual a no ser que se especifique) e incluyendo los trastornos subumbrales (diagnóstico definitivo o probable en la K-SADS-PL).

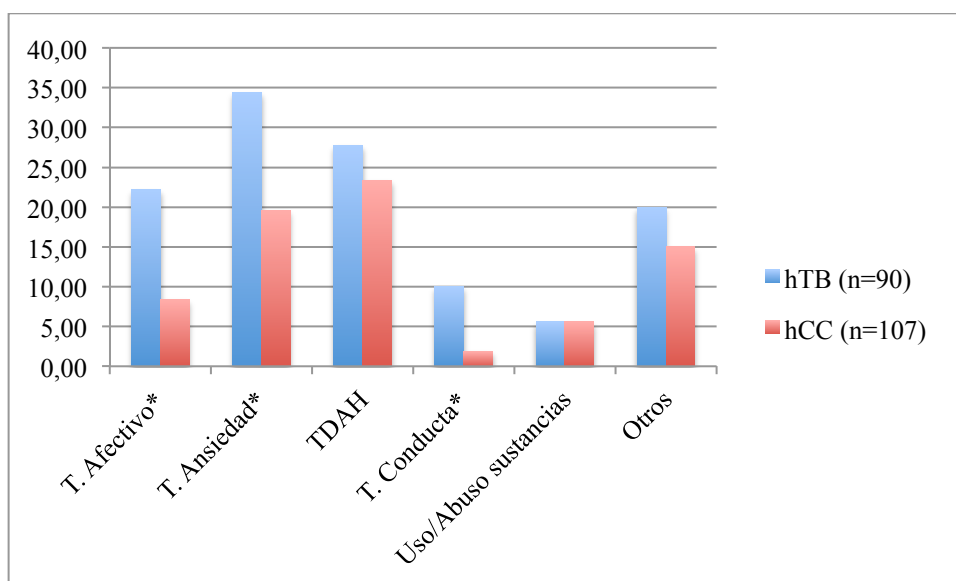
^c No se puede calcular el OR al ser la muestra en hCC=0.

^d Trastorno internalizante: incluye trastorno afectivo y trastorno de ansiedad.

^e Trastorno externalizante: incluye TDAH, trastorno de conducta (trastorno opositor desafiante o trastorno de conducta) y trastorno por abuso de sustancias.

^f Otros diagnósticos incluye: trastorno de la conducta alimentaria, trastorno de tics, enuresis/ encopresis.

Figura 1. Distribución de diagnósticos en Eje I en hTB y hCC

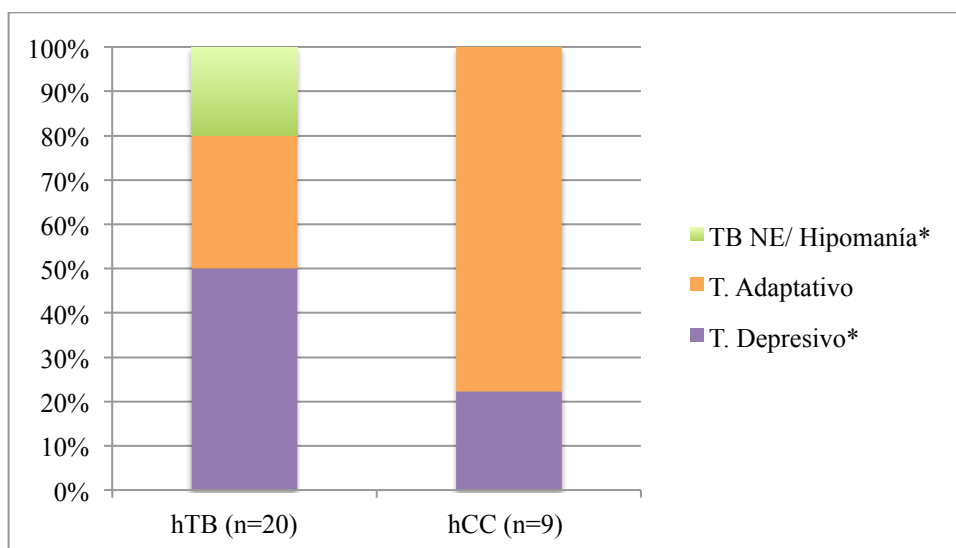


* $p < 0,05$

Abreviaturas: hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios; T.: Trastorno

Otros diagnósticos incluye: trastorno de la conducta alimentaria, trastorno de tics, enuresis/ encopresis. Espectro diagnóstico amplio, considerando los diagnósticos a lo largo de la vida (pasado y/o actual) e incluyendo los trastornos subumbrales (diagnóstico definitivo o probable en la K-SADS-PL).

Figura 2. Distribución de trastornos afectivos en hTB y hCC



* $p < 0,05$

Abreviaturas: hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios; T.: Trastorno; TB: Trastorno bipolar; NE: No especificado.

Diagnósticos a lo largo de la vida (pasado y/o actual), e incluyendo los trastornos subumbrales (diagnóstico definitivo o probable en la K-SADS-PL).

2. PSICOPATOLOGÍA DIMENSIONAL EN HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR E HIJOS DE CONTROLES COMUNITARIOS

En la muestra de hTB encontramos peores puntuaciones en la HDRS, CMRS, todas las subescalas de la SOPS y las subescalas emocional, de problemas de conducta y prosocial de la SDQ. Tras controlar por covariables (edad, sexo y la presencia de cualquier diagnóstico actual en Eje I), se mantiene la significación en la HDRS ($p=0,02$, $\chi^2=5,36$, $d=0,33$) y SDQ Emocional ($p<0,001$, $F=12,81$, $d=0,52$).

Tabla 7. Escalas clínicas en hTB y hCC

	hTB (n=90)	hCC (n=107)	t/U	p	TE ^a
YMRS	1,1 (2,12)	0,84 (1,92)	4171*	0,08	
HDRS	1,93 (3,1)	0,88 (1,83)	3615,5*	0,002^b	0,44
CMRS	4,52 (4,8)	2,85 (3,64)	3730,5*	0,03	0,40
SOPS	4,16 (7,25)	1,6 (2,54)	2519,5*	0,007	0,90
Positiva	0,68 (1,86)	0,26 (0,78)	2772*	0,01	0,78
Negativa	1,25 (2,75)	0,29 (0,75)	2772,5*	0,02	0,78
Desorganizada	1,06 (1,75)	0,49 (0,98)	2797,5*	0,04	0,77
General	1,18 (2,06)	0,56 (1,31)	2815*	0,04	0,77
SDQ					
Emocional	2,7 (2,41)	1,5 (1,58)	3,91	<0,001^b	0,56
Conducta	1,89 (1,52)	1,44 (1,33)	3599,5*	0,03	0,45
Hiperactividad	3,22 (2,45)	3,08 (2,38)	0,41	0,68	
Problemas con iguales	1,8 (2,03)	1,21 (1,59)	3771,5*	0,08	
Prosocial	7,49 (2,05)	8,19 (1,77)	-2,529	0,01	0,37

Negrita si $p<0,05$

**U de Mann-Whitney*

Abreviaturas: hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza; TE: Tamaño del efecto; YMRS: Young Mania Rating Scale; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; CMRS: Child Mania Rating Scale; SOPS: Scale of Prodromal Symptoms; SDQ Strengths and Difficulties Questionnaire.

Las variables cualitativas se muestran como n (%) y las cuantitativas como media (desviación típica).

Se muestran únicamente los OR (IC) o TE de los valores significativos.

^a TE expresado como d de Cohen.

^b Significativo tras controlar por covariables (edad, sexo y presencia de cualquier diagnóstico actual en Eje I).

3. FUNCIONAMIENTO PSICOSOCIAL Y ADAPTACIÓN SOCIO-ACADÉMICA EN HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR E HIJOS DE CONTROLES COMUNITARIOS.

Los hTB muestran un peor funcionamiento psicosocial medido por la C-GAS y una peor adaptación socio-académica actual (PAS). Estos resultados se mantienen cuando se controla por edad, sexo y presencia de cualquier diagnóstico actual [C-GAS ($p=0,02$, $\chi^2=4,11$, $d=0,45$) y PAS actual ($p=0,002$, $\chi^2=10,02$, $d=0,57$)]. La significación encontrada en cuanto a la PAS disfuncional (social y académica), no se mantiene tras repetir los análisis incluyendo las variables de confusión.

Tabla 8. Funcionamiento psicosocial y adaptación socio-académica en hTB y hCC

	hTB (n=90)	hCC (n=107)	χ^2 / t	p	OR (IC)/ TE ^a
C-GAS	82,43 (10,99)	86,34 (7,97)	-2,78	0,01^b	0,4
PAS actual [mediana (amplitud intercuartil)]	0,29 (0,33)	0,13 (0,17)	3,54	0,001^b	0,51
PAS disfuncional ^c	17 (20,5)	6 (5,7)	9,42	0,003	3,92 (1,47-10,42)
PAS disfunción social	11 (13,3)	3 (2,9)	7,27	0,01	4,83 (1,3-17,88)
PAS disfunción académica	20 (24,1)	9 (8,6)	8,56	0,004	3,11 (1,34-7,24)

Negrita si $p < 0,05$

Abreviaturas: hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza; TE: Tamaño del efecto; C-GAS: Children's Global Assessment Scale; PAS: Premorbid Adjustment Scale.

Las variables cualitativas se muestran como n (%) y las cuantitativas como media (desviación típica) a no ser que se especifique.

Se muestran únicamente los OR (IC) o TE de los valores significativos.

^a TE expresado como d de Cohen.

^b Significativo tras controlar por covariables (edad, sexo y presencia de cualquier diagnóstico actual en Eje I).

^c PAS $\geq 0,33$.

4. DIFERENCIAS EN BASE AL ESTADIO DE DESARROLLO ENTRE HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR E HIJOS DE CONTROLES COMUNITARIOS Y ENTRE EL ESTADIO PRE- Y POSTPUBERAL DENTRO DE LA MUESTRA DE HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR

En las tablas 9.1-9.3 se muestran los resultados de la comparación de datos socio-demográficos y diagnósticos categoriales entre los hTB y los hCC en estadio prepuberal. No se encuentran diferencias en las variables sociodemográficas (sexo, raza, edad o ESE) entre ambos grupos. La presencia de 2 o más diagnósticos en Eje I a lo largo de la vida es más prevalente entre los hTB en estadio prepuberal, mostrando además peores puntuaciones en las subescalas conductual y prosocial de la SDQ, resultados que se mantienen significativos tras controlar por sexo y la presencia de cualquier diagnóstico actual ($p=0,04$, $F=3,86$, $d=0,46$ y $p=0,03$, $F=4,75$ y $d=0,52$, respectivamente).

Entre los hTB y hCC en estadio postpuberal, se encuentra igualmente una mayor presencia en hTB de 2 o más diagnósticos en Eje I a lo largo de la vida además de mayor prevalencia de trastornos internalizantes y específicamente trastornos afectivos. Se encuentra entre los hTB una peor adaptación socio – académica y funcionamiento general (expresado por la PAS y la C-GAS). En lo referente a las escalas clínicas, los hTB muestran puntuaciones más altas en la HDRS, CMRS, SOPS total y subescalas positiva, negativa y general y las subescalas emocional y de problemas de relación con iguales de la SDQ (ver Tablas 10.1-10.3). Tras controlar por sexo y presencia de cualquier diagnóstico actual, se siguen encontrando diferencias significativas en la misma dirección en la C-GAS ($p=0,01$, $F=6,31$, $d=0,49$), PAS ($p=0,001$, $F=6,31$, $d=0,47$), HDRS ($p<0,001$, $\chi^2=14,11$, $d=0,74$), CMRS ($p=0,01$, $F=99,06$, $d=1,85$), SOPS total ($p=0,1$, $\chi^2=7,13$, $d=0,82$), subescala negativa de la SOPS ($p=0,03$, $\chi^2=4,54$, $d=0,75$) y subescalas emocional ($p=0,001$, $\chi^2=10,81$, $d=0,64$) y de relación con iguales de la SDQ ($p=0,01$, $\chi^2=6,04$, $d=0,46$).

Comparando dentro de la muestra de hTB los niños en estadio prepuberal y postpuberal, se encuentra que aquellos en estadio postpuberal presentan una mayor

prevalencia de ‘otros’ diagnósticos a lo largo de la vida ($\chi^2=4,59$; $p=0,04$; OR [IC] 4,8 [1,02-22,51]). En estadio postpuberal se encuentra también una peor adaptación socio – académica ($p=0,04$, $t=-2,35$, $d=0,53$) así como peores puntuaciones en la SOPS total ($p=0,02$, $U=327$, $d=1,18$) y subescala negativa ($p=0,001$, $t=-3,56$, $d=0,8$) y en la subescala de relación con iguales de la SDQ ($p=0,02$, $t=-2,16$, $d=0,49$). Todas estas diferencias se mantienen tras controlar por sexo y presencia de cualquier diagnóstico actual. En las Figuras 3.1 – 3.3 se representan las dimensiones sintomáticas de los hTB en estadio pre- y postpuberal.

Los análisis de correlación llevados a cabo entre las variables clínicas y de funcionalidad muestran que en la submuestra de hTB en estadio prepuberal la C-GAS correlaciona con la subescala emocional de la SDQ ($r=0,66$, $p<0,001$) así como con la SOPS total ($r=-0,44$, $p=0,04$) y subescalas positiva ($r=0,49$, $p=0,02$) y general ($r=0,51$, $p=0,02$); en la misma muestra, la PAS actual correlaciona con la subescala conductual ($r=0,42$, $p=0,03$) y prosocial de la SDQ ($r=0,48$, $p=0,01$).

En cuanto a los hTB en estadio postpuberal, la C-GAS correlaciona de forma significativa con las subescalas emocional ($r=0,44$, $p=0,001$), conductual ($r=0,34$, $p=0,01$) y de relación con iguales ($r=0,42$ $p=0,001$) de la SDQ así como con todas las subescalas de la SOPS (positiva $r=0,04$, negativa $r=0,67$, general $r=0,68$ y desorganizada $r=0,68$, en todas ellas con una $p\leq 0,001$). Por su parte, la PAS actual correlaciona con todas las subescalas de la SDQ (emocional $r=0,44$ $p=0,001$, conducta $r=0,42$ $p=0,002$, hiperactividad $r=0,43$ $p=0,001$, relación con iguales $r=0,5$ $p<0,001$, prosocial $r=0,38$ $p=0,01$) y todas las subescalas de la SOPS de forma significativa (positiva $r=0,61$, negativa $r=0,57$, general $r=0,54$ y desorganizada $r=0,63$; $p<0,001$).

Tabla 9.1. Datos sociodemográficos y categorías diagnósticas en Eje I en hTB y hCC en estadio prepuberal (Tanner I-II)

	hTB (n=29)	hCC (n=50)	χ^2/t	p	OR (IC)
Datos sociodemográficos					
Sexo: femenino	15 (51,7)	28 (56)	0,14	0,82	
Raza: caucásica	29 (100)	48 (96)	1,19 ^y	0,39	
Edad	9,38 (1,95)	9,28 (1,59)	0,16	0,81	
ESE (mediana/amplitud intercuartil)	39,00	42 (4)	0,97	0,17	
ESE medio-bajo ^a	6 (20,7)	10 (20)	0,01	1	
ESE alto ^a	23 (79,3)	40 (80)			
Madre afecta	17 (58,6)	NA			
Categorías diagnósticas en Eje I^b					
Cualquier diagnóstico de Eje I a lo largo de la vida	18 (62,1)	27 (54)	0,49	0,64	
Cualquier diagnóstico Eje I actual	16 (55,2)	17 (34)	3,38	0,09	
Presencia de 2 o más diagnósticos de Eje I	13 (44,8)	6 (12)	10,82	0,001	5,96 (1,94-18,33)
T. Internalizante ^c	14 (48,3)	14 (28)	3,29	0,09	
T. Externalizante ^d	9 (34,6)	12 (24)	0,96	0,32	
Comorbilidad T. Internalizante y Externalizante	5 (19,2)	3 (6)	3,18 ^y	0,11	
T. Afectivo	5 (17,2)	4 (8)	1,55 ^y	0,28	
T. Ansiedad	12 (41,4)	11 (22)	3,34	0,08	
TDAH	8 (27,6)	11 (22)	0,31	0,59	
T. Conducta	4 (13,8)	1 (2)	4,3 ^y	0,06	
Uso/ abuso de sustancias	0	0			
Otros ^e	1 (3,8)	5 (10)	0,89	0,46	

Negrita si $p < 0,05$ ^y Test exacto de Fisher

Abreviaturas: hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza; ESE: Estatus Socio-Económico; NA: No aplica; T.: Trastorno; TB: Trastorno bipolar; NE: No especificado; TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Las variables cualitativas se muestran como N (%) y las cuantitativas como media (desviación típica) a no ser que se especifique.

Se muestran únicamente los OR (IC) de los valores significativos.

^a ESE alto: puntuaciones de I y II en la escala de Hollingshead-Redlich; ESE medio-bajo: puntuaciones de II y III.

^b Espectro diagnóstico amplio, considerando los diagnósticos a lo largo de la vida (pasado y/o actual a no ser que se especifique) e incluyendo los trastornos subumbrales (diagnóstico definitivo o probable en la K-SADS-PL).

^c Trastorno internalizante: incluye trastorno afectivo y trastorno de ansiedad.

^d Trastorno externalizante: incluye TDAH, trastorno de conducta (trastorno oposicionista desafiante o trastorno de conducta) y trastorno por abuso de sustancias.

^e Otros diagnósticos incluye: trastorno de la conducta alimentaria, trastorno de tics, enuresis/ encopresis.

Tabla 9.2. Escalas clínicas en hTB y hCC en estadio prepuberal (Tanner I-II)

	hTB (n=29)	hCC (n=50)	t/U	p	TE ^a
YMRS	0,66 (1,42)	0,94 (2,31)	719*	0,93	
HDRS	0,96 (1,35)	1,1 (2,09)	-0,395	0,76	
CMRS	2,53 (4,05)	3,02 (4,11)	642,5*	0,75	
SOPS	1,62 (2,54)	1,49 (2,34)	0,32	0,84	
Positiva	0,28 (0,46)	0,25 (0,79)	0,23	0,87	
Negativa	0,09 (0,3)	0,23 (0,57)	418*	0,43	
Desorganizada	0,67 (1,06)	0,37 (0,9)	385*	0,20	
General	0,57 (1,4)	0,65 (1,6)	-0,12	0,85	
SDQ					
Emocional	2,5 (2,22)	1,58 (1,54)	1,58	0,06	
Conducta	2,07 (1,27)	1,44 (1,38)	1,81	0,04^b	0,44
Hiperactividad	3,75 (2,44)	3,42 (2,17)	0,62	0,54	
Problemas con iguales	1,07 (1,7)	1,23 (1,46)	-0,28	0,67	
Prosocial	7,75 (1,69)	8,54 (1,7)	-2,06	0,04^b	0,5

Negrita si p<0,05

**U de Mann-Whitney*

Abreviaturas: hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza; TE: Tamaño del efecto; YMRS: Young Mania Rating Scale; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; CMRS: Child Mania Rating Scale; SOPS: Scale of Prodromal Symptoms; SDQ Strengths and Difficulties Questionnaire.

Las variables cualitativas se muestran como n (%) y las cuantitativas como media (desviación típica).

Se muestran únicamente los OR (IC) o TE de los valores significativos.

^a TE expresado como d de Cohen.

^b Significativo tras controlar por covariables (edad, sexo y presencia de cualquier diagnóstico actual en Eje I).

Tabla 9.3. Funcionamiento psicosocial y adaptación socio-académica en hTB y hCC en estadio prepuberal (Tanner I-II)

	hTB (n=29)	hCC (n=50)	χ^2 / t	p
C-GAS	85,31 (8,45)	86,79 (8,2)	-0,82	0,45
PAS actual (mediana/amplitud intercuartil)	0,25	0,08 (0,15)	0,5	0,48
PAS disfuncional^a	3 (11,1)	3 (6,1)	0,59 [‡]	0,66
PAS disfunción social^a	3 (11,1)	2 (4,1)	1,4 [‡]	0,34
PAS disfunción académica^a	3 (11,1)	3 (6,1)	0,59 [‡]	0,66

Negrita si $p < 0,05$

[‡] Test exacto de Fisher

Abreviaturas: hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza; TE: Tamaño del efecto; C-GAS: Children's Global Assessment Scale; PAS: Premorbid Adjustment Scale.

Las variables cualitativas se muestran como n (%) y las cuantitativas como media (desviación típica) a no ser que se especifique.

^aPAS ≥ 0.33 .

Tabla 10.1. Datos sociodemográficos y categorías diagnósticas en Eje I en hTB y hCC en estadio postpuberal (Tanner III-IV-V)

	hTB (n=61)	hCC (n=57)	χ^2 / t	p	OR (IC)
Datos sociodemográficos					
Sexo: femenino	25 (41)	31 (54,4)	2,12	0,19	
Raza: caucásica	59 (96,7)	55 (96,5)	4,01	1,00	
Edad	14,02 (2,27)	13,82 (2,69)	0,42	0,68	
ESE (mediana/amplitud intercuartil)	58 (21,25)	47 (16)	1578,5 [*]	0,39	
ESE medio-bajo ^a	13 (21,3)	6 (10,5)	2,54	0,14	
ESE alto ^a	48 (78,7)	51 (89,5)			
Madre afecta	29 (48,3)	NA			
Categorías diagnósticas en Eje I^b					
Cualquier diagnóstico de Eje I a lo largo de la vida	39 (63,9)	27 (47,4)	3,29	0,09	
Cualquier diagnóstico Eje I actual	26 (42,6)	20 (35,1)	0,70	0,45	
Presencia de 2 o más diagnósticos de Eje I	28 (45,9)	9 (15,8)	12,41	0,001	4,53 (1,89-10,82)
T. Internalizante ^c	30 (49,2)	13 (22,8)	8,85	0,004	3,28 (1,48-7,26)
T. Externalizante ^d	20 (32,8)	14 (24,6)	0,97	0,42	
Comorbilidad T. Internalizante y Externalizante	12 (19,7)	5 (8,8)	2,84	0,12	
T. Afectivo	15 (24,6)	5 (8,8)	5,24	0,03	3,39 (1,14-10,06)
T. Ansiedad	19 (31,1)	10 (17,5)	2,94	0,09	
TDAH	17 (27,9)	14 (24,6)	0,17	0,83	
T. Conducta	5 (8,2)	1 (1,8)	2,53 ^y	0,21	
Uso/ Abuso de sustancias	5 (8,2)	6 (10,5)	0,19	0,78	
Otros ^e	16 (26,2)	11 (19,3)	0,80	0,39	

Negrita si $p < 0,05$ [‡] Test exacto de Fisher * U de Mann-Whitney

Abreviaturas: hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza; ESE: Estatus Socio-Económico; NA: No aplica; T.: Trastorno; TB: Trastorno bipolar; NE: No especificado; TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Las variables cualitativas se muestran como N (%) y las cuantitativas como media (desviación típica) a no ser que se especifique.

Se muestran únicamente los OR (IC) de los valores significativos.

^a ESE alto: puntuaciones de I y II en la escala de Hollingshead-Redlich; ESE medio-bajo: puntuaciones de II y III.

^b Espectro diagnóstico amplio, considerando los diagnósticos a lo largo de la vida (pasado y/o actual a no ser que se especifique) e incluyendo los trastornos subumbrales (diagnóstico definitivo o probable en la K-SADS-PL).

^c Trastorno internalizante: incluye trastorno afectivo y trastorno de ansiedad.

^d Trastorno externalizante: incluye TDAH, trastorno de conducta (trastorno oposicionista desafiante o trastorno de conducta) y trastorno por abuso de sustancias.

^e Otros diagnósticos incluye: trastorno de la conducta alimentaria, trastorno de tics, enuresis/ encopresis.

Tabla 10.2. Escalas clínicas en hTB y hCC en estadio postpuberal (Tanner III-IV-V)

	hTB (n=61)	hCC (n=57)	t/U	p	TE ^a
YMRS	1,32 (2,37)	0,75 (1,53)	1410*	0,07	
HDRS	2,41 (3,58)	0,68 (1,56)	1087,5*	<0,001 ^b	0,68
CMRS	4,98 (5,09)	2,7 (3,22)	2,89	0,01^b	0,53
SOPS	5,3 (8,34)	1,68 (2,71)	864*	0,004^b	0,96
Positiva	0,85 (2,21)	0,26 (0,78)	1050*	0,04	0,73
Negativa	1,77 (3,18)	0,35 (0,87)	943,5*	0,01^b	0,86
Desorganizada	1,23 (1,97)	0,59 (1,04)	1088,5*	0,14	
General	1,45 (2,26)	0,48 (1,02)	1015*	0,04	0,77
SDQ					
Emocional	2,8 (2,52)	1,44 (1,63)	994*	0,001^b	0,79
Conducta	1,81 (1,63)	1,44 (1,29)	1,33	0,19	
Hiperactividad	2,96 (2,43)	2,78 (2,53)	0,39	0,70	
Problemas con iguales	2,16 (2,09)	1,2 (1,71)	1122*	0,01^b	0,64
Prosocial	7,36 (2,21)	7,89 (1,78)	-1,4	0,16	

Negrita si $p < 0,05$

* U de Mann-Whitney

Abreviaturas: hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza; TE: Tamaño del efecto; YMRS: Young Mania Rating Scale; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; CMRS: Child Mania Rating Scale; SOPS: Scale of Prodromal Symptoms; SDQ Strengths and Difficulties Questionnaire.

Las variables cualitativas se muestran como n (%) y las cuantitativas como media (desviación típica).

Se muestran únicamente los OR (IC) o TE de los valores significativos.

^a TE expresado como d de Cohen.

^b Significativo tras controlar por covariables (edad, sexo y presencia de cualquier diagnóstico actual en Eje I).

Tabla 10.3. Funcionamiento psicosocial y adaptación socio-académica en hTB y hCC en estadio postpuberal (Tanner III-IV-V)

	hTB (n=61)	hCC (n=57)	χ^2 / t	p	OR (IC)/ TE ^a
C-GAS	81,02 (11,87)	85,95 (7,82)	-2,65	0,01^b	0,49
PAS actual (mediana/amplitud intercuartil)	0,29 (0,32)	0,17 (0,2)	3,74	<0,001^b	0,69
PAS disfuncional^c	14 (25)	3 (5,4)	8,39	0,01	5,46 (1,48-20,16)
PAS disfunción social^c	8 (14,3)	1 (1,8)	5,92 [‡]	0,03	8,45 (1,02-69,89)
PAS disfunción académica^c	17 (30,4)	6 (10,7)	6,62	0,02	3,28 (1,91-9,05)

Negrita si $p < 0,05$ [‡] Test exacto de Fisher

Abreviaturas: hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza; TE: Tamaño del efecto; C-GAS: Children's Global Assessment Scale; PAS: Premorbid Adjustment Scale.

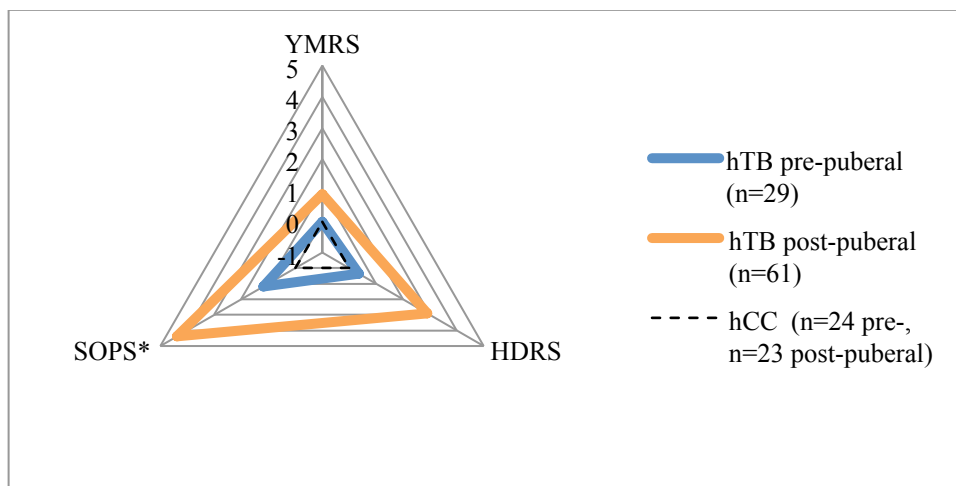
Las variables cualitativas se muestran como n (%) y las cuantitativas como media (desviación típica) a no ser que se especifique.

Se muestran únicamente los OR (IC) o TE de los valores significativos.

^a TE expresado como d de Cohen.

^b Significativo tras controlar por covariables (edad, sexo y presencia de cualquier diagnóstico actual en Eje I). ^c PAS ≥ 0.33 .

Figura 3.1. Dimensiones clínicas en hTB en base al estadio de desarrollo

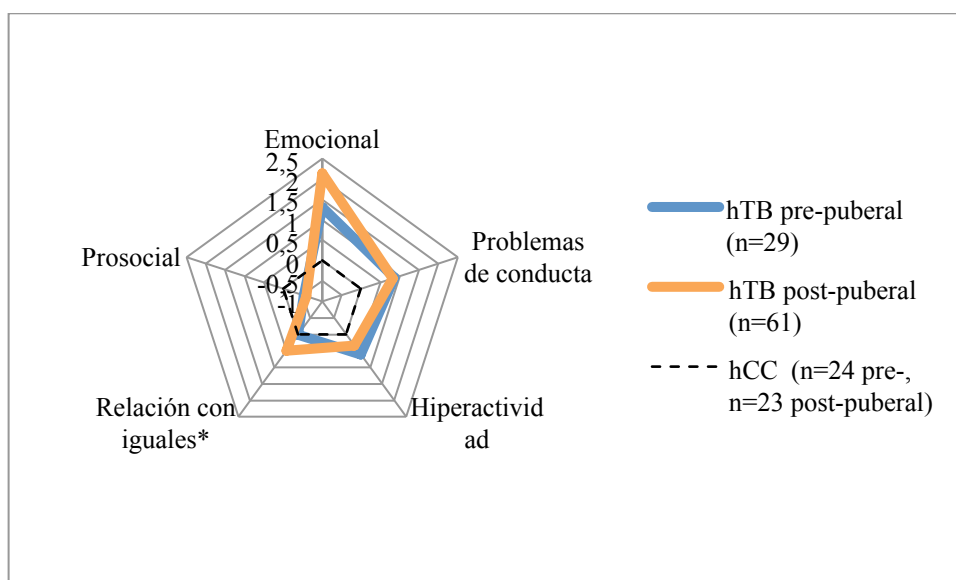


Puntuaciones z basadas en la muestra hCC sin patología a lo largo de la vida para cada estadio de desarrollo

* Resultados estadísticamente significativos: hTB pre- vs post-puberal (utilizando sexo y cualquier diagnóstico actual en Eje I como covariable): SOPS ($\chi^2=10.79$, $p=0.00$, d de Cohen= $0,87$), YMRS ($\chi^2=4.43$, $p=0.035$, d de Cohen= $0,45$), HDRS ($\chi^2=5.86$, $p=0.015$, d de Cohen= $0,47$).

Abreviaturas: hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios; YMRS Young Mania Rating Scale, HDRS Hamilton Depression Rating Scale, SOPS Scale of Prodromal Symptoms.

Figura 3.2. Dimensiones del Cuestionario de Capacidades y Dificultades (SDQ) en hTB en base al estadio de desarrollo

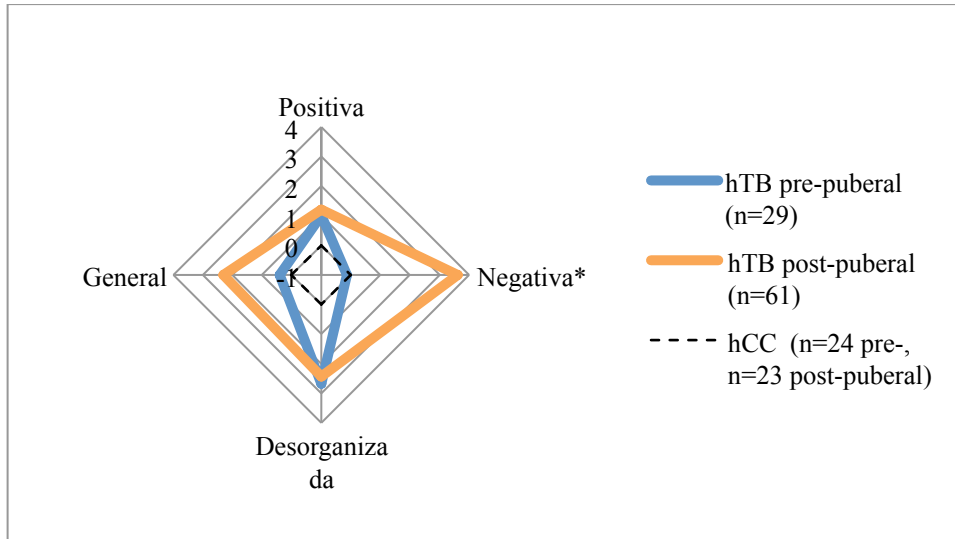


Puntuaciones z basadas en la muestra hCC sin patología a lo largo de la vida para cada estadio de desarrollo

* Resultados estadísticamente significativos: hTB pre- vs post-puberal (utilizando sexo y cualquier diagnóstico actual en Eje I como covariable): Problemas de relación con iguales ($F=1,96$, $p=0.002$, d de Cohen= $0,55$).

Abreviaturas: hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire.

Figura 3.3. Dimensiones de la Escala de Síntomas Prodrómicos (SOPS) en hTB en base al estadio de desarrollo



Puntuaciones z basadas en la muestra hCC sin patología a lo largo de la vida para cada estadio de desarrollo

* Resultados estadísticamente significativos: hTB pre- vs postpuberal (utilizando sexo y cualquier diagnóstico actual en Eje I como covariable): SOPS Negativa ($F=16,60$, $p=0.001$, d de Cohen= $0,64$).

Abreviaturas: hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios; SOPS: Scale of Prodromal Symptoms.

5. DIFERENCIAS EN BASE AL SEXO ENTRE HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR E HIJOS DE CONTROLES COMUNITARIOS Y ENTRE EL SEXO FEMENINO Y MASCULINO DENTRO DE LA MUESTRA DE HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR

Tal como se muestra en las tablas 11.1-11.3, en el sexo femenino se encuentra en la muestra de hCC una mayor prevalencia de TDAH que en hTB. Por otro lado, las niñas hTB muestran una peor adaptación socio-académica expresada por la PAS actual, con disfunción especialmente a nivel académico. En la muestra de hTB encontramos a su vez peores puntuaciones en la HDRS y subescalas emocional y prosocial de la SDQ. Estos resultados se mantienen significativos al controlar por edad y presencia de cualquier diagnóstico actual en Eje I (PAS actual $F=5,47$, $p=0,02$, $d=0,48$; HDRS $F=9,1$ $p=0,003$ $d=0,62$; SDQ emocional $F=9,7$ $p=0,002$ $d=0,64$; SDQ prosocial $F=5,74$ $p=0,02$, $d=0,5$).

Al explorar la submuestra de sexo femenino en base al estadio de desarrollo, encontramos que las niñas de la muestra de hTB en estadio prepuberal (hTB $n=15$ y hCC $n=28$) muestran peores resultados en la SDQ prosocial ($U=118,5$, $p=0,01$, $d=0,76$), lo cual se mantiene tras controlar por diagnóstico actual ($\chi^2=6,48$, $p=0,01$, $d=0,84$), mientras que comparado con las hCC en estadio postpuberal (hTB $n=25$ y hCC $n=31$) las hTB presentan peores puntuaciones en la HDRS ($U=254,5$, $p=0,01$, $d=0,61$), SDQ emocional ($U=215$, $p=0,03$, $d=0,82$) además de disfunción en la PAS académica ($\chi^2=6,57$; $p=0,015$, OR [IC] 7,25 [1,37-38,33]), lo que se mantiene tras controlar por diagnóstico actual [HDRS ($\chi^2=10,13$, $p=0,001$, $d=0,94$), SDQ emocional ($\chi^2=6,64$, $p=0,01$, $d=0,73$).

En sexo masculino (ver tablas 12.1-12.3), se encuentra en hTB una mayor prevalencia de cualquier diagnóstico en Eje I (tanto actual como a lo largo de la vida), presencia de 2 o más diagnósticos de Eje I, trastornos internalizantes y externalizantes así como la comorbilidad entre ambos y de forma más específica una mayor prevalencia de trastornos afectivos, de ansiedad y TDAH. A nivel funcional, los niños en la muestra de hTB muestran peores resultados que los hCC en la C-GAS y en la PAS actual (social

y académica). En cuanto a las escalas clínicas, los niños en la muestra de hTB presentan mayores puntuaciones en la CMRS, SOPS total y subescalas positiva, negativa y desorganizada, y las subescalas emocional y de relación con iguales de la SDQ. Tras controlar por covariables (edad y presencia de cualquier diagnóstico actual en Eje I) se mantiene la significación únicamente en la subescala de relación con iguales de la SDQ ($\chi^2=4,65$, $p=0,03$, $d=0,45$) y en la PAS actual ($\chi^2=5,38$, $p=0,02$, $d=0,47$).

En cuanto a los estadios pre- y postpuberal en la submuestra de sexo masculino, a nivel prepuberal (hTB $n=14$ y hCC $n=22$) encontramos diferencias significativas en cuanto a una mayor presencia de 2 o más diagnósticos a lo largo de la vida ($\chi^2=15,22$; $p<0,001$, OR [IC] 37,8 [3,85-371,29]) en los hTB. En el estadio postpuberal (hTB $n=36$ y hCC $n=26$) existen a nivel categorial mayores tasas en hTB de trastorno internalizante ($\chi^2=7,16$, $p=0,01$, OR [IC] 4,69 [1,45-15,19]) y presencia de 2 o más diagnósticos a lo largo de la vida ($\chi^2=10,27$; $p<0,001$, OR [IC] 6,87 [1,97-24,04]), y diferencias significativas en lo dimensional en cuanto a la YMRS ($U=326$, $p=0,04$, $d=0,53$), CMRS ($U=324$, $p=0,04$, $d=0,54$), HDRS ($U=288$, $p=0,01$, $d=0,69$), subescalas emocional ($U=236$, $p=0,02$, $d=0,93$) y de relación con iguales de la SDQ ($U=267,5$, $p=0,01$, $d=0,78$), y las subescalas negativa ($U=224$, $p=0,04$, $d=0,99$), desorganizada ($U=214$, $p=0,03$, $d=1,04$) y total ($U=170,5$, $p=0,01$, $d=1,28$) de la SOPS, con una peor adaptación socio – académica ($U=359,5$, $p=0,02$, $d=0,4$). Tras controlar por la presencia de diagnóstico actual, se mantiene la significación en la HDRS ($\chi^2=4,99$, $p=0,02$, $d=0,59$) y la SDQ de relación con iguales ($\chi^2=5,81$, $p=0,02$, $d=0,64$).

Cuando se compara el sexo femenino y masculino dentro de la muestra de hTB, encontramos en sexo masculino una mayor prevalencia de cualquier diagnóstico en Eje I a lo largo de la vida ($\chi^2=5,51$; $p=0,03$; OR [IC] 2,85 [1,17-6,9]), mayor prevalencia de diagnóstico actual ($\chi^2=8,04$; $p=0,01$; OR [IC] 3,5 [1,45-8,45]), mayor presencia de dos o más diagnósticos ($\chi^2=7,02$; $p=0,01$; OR [IC] 3,22 [1,34-7,76]), comorbilidad entre trastornos internalizantes y externalizantes ($\chi^2=6,09$; $p=0,02$; OR [IC] 4,8 [1,27-18,11]), trastornos externalizantes ($\chi^2=14,97$; $p<0,001$; OR [IC] 8,31 [2,57-26,84]) y específicamente TDAH ($\chi^2=18,62$; $p<0,001$; OR [IC] 4,8 [1,27-18,11]). No se encuentran diferencias a nivel de funcionamiento psicosocial y adaptación socio-académica entre ambos sexos dentro de la muestra de hTB. En las escalas clínicas,

encontramos en sexo masculino peores puntuaciones en la subescala de desorganización de la SOPS ($p=0,01$, $U=396$ y $d=1,21$) y la subescala de relación con iguales de la SDQ ($p=0,003$, $t=-3,09$ y $d=0,66$). Tras controlar por covariables (edad y presencia de cualquier diagnóstico actual) únicamente se mantiene significativa la subescala de relación con iguales de la SDQ. En las Figuras 4.1 – 4.3 se muestran las dimensiones sintomáticas de sexo femenino y masculino en la muestra de hTB.

En cuanto a la comparación entre sexo femenino y masculino en la muestra de hTB según el estadio de desarrollo, encontramos que los niños a edad prepuberal muestran mayores tasas de TDAH ($\chi^2=6,81$, $p=0,01$, OR [IC] 0,07 [0,01-0,7]) y una tendencia a más trastornos externalizantes ($\chi^2=4,55$, $p=0,05$, OR [IC] 0,15 [0,02-0,95]) que las niñas. En estadio postpuberal, los chicos adolescentes presentan a nivel categorial mayores tasas de trastornos externalizantes ($\chi^2=10,58$, $p=0,01$, OR [IC] 0,1 [0,02-0,47]) y TDAH ($\chi^2=12,01$, $p<0,001$, OR [IC] 0,05 [0,01-0,43]) que las chicas adolescentes y a nivel dimensional peores puntuaciones en la SDQ de relación con iguales ($U=247$, $p=0,017$, $d=0,82$) y la SOPS desorganizada ($U=182,5$, $p=0,03$, $d=1,16$). Los resultados en las escalas dimensionales no se mantienen significativos tras controlar por la presencia de diagnóstico actual.

Al hacer un estudio de correlaciones entre las escalas clínicas y funcionales en niños y niñas en la muestra de hTB, se encuentra que en niñas la C-GAS correlaciona de manera significativa con la subescala emocional de la SDQ ($r=0,43$ $p=0,01$) y todas las subescalas de la SOPS (positiva $r=0,5$ $p=0,01$; negativa $r=0,57$ $p=0,001$; desorganizada $r=0,43$ $p=0,2$; general $r=0,6$ $p<0,001$); la PAS actual por otro lado correlaciona en niñas con las subescalas emocional ($r=0,34$ $p=0,04$), de relación con iguales ($r=0,4$ $p=0,02$) y prosocial de la SDQ ($r=0,38$ $p=0,02$) y con las subescalas negativa ($r=0,64$ $p<0,001$), desorganizada ($r=0,37$ $p=0,04$) y general de la SOPS ($r=0,47$ $p=0,01$).

En los niños, se encuentra correlación de la C-GAS con la subescala emocional ($r=0,48$ $p=0,001$) y de relación con iguales de la SDQ ($r=0,36$ $p=0,02$) y con todas las subescalas de la SOPS (positiva $r=0,41$ $p=0,01$; negativa $r=0,58$ $<0,001$; desorganizada $r=0,61$ $<0,001$; general $r=0,71$ $p<0,001$). La PAS en niños hTB correlaciona con todas las subescalas de la SDQ (emocional $r=0,44$ $p=0,01$, conductual $r=0,39$ $p=0,01$,

hiperactividad $r=0,35$ $p=0,02$, relación con iguales $r=0,41$ $p=0,01$, prosocial $r=0,39$ $p=0,01$) y las subescalas negativa ($r=0,44$ $p=0,01$) y desorganizada de la SOPS ($r=0,5$ $p=0,002$).

Tabla 11.1. Datos sociodemográficos y categorías diagnósticas en Eje I en hTB y hCC de sexo femenino

	hTB (n=40)	hCC (n=59)	χ^2 / t	p	OR (IC)
Datos sociodemográficos					
Raza: caucásica	40 (100)	59 (100)			
Edad	12,1 (3,41)	11,53 (3,24)	0,85	0,40	
ESE (mediana/amplitud intercuartil)	50 (37,25)	42 (7,5)	-0,89	0,37	
ESE medio-bajo ^a	10 (25)	50 (84,7)	1,46	0,29	
ESE alto ^a	30 (75)	9 (15,3)			
Madre afecta	24 (60)	NA			
Categorías diagnósticas en Eje I^b					
Cualquier diagnóstico de Eje I a lo largo de la vida	20 (50)	31 (52,5)	0,06	0,84	
Cualquier diagnóstico Eje I actual	12 (30)	22 (37,3)	0,56	0,52	
Presencia de 2 o más diagnósticos de Eje I	12 (30)	10 (16,9)	2,35	0,14	
T. Internalizante ^c	18 (45)	18 (30,5)	2,16	0,20	
T. Externalizante ^d	4 (10)	15 (25,4)	3,65	0,07	
Comorbilidad T. Internalizante y Externalizante	3 (7,5)	5 (8,5)	0,03	1,00	
T. Afectivo	6 (15)	5 (8,5)	1,03 ^y	0,34	
T. Ansiedad	13 (32,5)	15 (25,4)	0,59	0,49	
TDAH	2 (5)	14 (23,7)	6,17	0,02	0,17 (0,03-0,79)
T. Conducta	2 (5)	1 (1,7)	0,89 ^y	0,56	
Uso/ Abuso de sustancias	3 (7,5)	1 (1,7)	2,07	0,3	
Otros ^e	7 (17,5)	7 (11,9)	0,62	0,56	

Negrita si $p < 0,05$ ^y Test exacto de Fisher

Abreviaturas: hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza; ESE: Estatus Socio-Económico; NA: No aplica; T.: Trastorno; TB: Trastorno bipolar; NE: No especificado; TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Las variables cualitativas se muestran como N (%) y las cuantitativas como media (desviación típica) a no ser que se especifique.

Se muestran únicamente los OR (IC) de los valores significativos.

^a ESE alto: puntuaciones de I y II en la escala de Hollingshead-Redlich; ESE medio-bajo: puntuaciones de II y III.

^b Espectro diagnóstico amplio, considerando los diagnósticos a lo largo de la vida (pasado y/o actual a no ser que se especifique) e incluyendo los trastornos subumbrales (diagnóstico definitivo o probable en la K-SADS-PL).

^c Trastorno internalizante: incluye trastorno afectivo y trastorno de ansiedad.

^d Trastorno externalizante: incluye TDAH, trastorno de conducta (trastorno oposicionista desafiante o trastorno de conducta) y trastorno por abuso de sustancias.

^e Otros diagnósticos incluye: trastorno de la conducta alimentaria, trastorno de tics, enuresis/ encopresis.

Tabla 11.2. Escalas clínicas en hTB y hCC de sexo femenino

	hTB (n=40)	hCC (n=59)	t/U	p	TE ^a
YMRS	0,85 (1,53)	0,8 (1,67)	1127 [*]	0,63	
HDRS	2,1 (3,82)	0,61 (1,35)	2,37	0,02^b	0,49
CMRS	3,47 (4,22)	2,83 (3,91)	10,88 [*]	0,92	
SOPS	4,33 (9,75)	1,71 (2,35)	785,5 [*]	0,70	
Positiva	0,77 (2,57)	0,31 (0,84)	743,5 [*]	0,28	
Negativa	1,53 (3,58)	0,31 (0,69)	720,5 [*]	0,20	
Desorganizada	0,7 (0,97)	0,58 (0,99)	752,5 [*]	0,39	
General	1,33 (2,51)	0,53 (1,17)	1,66	0,10	
SDQ					
Emocional	2,5 (2,19)	1,49 (1,54)	2,46	0,01^b	0,5
Conducta	1,68 (1,53)	1,33 (1,42)	928 [*]	0,22	
Hiperactividad	2,66 (2,12)	2,34 (2,26)	-0,17	0,86	
Problemas con iguales	1,08 (1,65)	1,17 (1,59)	-0,28	0,78	
Prosocial	7,7 (2,05)	8,6 (1,57)	-2,39	0,02^b	0,49

Negrita si p<0,05

**U de Mann-Whitney*

Abreviaturas: hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza; TE: Tamaño del efecto; YMRS: Young Mania Rating Scale; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; CMRS: Child Mania Rating Scale; SOPS: Scale of Prodromal Symptoms; SDQ Strengths and Difficulties Questionnaire.

Las variables cualitativas se muestran como n (%) y las cuantitativas como media (desviación típica).

Se muestran únicamente los OR (IC) o TE de los valores significativos.

^a TE expresado como d de Cohen.

^b Significativo tras controlar por covariables (edad y presencia de cualquier diagnóstico actual en Eje I).

Tabla 11.3. Funcionamiento psicosocial y adaptación socio-académica en hTB y hCC de sexo femenino

	hTB (n=40)	hCC (n=59)	χ^2/t	p	OR (IC)/ TE ^a
C-GAS	84, 53 (10,32)	86,56 (10,83)	-1,11	0,27	
PAS actual (mediana/amplitud intercuartil)	0,3 (0,39)	0,08 (0,12)	1,99	0,04^b	0,41
PAS disfuncional ^c	7 (17,9)	3 (5,1)	4,24 [‡]	0,08	
PAS disfunción social ^c	6 (15,4)	3 (5,1)	2,99 [‡]	0,15	
PAS disfunción académica ^c	8 (20,5)	3 (5,1)	5,61 [‡]	0,02	4,67 (1,15-18,85)

Negrita si $p < 0,05$ [‡] Test exacto de Fisher

Abreviaturas: hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza; TE: Tamaño del efecto; C-GAS: Children's Global Assessment Scale; PAS: Premorbid Adjustment Scale.

Las variables cualitativas se muestran como n (%) y las cuantitativas como media (desviación típica) a no ser que se especifique.

Se muestran únicamente los OR (IC) o TE de los valores significativos.

^a TE expresado como d de Cohen.

^b Significativo tras controlar por covariables (edad, sexo y presencia de cualquier diagnóstico actual en Eje I). ^c PAS ≥ 0.33 .

Tabla 12.1. Datos sociodemográficos y categorías diagnósticas en Eje I en hTB y hCC de sexo masculino

	hTB (n=50)	hCC (n=48)	χ^2/t	p	OR (IC)
Datos sociodemográficos					
Raza: caucásica	48 (96)	44 (91,7)	6,14		
Edad	12,86 (2,75)	11,92 (3,15)	1,58	0,12	
ESE (mediana/amplitud intercuartil)	58 (19)	46 (15,5)	0,35	0,72	
ESE medio-bajo ^a	9 (18)	7 (14,6)	0,21	0,79	
ESE alto ^a	41 (82)	41 (85,4)			
Madre afecta	22 (44,9)	NA			
Categorías diagnósticas en Eje I^b					
Cualquier diagnóstico de Eje I a lo largo de la vida	37 (74)	23 (47,9)	7,01	0,01	3,09 (1,32-7,23)
Cualquier diagnóstico Eje I actual	30 (60)	15 (31,3)	8,15	0,01	3,3 (1,44-7,59)
Presencia de 2 o más diagnósticos de Eje I	29 (58)	5 (10,4)	24,47	<0,001	11,48 (4,02-35,08)
T. Internalizante ^c	26 (52)	9 (18,8)	11,79	0,001	4,69 (1,88-11,69)
T. Externalizante ^d	25 (50)	11 (22,9)	7,73	0,01	3,1 (1,3-7,43)
Comorbilidad T. Internalizante y Externalizante	14 (28)	3 (6,3)	8,08	0,01	5,83 (1,56-21,87)
T. Afectivo	14 (28)	4 (8,3)	6,32	0,02	4,28 (1,29-14,14)
T. Ansiedad	18 (36)	6 (12,5)	7,31	0,01	3,94 (1,4-11,05)
TDAH	23 (46)	11 (22,9)	5,76	0,02	2,86 (1,2-6,86)
T. Conducta	7 (14)	1 (2,1)	4,64 [¥]	0,060	
Uso/ Abuso de sustancias	2 (4)	5 (10,4)	1,52	0,26	
Otros ^e	11 (22)	9 (18,8)	0,16	0,800	

Negrita si $p < 0,05$ [¥] Test exacto de Fisher

Abreviaturas: hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza; ESE: Estatus Socio-Económico; NA: No aplica; T.: Trastorno; TB: Trastorno bipolar; NE: No especificado; TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Las variables cualitativas se muestran como N (%) y las cuantitativas como media (desviación típica) a no ser que se especifique.

Se muestran únicamente los OR (IC) de los valores significativos.

^a ESE alto: puntuaciones de I y II en la escala de Hollingshead-Redlich; ESE medio-bajo: puntuaciones de II y III.

^b Espectro diagnóstico amplio, considerando los diagnósticos a lo largo de la vida (pasado y/o actual a no ser que se especifique) e incluyendo los trastornos subumbrales (diagnóstico definitivo o probable en la K-SADS-PL).

^c Trastorno internalizante: incluye trastorno afectivo y trastorno de ansiedad.

^d Trastorno externalizante: incluye TDAH, trastorno de conducta (trastorno oposicionista desafiante o trastorno de conducta) y trastorno por abuso de sustancias.

^e Otros diagnósticos incluye: trastorno de la conducta alimentaria, trastorno de tics, enuresis/ encopresis.

Tabla 12.2. Escalas clínicas en hTB y hCC de sexo masculino

	hTB (n=50)	hCC (n=48)	χ^2/ t	p	TE ^a
YMRS	1,31 (2,5)	0,92 (2,21)	951*	0,07	
HDRS	1,79 (2,37)	1,21 (2,56)	946*	0,10	
CMRS	5,33 (5,11)	2,87 (3,32)	2,79	0,01	0,57
SOPS	4,03 (4,55)	1,45 (2,79)	3,01	0,004	0,61
Positiva	0,61 (1,05)	0,19 (0,71)	621,5*	0,01	0,91
Negativa	1,03 (1,88)	0,19 (0,71)	2,24	0,03	0,45
Desorganizada	1,34 (1,53)	0,38 (0,96)	518*	0,001	1,12
General	1,05 (1,66)	0,59 (1,48)	1,29	0,2	
SDQ					
Emocional	2,87 (2,59)	1,52 (1,66)	724*	0,01	0,73
Conducta	2,06 (1,51)	1,56 (1,2)	1,76	0,08	
Hiperactividad	3,68 (2,62)	3,5 (2,47)	0,34	0,73	
Problemas con iguales	2,38 (2,13)	1,26 (1,61)	739*	0,01^b	0,7
Prosocial	7,32 (2,05)	7,69 (1,88)	-0,92	0,36	

Negrita si $p < 0,05$

* U de Mann-Whitney

Abreviaturas: hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza; TE: Tamaño del efecto; YMRS: Young Mania Rating Scale; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; CMRS: Child Mania Rating Scale; SOPS: Scale of Prodromal Symptoms; SDQ Strengths and Difficulties Questionnaire.

Las variables cualitativas se muestran como n (%) y las cuantitativas como media (desviación típica).

Se muestran únicamente los OR (IC) o TE de los valores significativos.

^a TE expresado como d de Cohen.

^b Significativo tras controlar por covariables (edad y presencia de cualquier diagnóstico actual en Eje I).

Tabla 12.3. Funcionamiento psicosocial y adaptación socio-académica en hTB y hCC de sexo masculino

	hTB (n=50)	hCC (n=48)	χ^2/ t	p	OR(IC)/ TE ^a
C-GAS	80,69 (11,35)	86,06 (8,22)	-2,64	0,01	0,53
PAS actual (mediana/amplitud intercuartil)	0,25 (0,23)	0,2 (0,19)	2,79	0,01^b	0,56
PAS disfuncional ^c	10 (22,7)	3 (6,5)	4,78	0,03	3,75 (0,96-14,59)
PAS disfunción social ^c	5 (11,4)	0,000	5,53 [‡]	0,03	
PAS disfunción académica ^c	12 (27,3)	6 (13)	2,85	0,12	

Negrita si $p < 0,05$ [‡] Test exacto de Fisher

Abreviaturas: hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza; TE: Tamaño del efecto; C-GAS: Children's Global Assessment Scale; PAS: Premorbid Adjustment Scale.

Las variables cualitativas se muestran como n (%) y las cuantitativas como media (desviación típica) a no ser que se especifique.

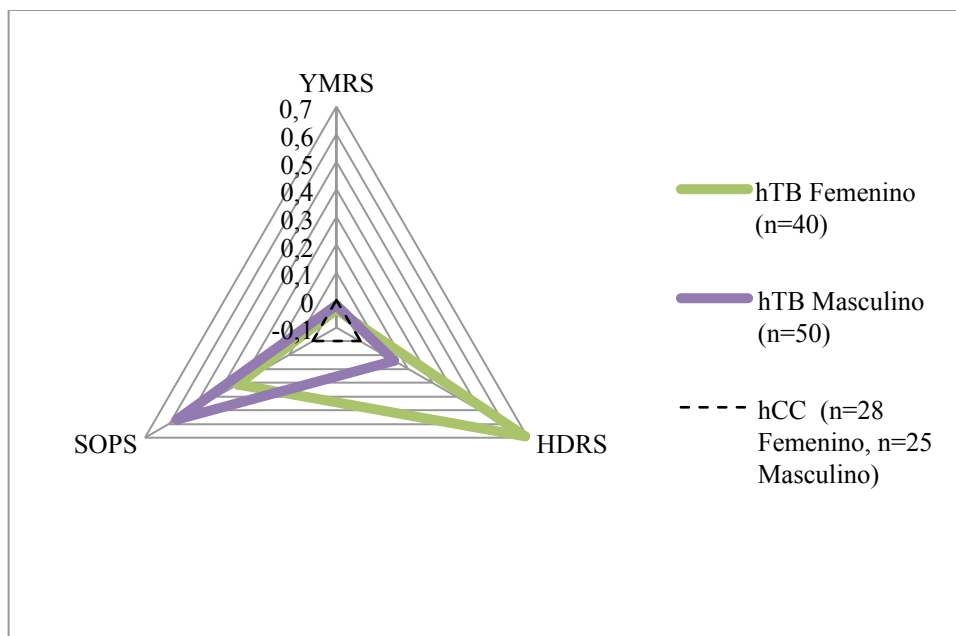
Se muestran únicamente los OR (IC) o TE de los valores significativos.

^a TE expresado como d de Cohen.

^b Significativo tras controlar por covariables (edad, sexo y presencia de cualquier diagnóstico actual en Eje I).

^c PAS ≥ 0.33 .

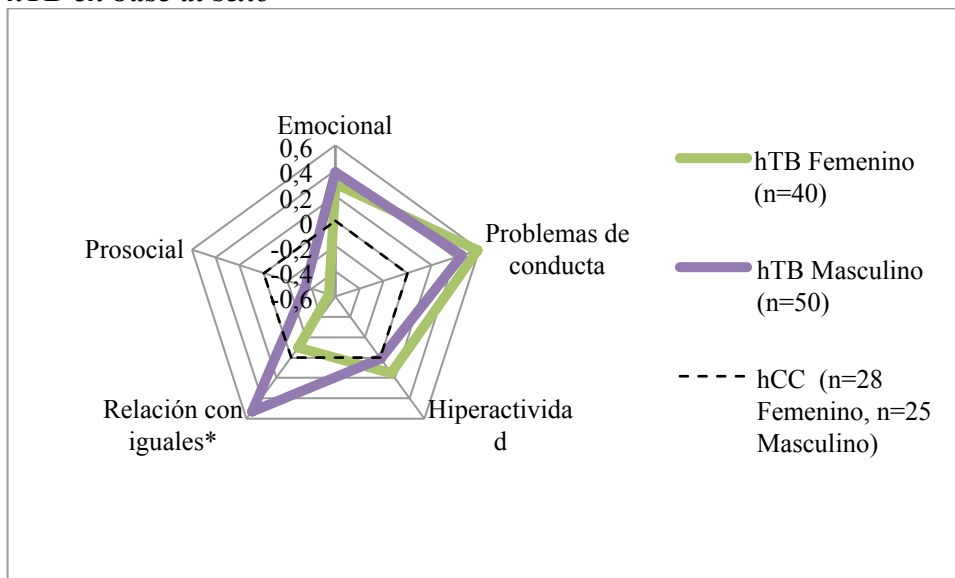
Figura 4.1. Dimensiones clínicas en hTB en base al sexo



Puntuaciones z basados en la muestra hCC sin patología a lo largo de la vida para cada sexo

Abreviaturas: hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios; YMRS Young Mania Rating Scale, HDRS Hamilton Depression Rating Scale, SOPS Scale of Prodromal Symptoms.

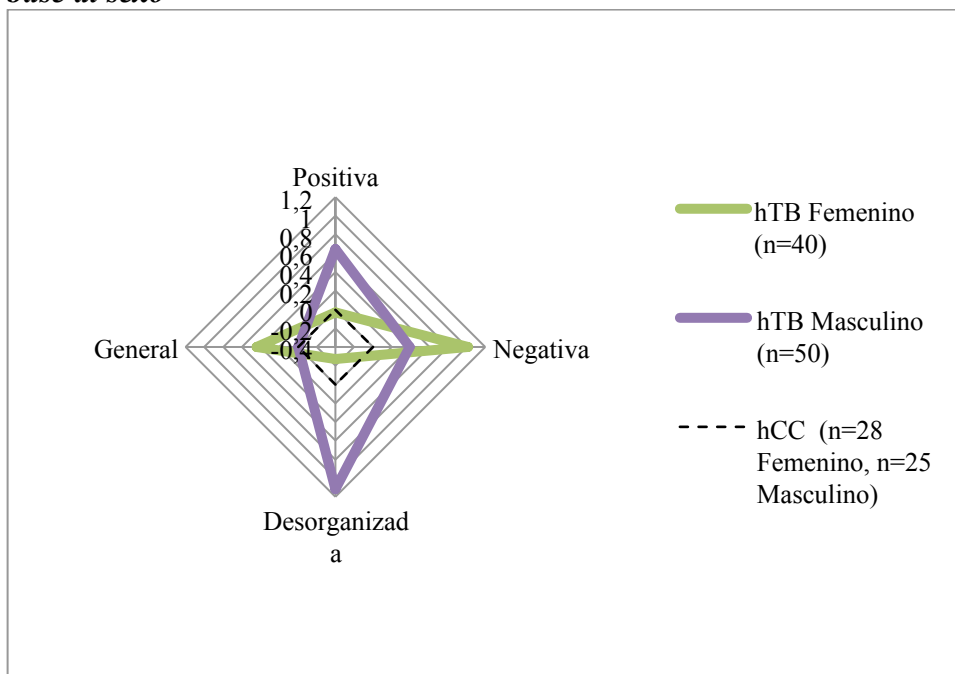
Figura 4.2. Dimensiones del Cuestionario de Capacidades y Dificultades (SDQ) en hTB en base al sexo



Puntuaciones z basadas en la muestra hCC sin patología a lo largo de la vida para cada sexo

* Resultados estadísticamente significativos: hTB sexo femenino vs masculino (utilizando edad y cualquier diagnóstico actual en Eje I como covariable): SDQ Relación con iguales ($F=5,55$, $p=0.003$, d de Cohen=0,51). **Abreviaturas:** hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire.

Figura 4.3. Dimensiones de la Escala de Síntomas Prodrómicos (SOPS) en hTB en base al sexo



Puntuaciones z basadas en la muestra hCC sin patología a lo largo de la vida para cada sexo. **Abreviaturas:** hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios; SOPS: Scale of Prodromal Symptoms.

6. TEMPERAMENTO: DIMENSIONES, FACTORES Y PREDICCIÓN DEL RIESGO DE PSICOPATOLOGÍA Y DISFUNCIÓN SOCIO-ACADÉMICA EN HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR E HIJOS DE CONTROLES COMUNITARIOS

No se encontraron diferencias estadísticas significativas al comparar las variables socio-demográficas y clínicas entre la submuestra de aquellos hTB (n=80) y hCC (n=101) con disponibilidad de la DOTS y aquellos en los que no estaba disponible.

La Tabla 13 muestra los resultados de comparar las dimensiones y factores de temperamento entre hTB y hCC. En los análisis sin ajustar, los hTB muestran significativamente valores más bajos que los hCC en las dimensiones de calidad del afecto y actividad durante el sueño así como en los factores actividad y adaptabilidad. Tras controlar por covariables (familia, edad, sexo, estatus socioeconómico y cualquier diagnóstico actual), se mantiene significación en todas las variables mencionadas salvo en el factor adaptabilidad. Las Figuras 5.1 y 5.2 muestran la distribución de las dimensiones y factores de temperamento respectivamente utilizando como referencia los hCC sin patología a lo largo de la vida.

Los resultados de los análisis bivariantes tras evaluar la asociación de variables demográficas y de temperamento con la presencia de psicopatología en Eje I a lo largo de la vida y la adaptación socio-académica en los hTB se muestran en el Anexo III. El modelo de regresión logística binaria (Tabla 14) muestra que puntuaciones más bajas en la dimensión de calidad del afecto predice la presencia de cualquier diagnóstico a lo largo de la vida y cualquier trastorno internalizante, mientras que el sexo masculino y puntuaciones más bajas en las dimensiones calidad del afecto y orientación hacia la tarea predicen la presencia de cualquier trastorno externalizante. Menores puntuaciones en las dimensiones de flexibilidad/ rigidez, calidad del afecto, orientación hacia la tarea y actividad durante el sueño predicen una adaptación socio-académica moderada-baja en los hTB. En un modelo de regresión lineal confirmatorio se identifican los mismos predictores para adaptación socio-académica actual, siendo el principal predictor las puntuaciones más bajas en la dimensión de calidad del afecto (Tabla 15).

Tabla 13. Dimensiones y factores de temperamento en hTB y hCC

	<i>hTB</i> (<i>n</i> =80)	<i>hCC</i> (<i>n</i> =101)	<i>t</i> / <i>p</i>	<i>Modelo mixto</i> ¹	<i>Modelo mixto</i> ²
Dimensiones					
Regularidad-sueño	-0,18 (1,13)	0,02 (1,05)	-1,19/ 0,23		
Regularidad-Alimentación	0,05 (1,19)	0,1 (0,98)	-0,33/ 0,74		
Regularidad-Hábitos diarios	0,31 (1,23)	0,02 (0,93)	1,71/ 0,09		
Nivel de actividad	0,004 (1,38)	0,35 (1,25)	-1,74/0,08		
Actividad-Sueño	-0,31 (1,11)	0,07 (1,1)	-2,27/ 0,02 / <i>d</i> =0,34	<i>t</i> =-2,05/ p=0,04 / <i>d</i> =0,31	<i>t</i> =-2,04/ p=0,04 / <i>d</i> =0,31
Orientación hacia la tarea	-0,3 (1,51)	-0,15 (1,2)	-0,72/ 0,47		
Calidad del afecto	-0,73 (1,51)	-0,03 (1,09)	-3,45/ 0,001 / <i>d</i> =0,52	<i>t</i> =-2,79/ p=0,01 / <i>d</i> =0,42	<i>t</i> =-2,38/ p=0,02 / <i>d</i> =0,36
Acercamiento-abandono	-0,28 (1,12)	-0,03 (1,06)	-1,56/ 0,12		
Flexibilidad-rigidez	0,13 (1,06)	0,17 (1,02)	0,25/ 0,8		
Factores					
Regularidad	-0,04 (1,3)	-0,001 (0,98)	-0,22/ 0,83		
Actividad	-0,18 (1,18)	0,26 (1,13)	-2,52/ 0,01 / <i>d</i> =0,38	<i>t</i> =-2,21/ 0,03 / <i>d</i> =0,33	<i>t</i> =-2,45/ p=0,02 / <i>d</i> =0,37
Adaptabilidad	-0,57 (1,33)	-0,15 (1,11)	-2,32/ 0,02 / <i>d</i> =0,35	<i>t</i> =-1,94/ <i>p</i> =0,06/ <i>d</i> =0,29	<i>t</i> =-1,53/ <i>p</i> =0,13/ <i>d</i> =0,23

Negrita si $p < 0,05$

Abreviaturas: *hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios.*

Las puntuaciones en las dimensiones y factores del temperamento se presentan como puntuaciones z basadas en los resultados de la muestra de hijos de controles comunitarios sin psicopatología a lo largo de la vida.

Las variables cuantitativas se muestran como media (desviación típica).

Se muestran únicamente los modelos mixtos de los valores significativos:

¹*Covariables en el modelo: familia, edad, sexo, estatus socioeconómico (alto – medio/bajo).*

²*Covariables en el modelo: familia, edad, sexo, estatus socioeconómico (alto – medio/bajo), cualquier diagnóstico a lo largo de la vida (clínico o subclínico).*

Tabla 14. Modelos de regresión logística – Predicción del riesgo de psicopatología y disfunción socio – académica actual en hTB

	Predictores	<i>B</i>	<i>ES</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>	OR [95% IC]	AUC [95% CI]	<i>R</i> ² _N
Cualquier diagnóstico de Eje I^a	Menor calidad del afecto	0,8 4	0,2 4	11,83	0,001	2,31 [1,43- 3,71]	0,77 [0,66- 0,88]	0,2 7
	Trastorno Internalizante	Menor calidad del afecto	0,6 1	0,1 9	10,76	0,001	1,84 [1,28- 2,64]	0,72 [0,61- 0,83]
Trastorno Externalizante	Sexo masculino	1,7 2	0,6 4	7,21	0,01	5,58 [1,59- 19,6]		
	Menor calidad del afecto	0,4 3	0,1 9	4,13	0,04	1,48 [1,01- 2,18]	0,82 [0,72- 0,92]	0,3 7
	Menor orientación hacia la tarea	0,5 3	0,2	6,8	0,001	1,69 [1,14- 2,51]		
Disfunción socio – académica^b	Menor calidad del afecto	0,8 6	0,3 4	6,62	0,01	2,37 [1,23- 4,57]		
	Menor orientación hacia la tarea	0,9 9	0,3 4	8,73	0,003	2,72 [1,4- 5,27]	0,93 [0,85-1]	0,65
	Menor flexibilidad	1,5 9	0,5 5	8,27	0,004	4,91 [1,66- 14,52]		
	Menor actividad durante el sueño	1,5 9	0,5 9	7,05	0,01	4,88 [1,51- 15,63]		

Abreviaturas: AUC: Área bajo la curva ROC (característica operativa del receptor); IC: Intervalo de Confianza; OR: Odds Ratio; *R*²_N: Nagelkerke's pseudo-*R*², *ES*: Error Standard.

^a Espectro diagnóstico amplio, considerando los diagnósticos a lo largo de la vida (pasado y/o actual) e incluyendo los trastornos subumbrales (diagnóstico definitivo o probable en la K-SADS-PL).

^b PAS \geq 0.33.

Sólo se muestran los predictores significativos. Covariables introducidas inicialmente en el modelo: 1) Para cualquier diagnóstico de Eje I: edad, sexo, estatus socioeconómico, madre afecta, calidad del afecto, acercamiento/ alejamiento, flexibilidad/ rigidez, nivel de actividad general, orientación hacia la tarea; 2) Para trastorno internalizante: edad, sexo, estatus socioeconómico, madre afecta, calidad del afecto, acercamiento/ alejamiento, flexibilidad/ rigidez, regularidad – alimentación; 3) Para trastorno externalizante: edad, sexo, estatus socioeconómico, madre afecta, calidad del afecto, nivel de actividad general, orientación hacia la tarea; 4) Para disfunción socio – académica: edad, sexo, estatus socioeconómico, madre afecta, cualquier diagnóstico en eje I, calidad del afecto, acercamiento/ alejamiento, flexibilidad/ rigidez, nivel de actividad general, nivel de actividad durante el sueño, orientación hacia la tarea.

Tabla 15. Modelo de regresión lineal confirmatorio de la asociación entre las dimensiones del temperamento con la adaptación socio-académica actual en hijos de padres con trastorno bipolar

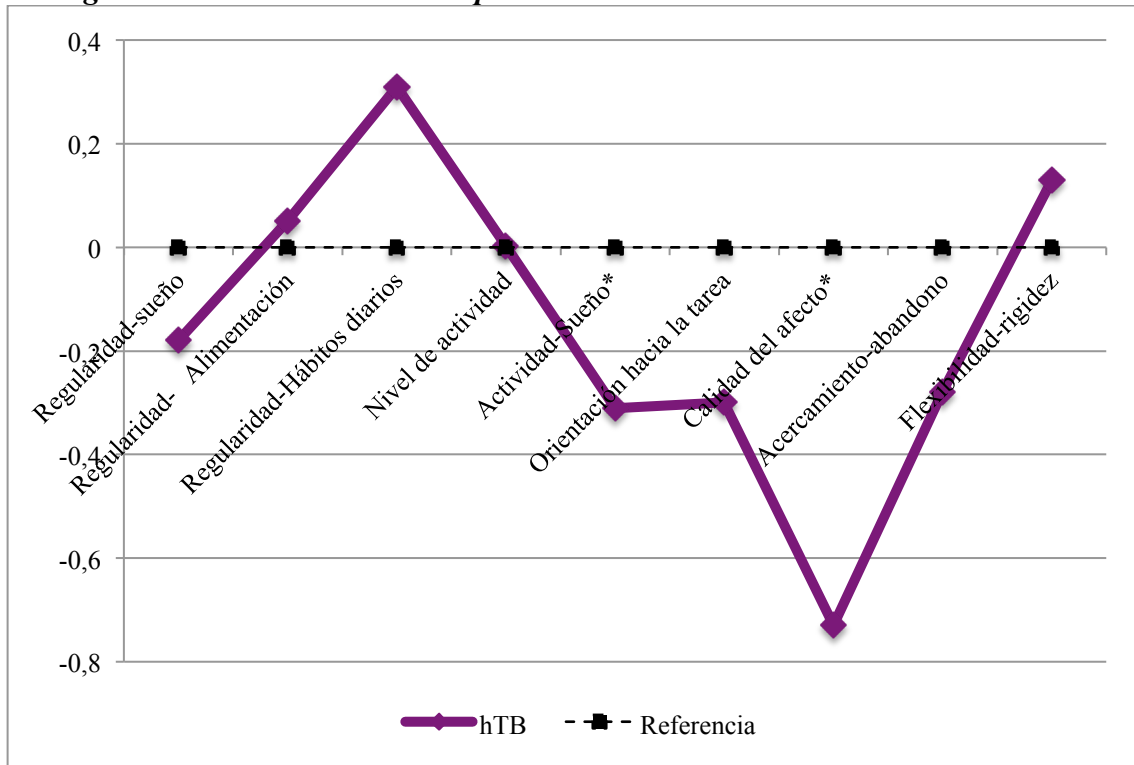
Predictores	B	ES	β	t	p	95% IC para B	r ²	Modelo
Calidad del ánimo	-5,52	1,29	-0,39	-4,28	<0,001	[-8,09, -2,94]	0,21	F=12,3, p<0,001, r ² =0,45
Orientación hacia la tarea	-5,11	1,27	-0,36	-4,01	<0,001	[-7,65, -2,56]	0,07	
Flexibilidad	-5,25	1,90	-0,27	-2,77	0,01	[-9,04, -1,47]	0,05	
Actividad durante el sueño	-6,79	1,82	-0,36	-3,73	<0,001	[-10,43, -3,15]	0,07	

IC: Intervalo de Confianza; ES: Error Standard.

PAS como variable continua.

Sólo se muestran los predictores significativos del modelo.

Figura 5.1. Dimensiones de temperamento en hTB

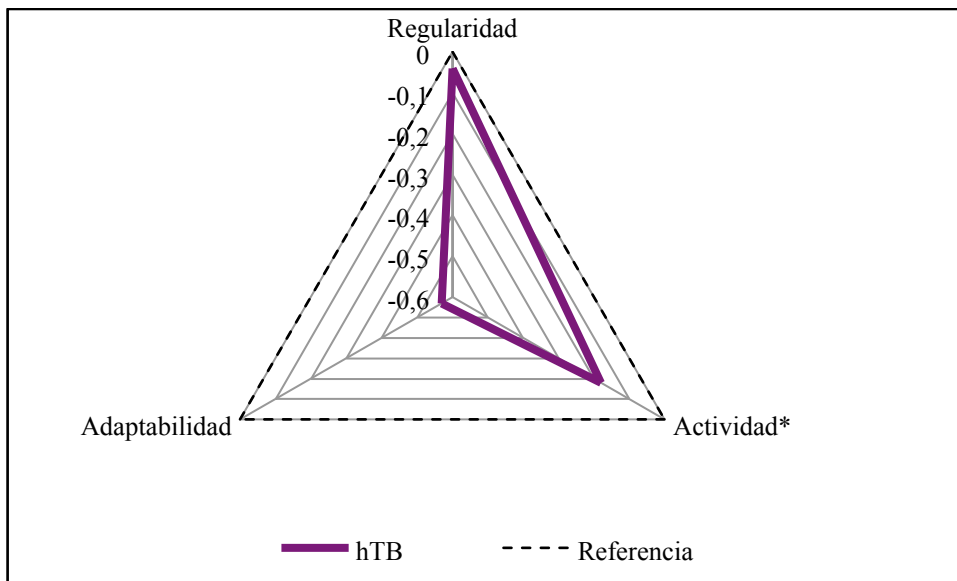


* $p < 0,05$

Referencia: Puntuaciones de la muestra de hijos de controles comunitarios sin psicopatología a lo largo de la vida ($n=49$).

Abreviaturas: hTB: Hijos de pacientes con trastorno bipolar

Figura 5.2. Factores de temperamento en hTB



* $p < 0,05$

Referencia: Puntuaciones de la muestra de hijos de controles comunitarios sin psicopatología a lo largo de la vida ($n=49$).

Abreviaturas: hTB: Hijos de pacientes con trastorno bipolar

DISCUSIÓN

1. PSICOPATOLOGÍA CATEGORIAL EN HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR E HIJOS DE CONTROLES COMUNITARIOS

Al explorar nuestra muestra, encontramos que más del 60% de los hijos de padres con TB presentan psicopatología de Eje I pasada o actual, casi el 50% patología internalizante, más del 30% patología externalizante y el 45% dos o más diagnósticos de Eje I, partiendo siempre de un fenotipo amplio que incluye la sintomatología subumbral. Comparado con los hijos de controles comunitarios, los hijos de padres con TB presentan una frecuencia significativamente mayor de trastornos internalizantes, tanto afectivos como de ansiedad, trastornos de conducta y comorbilidad entre trastornos internalizantes y externalizantes.

Estos resultados confirman sólo parcialmente la primera hipótesis de este estudio, ya que si bien efectivamente encontramos mayores tasas de trastornos afectivos y de ansiedad en la muestra de alto riesgo, la prevalencia general de trastornos psiquiátricos no es significativamente mayor en este grupo. Atendiendo al resultado de comparar únicamente la psicopatología umbral (ver Anexo II), sí encontramos sin embargo en los hijos de padres con TB en comparación con los hijos de controles una frecuencia significativamente mayor de cualquier diagnóstico de Eje I (44 vs 23%), trastornos afectivos (15,6 vs 4,7%) y TDAH (15,6 vs 4,7%). En este caso, a pesar de una mayor frecuencia de trastornos de ansiedad en los hijos de padres con TB (13,3 vs 6,5%), no se encuentra significación estadística, por lo que las diferencias en este sentido parecen venir fundamentalmente determinadas por la sintomatología subumbral.

Es destacable que, partiendo de un fenotipo diagnóstico amplio, los hijos de controles comunitarios presentan en torno a un 50% de diagnósticos de Eje I, siendo especialmente llamativo que más del 20% presentan TDAH. Al ser la selección de padres control por propia iniciativa de contactar con el equipo investigador, es posible que en parte algunos lo hicieran motivados por preocupación respecto al estado de salud mental de sus hijos, si bien trató de evitarse esta situación por exclusión de aquellos padres que así lo expresaran. No obstante, en base a la psicopatología umbral, la frecuencia de TDAH en los hijos de controles de nuestra muestra es del 4,7%,

comparable con la prevalencia en población general española que se ha estimado en torno al 5% (Collantes, 2015). Esto puede considerarse una fortaleza de este estudio en cuanto a que sendas revisiones de estudios en hijos de pacientes con TB han advertido de la importancia metodológica de incluir muestras control representativas, ya que en el caso de hijos de controles sanos se corre el riesgo de sobrevalorar en la muestra de alto riesgo la presencia de cuadros comunes de la infancia y la adolescencia como son el TDAH o los trastornos de conducta (DelBello y Geller, 2001; Duffy et al., 2011). En el caso de nuestra muestra de controles comunitarios (ver Anexo I), no encontramos diferencias significativas con las familias con al menos un miembro diagnosticado de TB ni en cuanto a variables socio-demográficas ni en cuanto a la psicopatología en Eje I distinta del TB o la esquizofrenia, salvo por un mayor abuso/ dependencia de sustancias en los progenitores afectados de TB.

Resultan muy interesantes los datos referentes a los trastornos afectivos en el grupo de riesgo y el grupo control. Encontramos que un 20% de los hijos de padres con TB han presentado un trastorno afectivo umbral o subumbral a lo largo de sus vidas, una tasa significativamente mayor que en el grupo control, y lo que es más llamativo, mientras que las tasas de cuadros adaptativos no varían sustancialmente entre ambas muestras, los hijos de padres con TB tienen una probabilidad más de 6 veces mayor que los hijos de controles de padecer un cuadro depresivo, además de que únicamente en esta muestra encontramos cuatro casos de TB no especificado y síntomas subumbrales de manía/ hipomanía, lo que supone una prevalencia del 4,4%.

Tal como se ha reiterado en varias ocasiones a lo largo de la introducción, los cuadros depresivos suelen ser la primera manifestación afectiva del TB y la polaridad predominante durante la adolescencia (Axelson et al., 2015; Duffy et al., 2014; Mesman et al., 2013), habiéndose considerado como un indicador de riesgo clínico en esta población en estudios prospectivos (Axelson et al., 2015). Por otra parte, la hipomanía subclínica se ha descrito como el principal precursor diagnóstico del TB en muestras de alto riesgo genético (Axelson et al., 2015), y en el caso de diagnosticarse un TB no especificado habrá de tener en cuenta las altas tasas de conversión a TB tipo I y II, que se han estimado en torno al 45% (Axelson, Birmaher, Strober, et al., 2011). De forma consistente, en estudios retrospectivos de muestras clínicas de adolescentes

diagnosticados con TB, se ha demostrado que pueden existir síntomas subclínicos de manía o de depresión que pueden preceder en años la aparición del primer episodio maniaco diagnosticable (Correll et al., 2014), lo que nos obliga a ser especialmente cuidadosos a nivel clínico ante la aparición de estos síntomas en niños y adolescentes con historia familiar positiva.

Las frecuencias de diagnósticos de Eje I que encontramos en esta muestra son de una gran similitud a las encontradas en estudios previos (Lapalme et al., 1997), sobre todo en cuanto a psicopatología no afectiva, si bien son menores que aquellos estudios en muestras de alto riesgo genético que específicamente incluyen la evaluación de síntomas subumbrales, en los que se reportan síntomas de hipomanía subumbral de más del 10% en los hijos de padres con TB (Axelson et al., 2015), y en general es mucho menor la prevalencia de trastornos del espectro bipolar (TB no especificado/ manía/ hipomanía), que en otros estudios en muestras de edades similares se encuentra en un rango entre el 10 y el 38% (Birmaher et al., 2009; Chang et al., 2000; Henin et al., 2005; Singh et al., 2007). Esto puede deberse a varios motivos. Por una parte, es posible que exista en nuestro medio un sesgo negativo hacia el diagnóstico de síntomas del espectro bipolar, ya que si bien no se han encontrado diferencias en cuanto a la prevalencia de trastornos afectivos entre dos de los estudios de familias más importantes de EEUU y Europa (Mesman et al., 2016), no se han encontrado estudios previos en población española. Por otra parte, podrían encontrarse diferencias en base a la selección de los padres con TB, que si bien en este estudio son derivados por parte del profesional desde los servicios de salud mental de adultos, en otros estudios son incluidos por propia iniciativa del paciente, lo que puede implicar una mayor variabilidad, encontrándose por ejemplo tasas más altas de trastornos por abuso de sustancias y comorbilidad que en nuestra muestra (ver Anexo I, tabla 16) (Birmaher et al., 2009; Chang et al., 2000).

En cuanto a los trastornos de ansiedad, con una prevalencia en nuestra muestra de casi el 35%, es una constante en estudios previos describir un riesgo aumentado en hijos de padres con TB (Rasic et al., 2014), habiéndose considerado que pudiera representar una fase temprana del TB además de precursor de trastornos depresivos que podrían aparecer hasta 8-9 años más tarde (Duffy et al., 2013). La presencia de tasas más altas de trastornos de conducta de forma significativamente mayor en hijos de padres con TB

también es consistente con estudios previos (Carlson y Weintraub, 1993), apareciendo como indicador de riesgo de TB en muestras longitudinales (Axelson et al., 2015), y de forma más específica cuando los trastornos de conducta son comórbidos con trastornos afectivos o con una desregulación del ánimo (Chang, Steiner, y Ketter, 2003). Las altas tasas de comorbilidad, por otra parte, se han asociado en estudios previos a un mayor impacto sobre el deterioro socio – académico, y tendrían implicaciones a nivel clínico y terapéutico en cuanto a una correcta evaluación y enfoques terapéuticos que integren la variabilidad clínica (Lewinsohn et al., 1998).

Como ya se ha mencionado, en este estudio no encontramos una mayor prevalencia de TDAH en la muestra de alto riesgo si tenemos en cuenta la patología umbral y subumbral, lo que sí es frecuente en estudios previos (Duffy, Alda, Crawford, Milin, y Grof, 2007; Goldstein et al., 2010; Henin et al., 2005; Hirshfeld-Becker et al., 2006). No obstante, en estudios longitudinales no se demuestra de forma consistente que el TDAH constituya un precursor de TB (Duffy, 2012), y de hecho en un estudio que compara niños diagnosticados de TDAH entre una muestra de hijos de padres con TB e hijos de controles se postula que las características clínicas y curso del TDAH, con una tendencia a mejorar a lo largo del tiempo, son similares en ambos grupos (Kim et al., 2015).

La mayor prevalencia en nuestra muestra de hijos de padres con TB de psicopatología de corte afectivo, tanto clínica como subclínica, así como de trastornos de ansiedad y conducta podrían ser en base a la literatura previa una representación temprana de una mayor predisposición genética para el desarrollo de TB (Gottesman, Laursen, Bertelsen, y Mortensen, 2010). No obstante, es importante señalar que la mayoría de los hijos de padres con TB no desarrollarán el trastorno, y que también presentan un riesgo aumentado de otros trastornos distintos al TB (Birmaher, 2013), con lo que ante la presencia de síntomas emocionales y conductuales en un niño con familiares de primer grado con TB siempre deberemos hacer una cuidadosa evaluación y no concluir de forma directa que nos encontramos ante un caso de TB.

2. PSICOPATOLOGÍA DIMENSIONAL EN HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR E HIJOS DE CONTROLES COMUNITARIOS

Encontramos en esta muestra una mayor carga de psicopatología en los hijos de padres con TB que en los hijos de controles comunitarios tanto en la dimensión de síntomas depresivos (HDRS y subescala emocional de la SDQ), como de síntomas maniformes (CMRS) y psicóticos (SOPS), además de un perfil de alteraciones conductuales y problemas interpersonales (representados por la SDQ de conducta y prosocial respectivamente). Tras controlar por los posibles factores de confusión, incluyéndose la presencia de psicopatología en el momento de la evaluación, encontramos que se mantiene la significación en cuanto a síntomas depresivos y alteraciones emocionales tanto por reporte de los padres como por evaluación clínica, lo cual confirma nuestra segunda hipótesis.

Este hallazgo es consistente además con estudios previos que reflejan una mayor frecuencia de síntomas internalizantes subsindrómicos en hTB, presentes incluso desde la edad preescolar (Dienes et al., 2002; Giles et al., 2007; Hafeman et al., 2016; Maoz et al., 2014). Esto es especialmente reseñable si tenemos en cuenta que la expresión subclínica de síntomas depresivos en niños y adolescentes, como ya se ha mencionado, se ha señalado como un posible precursor de depresión mayor y deterioro funcional (Wesselhoeft, Sorensen, Heiervang, y Bilenberg, 2013). Síntomas de agresividad e irritabilidad en base a la CBCL también son consistentes con los síntomas conductuales y de falta de habilidades sociales positivas que encontramos en nuestra muestra (Dienes et al., 2002; Diler et al., 2011; Giles et al., 2007; Maoz et al., 2014), lo cual se ha reportado también en muestras clínicas de niños y adolescentes diagnosticados de TB (Mick et al., 2003).

En un reciente estudio longitudinal en hijos de padres con TB, se ha reportado que los síntomas depresivos subsindrómicos podrían formar parte del pródromo distal de TB mientras que los síntomas maniformes se manifiestan de forma más proximal al debut del trastorno (Hafeman et al., 2016). Esto podría explicar por qué en nuestra muestra los síntomas maniformes parecen estar más mediados por la presencia de psicopatología. Resulta interesante señalar que las diferencias encontradas en la dimensión de síntomas

maniacos son en base al reporte de los padres (evaluados mediante CMRS) , si bien no se encuentran por evaluación clínica mediante la YMRS. Esto puede deberse a una sobreestimación de la sintomatología por parte de los padres o también podemos inferir que los padres son mejores informantes en lo que se refiere a síntomas prodrómicos (Correll et al., 2014). De hecho, se ha postulado que la CMRS podría ser más sensible para la detección temprana de síntomas maniformes en los niños que la YMRS (Carlson, 2005; West et al., 2011).

En cuanto a la presencia de síntomas psicóticos atenuados, si bien también parecen estar mediados por la presencia de sintomatología actual, encontramos que en todas las subescalas de la SOPS existen diferencias significativas entre los hijos de padres con TB y los hijos de controles, con tamaños del efecto especialmente grandes. Esto es particularmente interesante en una muestra de hijos de pacientes con TB en cuanto a que se ha demostrado que pacientes con TB y esquizofrenia comparten factores de riesgo etiológicos tanto genéticos como ambientales, y que de hecho existen endofenotipos similares descritos en ambas patologías (Lichtenstein et al., 2009). En un reciente meta-análisis en hijos de padres con TB, esquizofrenia y trastorno depresivo unipolar, se ha reportado que los hijos de padres con TB tendrían un riesgo casi tres veces mayor de desarrollar esquizofrenia que los hijos de controles (Rasic et al., 2014). Desde otro punto de vista, se ha postulado que podrían existir fases tempranas inespecíficas comunes al desarrollo de múltiples trastornos mentales (Fusar-Poli et al., 2014), considerándose que estos síntomas tempranos podrían tener una influencia sobre el desarrollo psicoafectivo de los sujetos e interactuar con mediadores ambientales para el desarrollo ulterior de psicopatología (van Os, 2013). A pesar de su importancia, éste es el primer estudio en hijos de padres con TB que incluye una medida dimensional específica de síntomas psicóticos.

Se ha demostrado en estudios poblacionales que en aquellos sujetos con vulnerabilidad genética es más frecuente que se manifiesten síntomas psicóticos en el curso de un cuadro ansioso – depresivo (Wigman et al., 2012), y que además la comorbilidad de síntomas psicóticos y afectivos subumbrales tiene un mayor valor predictivo para el desarrollo de un TB en el futuro que cada uno de los síntomas por separado (con un valor predictivo del 10% y el 3% respectivamente) (Kaymaz et al.,

2007). Se ha sugerido también que la disregulación emocional podría estar relacionada a nivel causal con la persistencia y relevancia clínica de la distorsión de la realidad propia de los trastornos psicóticos (van Rossum et al., 2011). Además de la correspondencia fenomenológica, se ha sugerido que la continuidad entre fenotipos clínicos y subclínicos de trastornos afectivos y psicóticos podría estar asociada con una transición a lo largo del tiempo entre ambos fenotipos y con la agregación familiar, compartiendo déficits cognitivos y motores así como riesgo genético (Kaymaz et al., 2007).

En conclusión, la presencia en nuestra muestra de hijos de padres con TB de síntomas emocionales incluso tras ajustar por la presencia de un diagnóstico actual, podría señalar un marcador temprano de vulnerabilidad genética para el desarrollo de trastornos mentales en estos niños y más específicamente trastornos afectivos. Los síntomas psicóticos subumbrales parecen influenciar de manera importante la sintomatología y curso de las manifestaciones tempranas de enfermedad especialmente en poblaciones de alto riesgo genético, lo que debería ser tenido en cuenta en el diseño de los estudios.

3. FUNCIONAMIENTO PSICOSOCIAL Y ADAPTACIÓN SOCIO-ACADÉMICA EN HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR E HIJOS DE CONTROLES COMUNITARIOS

En cuanto al funcionamiento psicosocial y ajuste socio – académico, encontramos peores resultados en los hTB incluso tras controlar por la presencia de diagnóstico actual, lo que confirma la tercera hipótesis de este estudio. Si bien la literatura previa no es concluyente, estos resultados irían en la línea de algunos de los estudios que reportan un peor funcionamiento psicosocial en hijos de padres con TB (Henin et al., 2005; Licona-Martínez et al., 2014; Singh et al., 2007). Por otra parte, en estudios retrospectivos de muestras clínicas se ha encontrado que en las últimas fases del pródromo del TB previo al debut del trastorno existiría una disminución en el rendimiento académico junto con una tendencia al aislamiento social (Correll et al., 2007). Un deterioro en el ajuste socio-académico se ha propuesto además como un

marcador de vulnerabilidad tanto para el TB como para otros trastornos mentales (Arango, Fraguas, y Parellada, 2014; Cannon et al., 1997).

Otros autores han postulado que el hallazgo de una disfunción a nivel psicosocial en hijos de padres con TB estaría principalmente mediado por la presencia de psicopatología (Bella et al., 2011). En nuestro estudio, a pesar de mantenerse peores puntuaciones en la muestra de alto riesgo en cuanto a funcionamiento psicosocial y adaptación socio-académica tras ajustar, no se mantiene la significación en la probabilidad de tener una adaptación de pobre a moderada.

También se ha señalado que los niños y adolescentes incluso con sintomatología subclínica presentarían un deterioro en el funcionamiento psicosocial comparable con aquellos que tienen un TB diagnosticable en el momento de la evaluación, lo que pone de relieve nuevamente la necesidad de utilizar instrumentos dimensionales que permitan medir el *continuum* entre normalidad y patología (Lewinsohn et al., 2003). Este estudio no obstante no nos permite evaluar el impacto de factores ambientales sobre el riesgo psicosocial al no haberse empleado instrumentos de evaluación con ese fin.

4. DIFERENCIAS EN BASE AL ESTADIO DE DESARROLLO ENTRE HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR E HIJOS DE CONTROLES COMUNITARIOS Y ENTRE EL ESTADIO PRE- Y POSTPUBERAL DENTRO DE LA MUESTRA DE HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR

Únicamente la prevalencia de comorbilidad, y una tendencia para el aumento de trastornos de conducta ($p=0,06$), fueron mayores en los hijos de padres con TB que en los hijos de controles en estadio pre-puberal, mientras que en el estadio post-puberal encontramos en la muestra de alto riesgo una mayor prevalencia de trastornos afectivos, trastornos internalizantes y comorbilidad junto con un peor funcionamiento psicosocial. En la misma línea, los perfiles dimensionales sugieren un mayor peso de los síntomas externalizantes en hijos de padres con TB que en hijos de controles en estadio pre-puberal (según manifiestan las subescalas de conducta y prosocial de la SDQ), mientras

que los síntomas internalizantes son más prominentes en la submuestra de hijos de padres con TB en estadio post-puberal que en hijos de controles (manifestado por la subescala emocional y de relación con iguales de la SDQ), junto con una mayor densidad de síntomas maniacos subsindrómicos y psicóticos atenuados. En conjunto, estos hallazgos confirman la cuarta hipótesis de este estudio.

El hecho de que exista una mayor carga de psicopatología no afectiva en los niños más pequeños puede ser reflejo de una mayor predisposición al desarrollo de trastornos mentales, partiendo de la base de que las manifestaciones tempranas de enfermedad son por lo general síntomas inespecíficos que parecen funcionar como marcadores generales de vulnerabilidad más que como indicadores de trayectorias específicas (Insel, 2010; van Os, 2013). En este sentido, las alteraciones conductuales y el oposicionismo en los niños han demostrado estar presentes como parte del desarrollo de cualquier trastorno diagnosticable en edad adulta en estudios prospectivos (Kim-Cohen et al., 2003).

En cuanto a la comorbilidad, podría entenderse también como una mayor carga de vulnerabilidad, como un solapamiento sintomático entre distintos trastornos de la infancia y adolescencia o también como el resultado de tratar de diagnosticar en base a unos criterios categóricos estrechos que no permiten reflejar la complejidad de la psicopatología del niño y precisa por tanto el uso de varias etiquetas diagnósticas (Carlson y Meyer, 2006b).

Respecto al funcionamiento interpersonal, encontramos que los niños más pequeños muestran, junto con los problemas conductuales, menos conductas prosociales que los hijos de controles, lo que sería concluyente con un estudio previo que muestra que los hijos de padres con TB muestran desde la infancia una mayor hostilidad, conductas desadaptativas de agresividad, dificultades para establecer empatía y alteraciones conductuales (Zahn-Waxler et al., 1984). En los adolescentes, además de hacerse más patente el deterioro psicosocial, encontramos un funcionamiento interpersonal más tendente al aislamiento, tal como se infiere de los ítems que conforman la SDQ de problemas con iguales, lo que podría ser consistente con estudios retrospectivos de muestras clínicas que muestran un patrón de disminución en el rendimiento académico junto con tendencia al aislamiento social como parte de las últimas fases del pródromo

del TB (Correll et al., 2007). En la misma línea, los síntomas maníacos subumbrales, que en nuestra muestra se encuentran sólo en el estadio post-puberal, también se han encontrado como parte del pródromo más proximal del TB (Hafeman et al., 2016).

Dentro de la muestra de hijos de padres con TB, el resultado de comparar los estadios pre- y post-puberal muestra más síntomas psicóticos subumbrales según la SOPS en el grupo post-puberal, principalmente debido a síntomas negativos, junto con la tendencia al aislamiento social. La presencia de síntomas negativos junto con síntomas psicóticos atenuados y rasgos de personalidad de clúster A han sido descritos en estadios tempranos de TB en adolescentes con riesgo genético para trastornos de espectro psicótico o TB atípico (Alda, 2004; A Duffy et al., 2014). Estudios previos han demostrado que las características clínicas de la enfermedad en los miembros de la familia que la padecen así como la respuesta a determinados tratamientos podrían determinar la trayectoria psicopatológica en los hijos (Duffy, 2014). Nuestros resultados son consistentes con estudios que sugieren que el estatus de desarrollo, representación en parte de los procesos de maduración del sistema nervioso central, podría modular la expresión de vulnerabilidad genética en los hijos desde manifestaciones inespecíficas hacia síndromes afectivos más específicos (Duffy et al., 2010; Zalsman et al., 2006). Esto se ha demostrado también en estudios retrospectivos que han descrito una mayor prevalencia de TDAH, trastornos de conducta e impulsividad durante la infancia en pacientes adultos diagnosticados de TB, lo que por lo general es anterior a la manifestación de episodios maníacos o depresivos diagnosticables (Correll et al., 2014; Fergus et al., 2003). No queda claro no obstante si los síntomas externalizantes se solapan con psicopatología del espectro bipolar subumbral (irritabilidad, distraibilidad, invasión del espacio personal...) o bien representan una expresión general de vulnerabilidad, modelada por el estadio de desarrollo (Insel, 2010; Rutter et al., 2006; van Os, 2013).

Un enfoque de interacción GxA podría brindar la oportunidad de comprender mejor el efecto de factores mediadores y moderadores que pudieran interactuar con el riesgo genético en la expresión de psicopatología en hijos de pacientes con TB a lo largo de su desarrollo (Moffitt et al., 2005). Asumimos que lo que se transmite genéticamente no es el TB en sí sino una predisposición biológica a padecer trastornos afectivos, un espectro

que puede ir desde una carga afectiva subclínica hasta episodios depresivos recurrentes o un claro TB (Akiskal y Akiskal, 2005; Carlson, 2005). De hecho, los factores genéticos parece que no predisponen a categorías diagnósticas específicas sino que pueden representar una mayor carga de vulnerabilidad para un fenotipo psiquiátrico más amplio (Burmeister, McInnis, y Zöllner, 2008), con lo que las manifestaciones emocionales, conductuales o cognitivas tempranas pueden ser inespecíficas y compartidas entre diversos trastornos (McGorry et al., 2006; van Os, 2013).

En la misma línea, no sabemos hasta qué punto el componente hereditario para un mayor riesgo de psicopatología en los hijos se ve influenciado por el hecho de vivir con un cuidador enfermo. Algunos aspectos relacionados con los estilos parentales y ambiente familiar se han asociado en sí mismos con un mayor riesgo para el desarrollo de trastornos afectivos en general (Costello et al., 2002), y por otro lado en niños y adolescentes de alto riesgo genético se han descrito factores de riesgo psicosocial que pudieran tener un efecto en el desarrollo de psicopatología, tales como el impacto de la disfunción familiar (Rutter, 1999), el riesgo social (Rice et al., 2016), la adversidad o eventos traumáticos en edad temprana y el vínculo madre – hijo (Doucette et al., 2016; Duffy, Jones, Goodday, y Bentall, 2015b), lo cual es crucial para un desarrollo adecuado de la regulación afectiva (Kaufman, Plotsky, Nemeroff, y Charney, 2000).

Nuestro hallazgo de síntomas inespecíficos en estadio pre-puberal – expresados fundamentalmente por síntomas conductuales y falta de habilidades sociales positivas – junto con síntomas afectivos, negativos y un deterioro en el funcionamiento psicosocial durante el estadio post-puberal, es también consistente con los modelos actuales de estadificación para el TB (Benarous et al., 2015; Duffy, 2014). Desde otro punto de vista, los síntomas inespecíficos encontrados en estadios tempranos podrían reflejar una fase prodrómica de TB, mientras que los síntomas del espectro bipolar y los episodios de depresión mayor que encontramos en los adolescentes podrían corresponderse con una fase sindrómica (Faedda et al., 2015).

A pesar de las diferencias mencionadas, la distribución sintomática parece muy similar entre los estadios pre- y post-puberal en la muestra de hijos de padres con TB, especialmente la dimensión emocional, si bien con mayor intensidad en los

adolescentes, con tamaños del efecto de moderados a grandes en comparación con los hijos de controles especialmente en cuanto a síntomas psicóticos subumbrales, emocionalidad y problemas de relación con iguales. Además, el funcionamiento psicosocial parece estar fuertemente influenciado por la presencia de problemas emocionales en la muestra de hijos de padres con TB en cualquier estadio de desarrollo mientras que las manifestaciones psicóticas y sociales se correlacionan con la funcionalidad especialmente en el estadio post-puberal. Este patrón relativamente estable podría constituir un patrón de vulnerabilidad en nuestra muestra.

5. DIFERENCIAS EN BASE AL SEXO ENTRE HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR E HIJOS DE CONTROLES COMUNITARIOS Y ENTRE SEXO FEMENINO Y MASCULINO DENTRO DE LA MUESTRA DE HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR

De forma contraria a lo que podríamos esperar, las hijas de controles presentan mayores tasas de TDAH que las hijas de padres con TB, para lo cual no se encuentran referencias en la literatura. Cabe pensar que esto se deba a un sesgo de selección de nuestra muestra, tal como se ha comentado previamente, y que es debido sobre todo a la inclusión de diagnósticos subumbrales, ya que el resultado no se mantiene si consideramos únicamente la psicopatología umbral, en cuyo caso la frecuencia de TDAH en ambas muestras es muy similar (30% en hijas de padres con TB y 28,8% en hijas de controles). En cualquier caso, este resultado debería ser tomado con cautela. Llama la atención no obstante que a pesar de las mayores tasas de TDAH encontradas en las hijas de controles, las hijas de padres con TB muestran un peor ajuste psicosocial y específicamente un peor rendimiento académico que se hace patente sobre todo en el estadio postpuberal, lo que posiblemente ya nos está alertando de una mayor afectación y vulnerabilidad en estas niñas.

Por otro lado, si bien en el estadio prepuberal encontramos en las hijas de padres con TB menos habilidades sociales positivas, es en el estadio postpuberal cuando se objetiva una mayor carga depresiva, manifestada tanto por reporte de los padres como por evaluación clínica. Este resultado sí se ha replicado de forma consistente en estudios

previos (Essau et al., 2010; Frank y Young, 2000; Van Meter, Burke, Youngstrom, et al., 2016), aunque falta mucha información a este respecto en los estudios de familias. Atendiendo a los modelos que han tratado de explicar el aumento en la incidencia de cuadros depresivos tras la pubertad en el sexo femenino (Cyranowski et al., 2000; Hankin y Abramson, 2001; Hyde et al., 2008; Nolen-Hoeksema, 1994), podríamos entender que en estas niñas el paso a la adolescencia podría suponer un factor de estrés tanto a nivel biológico como psicosocial que interactuaría con la vulnerabilidad genética explicando así la mayor carga de sintomatología depresiva en comparación con las hijas de controles. Es también interesante que ya en la etapa prepuberal las hijas de padres con TB muestren más psicopatología que en las hijas de controles, manifestado en este caso por un déficit de habilidades positivas a nivel social. Por la falta de datos a nivel longitudinal no podemos saber si las niñas que ya presentan síntomas antes de la pubertad son más proclives a presentar síntomas depresivos en la adolescencia, pero posiblemente sí se trate de un subgrupo de alto riesgo, más teniendo en cuenta que la irritabilidad, la cual está muy vinculada a la incapacidad de mantener relaciones sociales positivas, se ha reportado como una fase previa al desarrollo de un cuadro depresivo sobre todo en el sexo femenino (Van Meter, Burke, Youngstrom, et al., 2016). Considerando que el hecho de sufrir un cuadro depresivo en la adolescencia es el mayor indicador de recurrencia de depresión en vida adulta, y que la aparición de síntomas a edad temprana se ha relacionado con una peor trayectoria en cuanto a gravedad y refractariedad al tratamiento sobre todo en las mujeres (Holtzman et al., 2016), debemos estar muy atentos desde la clínica a la aparición de síntomas depresivos sobre todo en pacientes de alto riesgo genético.

En cuanto al sexo masculino, vemos que los hijos de padres con TB en comparación con los hijos de controles presentan una mayor carga de psicopatología con una mayor representación de todos los grupos diagnósticos explorados. De forma llamativa, si bien una mayor prevalencia de cualquier diagnóstico de Eje I y la presencia de 2 o más diagnósticos se encuentran en cualquier estadio de desarrollo, en niños en edad prepuberal encontramos una tendencia a presentar más trastornos de conducta entre los hijos de padres con TB mientras que en la etapa postpuberal predominan los síntomas internalizantes, trastornos afectivos y de ansiedad, con deterioro funcional asociado.

Esto se refleja también en las medidas dimensionales, que señalan una mayor presencia en el estadio postpuberal de síntomas emocionales (tanto de corte depresivo como maniaco), síntomas psicóticos subumbrales (concretamente síntomas negativos y de desorganización) y especialmente problemas de relación con iguales, lo cual se mantiene a pesar de ajustar en base a la presencia de psicopatología actual.

Particularmente interesantes son los resultados en cuanto a los síntomas psicóticos subumbrales. En toda la muestra, y más concretamente en los chicos en estadio postpuberal, encontramos una importante carga de síntomas especialmente de tipo negativo y desorganizado. Estudios previos han reportado que la presencia de síntomas psicóticos en el curso de cuadros ansioso depresivos se hace especialmente patente en adolescentes o adultos jóvenes de sexo masculino, habiéndose caracterizado los síntomas negativos y desorganizados como un fenotipo más ligado al riesgo genético y que representaría alteraciones del desarrollo cerebral y de la regulación de los neurotransmisores mientras que los síntomas positivos estarían más relacionados con factores ambientales como los episodios traumáticos, el consumo de cannabis o la urbanidad (Wigman et al., 2012). Por otro lado, la presencia de síntomas psicóticos negativos y desorganizados atenuados podrían ser un precursor de síntomas positivos (Dominguez et al., 2010). No obstante, estos resultados parecen estar en buena parte mediados por la presencia de psicopatología de Eje I actual.

Siendo los resultados que encontramos en el sexo masculino de algún modo similares a los que encontramos al explorar las diferencias en base al desarrollo en la muestra completa, lo que es particularmente interesante en este estudio es el hecho de encontrar una mayor representación de síntomas internalizantes y emocionales específicamente en el sexo masculino en estadio postpuberal, ya que estudios comunitarios señalan que es en el sexo femenino en el que se encuentra un aumento de sintomatología afectiva a partir de la pubertad (Van Meter, Burke, Kowatch, et al., 2016), y por otro lado la información que encontramos en estudios de familias es escasa y contradictoria (Lapalme et al., 1997). Estos resultados podrían por tanto sugerir una trayectoria en el sexo masculino específica para poblaciones de alto riesgo genético.

Al comparar el sexo masculino y femenino dentro de la muestra de alto riesgo, encontramos en el sexo masculino en general una mayor carga de psicopatología representada por una mayor prevalencia de cualquier diagnóstico, trastornos externalizantes, TDAH y comorbilidad que en el sexo femenino, destacando además peores puntuaciones en cuanto a la relación con iguales y síntomas de desorganización, entre los que se encuentran los problemas de atención y concentración, y que específicamente se hacen más evidentes en el estadio postpuberal. Una mayor presencia de problemas conductuales en el sexo masculino junto con el reporte de los padres de déficit de atención y concentración es un hallazgo común en estudios epidemiológicos comunitarios (Kashani et al., 1989). Estudios familiares previos también han encontrado una mayor carga de psicopatología en el sexo masculino en muestras similares a la nuestra en cuanto a edad, especialmente TDAH y TB (Chang et al., 2000; Decina et al., 1983). Una mayor prevalencia de síntomas externalizantes en los niños también está en concordancia con estudios previos de pródromos en TB (Van Meter, Burke, Youngstrom, et al., 2016). No encontramos en los niños una mayor frecuencia de síntomas internalizantes en el estadio prepuberal que en las niñas. Si bien estos resultados son comparables con otros estudios encontrados (Green, McGinnity, Meltzer, Ford, y Goodman, 2004), en una revisión sistemática de estudios comunitarios se encuentran tasas más elevadas de síntomas depresivos en los niños que en las niñas antes de la pubertad (Douglas y Scott, 2014). En todo caso, la prevalencia encontrada era menor del 1% con lo que el hecho de no encontrar diferencias puede deberse al tamaño muestral.

A pesar de las diferencias en la expresión de psicopatología entre ambos sexos, no encontramos diferencias en cuanto a funcionalidad. En este sentido, existen estudios que argumentan que para las mismas dificultades funcionales las niñas tienden a cumplir menos criterios para un diagnóstico específico del DSM, lo que sobre todo se ha demostrado en cuanto a los criterios diagnósticos del TDAH y vendría a sugerir que los criterios diagnósticos no son sensibles para las diferencias en base al sexo (Hudziak et al., 2007). Sí que se encuentran diferencias no obstante en el funcionamiento interpersonal, lo que sí es concluyente con estudios previos que muestran mayores

dificultades de relación con iguales en los hijos que en las hijas de padres con TB, sobre todo en la adolescencia (Linnen et al., 2009).

En línea con lo argumentado previamente, el hecho de no encontrar diferencias en cuanto a sintomatología afectiva en base al sexo reafirma el argumento de que en el caso de poblaciones de alto riesgo los chicos en edad postpuberal también presentan un riesgo aumentado de síntomas afectivos. Es llamativo también que de los cuatro casos que encontramos en toda la muestra con sintomatología de espectro bipolar, tres de ellos son chicos, todos en edad postpuberal. Si bien este dato no nos permite realizar inferencias estadísticas dado el reducido tamaño muestral, podría estar en línea con los estudios que encuentran un desarrollo más tardío de síntomas maniformes en el sexo femenino (Wozniak et al., 2013).

A pesar de que a nivel dimensional y tras controlar por covariables no se encuentran diferencias significativas entre el sexo femenino y masculino salvo por las mayores dificultades de relación con iguales encontradas en los niños, resulta interesante destacar cómo en las representaciones gráficas, sobre todo en la representación de los síntomas cardinales del TB y en la de síntomas prodrómicos en base a la SOPS, se pueden apreciar constelaciones sintomáticas muy distintas según el sexo. La importancia de estas diferencias se pone de manifiesto igualmente al explorar las correlaciones de los síntomas sobre la funcionalidad, encontrándose en el sexo masculino una mayor correlación de los síntomas de desorganización y dificultades de relación con iguales y en el sexo femenino de los síntomas prodrómicos negativos y generales. Tanto en chicos como en chicas, los síntomas emocionales correlacionan de forma significativa con el funcionamiento psicosocial y la adaptación socio-académica.

En conclusión, los resultados de explorar las diferencias en base al sexo entre los hijos de padres con TB y los hijos de controles confirman sólo parcialmente la quinta hipótesis de este estudio. Por una parte, como esperábamos existen elementos diferenciadores entre hijos e hijas de padres con TB, si bien la presencia de una mayor carga de psicopatología está presente en los hijos tanto a nivel prepuberal como postpuberal, y, aunque efectivamente las hijas muestran más psicopatología depresiva en el estadio postpuberal que en el prepuberal, ésta no es significativamente mayor a la

de los hijos, que también manifestarán más síntomas afectivos en la adolescencia, lo que podría ser un marcador de vulnerabilidad específicamente en poblaciones de alto riesgo. No obstante, a pesar de encontrar más psicopatología en el sexo masculino, y en consonancia con nuestra hipótesis, no existen diferencias por sexo a nivel de funcionamiento psicosocial. Las diferencias que encontramos en este estudio ponen de relevancia la necesidad de explorar los aspectos diferenciales en base al sexo en los estudios en poblaciones de alto riesgo genético.

6. TEMPERAMENTO: DIMENSIONES, FACTORES Y PREDICCIÓN DEL RIESGO DE PSICOPATOLOGÍA Y DISFUNCIÓN SOCIO-ACADÉMICA EN HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR E HIJOS DE CONTROLES COMUNITARIOS

Los hijos de padres con TB muestran de forma significativa puntuaciones más bajas en la dimensión de calidad del afecto en comparación con hijos de controles, incluso tras controlar por potenciales factores de confusión como la presencia de psicopatología actual. Esta dimensión del temperamento refleja la expresión regular de un afecto positivo o emocionalidad por parte del niño o adolescente, lo que parece constituir un marcador temprano de regulación emocional adaptativa (Jaffe, Gullone, y Hughes, 2010; Santucci et al., 2008). Este hallazgo es consistente con estudios previos de temperamento en hijos de padres con TB que señalan una emocionalidad aumentada o un menor afecto positivo en estos niños (Chang et al., 2003; S. Doucette et al., 2013; Duffy, Alda, Trinneer, et al., 2007; Simeonova et al., 2014b; Zahn-Waxler et al., 1984). La calidad del afecto muestra además asociación con un mayor riesgo de desarrollo de psicopatología así como con una peor adaptación socio – académica.

Se ha propuesto que diferencias temperamentales tempranas en la regulación emocional pueden constituir marcadores de riesgo útiles en el TB así como precursores de trastornos afectivos en hijos de padres con TB (Doucette et al., 2016; Luby y Navsaria, 2010). La asociación entre una menor calidad del afecto con un aumento del riesgo de psicopatología tanto internalizante como externalizante en hijos de padres con TB durante la infancia y adolescencia, lo que a menudo precede el inicio de episodios

afectivos en pacientes que desarrollarán posteriormente un TB (Axelson et al., 2015; Correll et al., 2014; Nurnberger et al., 2011), podría apoyar el papel de las dificultades tempranas en la regulación emocional como un marcador inespecífico de vulnerabilidad en este grupo.

A pesar de que la hiperactividad y otros rasgos TDAH se han descrito con frecuencia en niños y adolescentes que desarrollarán un TB a lo largo de la vida (Geller y Luby, 1997), y que un aumento en los niveles de actividad se han reflejado en estudios previos en hijos de pacientes con TB (Singh et al., 2008), en este estudio encontramos puntuaciones más bajas en el factor de actividad en hijos de padres con TB que en hijos de controles. Como ya se ha comentado a lo largo de la discusión, esto puede deberse en parte a las altas tasas de TDAH, tanto clínico como subclínico, encontradas en nuestra muestra de hijos de controles comunitarios. Sin embargo, estos resultados sí son consistentes con estudios previos en hijos sanos de pacientes con TB (Chang et al., 2003; Doucette et al., 2013). Desde otro punto de vista, se ha propuesto que el hallazgo de un nivel más bajo de actividad en los hijos de padres con TB pudiera deberse a la psicopatología de los padres. Las familias con al menos un progenitor diagnosticado de TB podrían estar más acostumbradas al aumento de actividad asociado con las fases maníacas o hipomaniacas, de tal forma que tendrían una mayor tolerancia a los síntomas de hiperactividad en los hijos. Sucedería al contrario por ejemplo en familias con al menos un progenitor diagnosticado de esquizofrenia, ya que los síntomas negativos se relacionan más frecuentemente con niveles bajos de actividad (Chang et al., 2003). Sin embargo, esta teoría se vería cuestionada por el hecho de que estudios basados en cuestionarios de temperamento cumplimentados tanto por los padres como por los hijos en poblaciones psiquiátricas encuentran resultados similares a los controles (Luby y Steiner, 1993).

Aunque no se han replicado con este estudio hallazgos previos de una menor orientación hacia la tarea en hijos de padres con TB (Chang et al., 2003; Singh et al., 2008), sí que encontramos que menores puntuaciones en orientación hacia la tarea son un predictor de psicopatología externalizante y menor funcionalidad en nuestra muestra. Algo similar ocurre con la dimensión de flexibilidad, ya que, si bien nuestros resultados no son consistentes con los estudios previamente citados que muestran una flexibilidad

más baja en los hijos de padres con TB, sí vemos que se relaciona con una peor adaptación socio-académica. De hecho, el grupo de dimensiones que se han identificado en este estudio como predictores significativos de una adaptación socio-académica pobre en el momento de la evaluación (flexibilidad, orientación a la tarea, actividad durante el sueño y calidad del afecto reducidas) son prácticamente iguales al patrón de temperamento que se ha asociado con el desarrollo de TB en una muestra de hijos de padres con TB en un estudio previo (Chang et al., 2003). Por otra parte, el factor de adaptabilidad, si bien inicialmente significativo, parece estar mediado sobre todo por la agregación familiar y la presencia de psicopatología en el momento de la evaluación. Esto nos recuerda la importancia de controlar en base a la presencia de psicopatología en el diseño de este tipo de estudios, ya que en ocasiones es difícil distinguir entre lo que es un rasgo estable desde edades tempranas y los rasgos que observamos que pueden estar influenciados por factores psicopatológicos (Chang et al., 2003).

Tal como mencionábamos respecto a la psicopatología, también en el estudio del temperamento debemos tener en cuenta no sólo los factores genéticos sino los resultantes de vivir con un cuidador enfermo. Estudios de gemelos y de adopciones sugieren que el temperamento está biológicamente determinado, si bien estudios recientes en genética del comportamiento subrayan la relevancia también de los factores ambientales (como los factores de estrés psicosocial, apego y estilos parentales) (Pauli-Pott, Mertesacker, y Beckmann, 2004), así como el resultado de la interacción GxA (Saudino, 2005), que puede influir en aspectos tanto comportamentales como neurobiológicos en cuanto a las diferencias individuales del temperamento. En nuestra muestra, las puntuaciones en la mayoría de las dimensiones y factores del temperamento dentro de los hijos de la misma familia estaban altamente correlacionadas, lo que podría ser reflejo de factores tanto genéticos como ambientales compartidos por la misma familia, pero también puede ser simplemente el resultado de que un mismo padre es el que contesta los cuestionarios de cada uno de sus hijos.

No está claro si los rasgos más extremos de temperamento representan manifestaciones subclínicas tempranas, trastornos incipientes desde una perspectiva de continuidad, marcadores de riesgo de una submuestra con mayor carga de enfermedad o si sugieren una mayor sensibilidad a estresores que conduzcan a un mayor riesgo de

psicopatología. Se ha propuesto que el temperamento podría conllevar cambios en el entorno en base a las diferencias en la respuesta del cuidador o los iguales ante determinados rasgos temperamentales (covarianza reactiva), que los propios niños pueden elegir aquellos entornos en los que su temperamento resulte más adaptativo (covarianza activa), así como que rasgos temperamentales extremos podrían aumentar la reactividad ante el estrés debido a la sensibilidad diferencial a la recompensa y estrategias de afrontamiento (Belsky, Hsieh, y Crnic, 1998; Wachs, 2006). Los cambios en el entorno y la psicopatología incipiente podrían a su vez influir sobre el temperamento y modular la patoplastia, alimentando los procesos hacia psicopatología o resiliencia (Nigg, 2006). Estudios longitudinales deberían en el futuro tratar de determinar cómo interactúan estos mecanismos en base al temperamento en poblaciones de alto riesgo genético.

Por último, podemos confirmar por lo tanto la sexta hipótesis de este estudio en cuanto a que en los hijos de padres con TB encontramos unos rasgos temperamentales asociados a una peor calidad del afecto, lo cual a su vez es el principal predictor de un ajuste socio-académico pobre. No encontramos sin embargo diferencias en las dimensiones de orientación hacia la tarea y flexibilidad, si bien sí se relacionan con un mayor riesgo de psicopatología y disfunción socio-académica, y no esperábamos encontrar un temperamento caracterizado por una menor actividad en los hijos de padres con TB.

7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- En primer lugar, el diseño transversal no nos permite realizar el seguimiento de los síntomas y trayectorias de desarrollo de los sujetos a lo largo del tiempo. Sin embargo, sí se ha podido ofrecer información de cambios en los patrones de presentación de psicopatología en base al estadio de desarrollo ya que la muestra de estudio incluye niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad.
- El hecho de que el grupo de hijos de padres con TB y de hijos de controles comunitarios se seleccionaran de forma diferente, de manera que los padres con TB eran derivados por parte de su psiquiatra desde los servicios de salud mental

de adultos mientras que los controles contactaron con el estudio por iniciativa propia, puede haber favorecido un sesgo de selección, que no obstante se intentó subsanar descartando la inclusión de controles que manifestaban deseo de evaluación de sus hijos como motivación para entrar en el estudio. Es posible que en parte debido a esto encontremos tasas tan altas de TDAH en los hijos de controles comunitarios, lo que puede haber afectado nuestros resultados en varios sentidos.

- Si bien hemos considerado que el uso de los estadios de Tanner podrían ser una mejor aproximación que la edad para determinar el estadio de desarrollo, el hecho de que se haya determinado de forma auto-aplicada y no por observación clínica directa puede limitar la precisión de este método de evaluación.
- Potenciales mediadores en el desarrollo de psicopatología tales como el ambiente familiar, los estilos de apego o los eventos estresantes no se han evaluado en este estudio y no han podido ser incluidos en los análisis.
- La medida del temperamento se hizo de forma retrospectiva en el momento de inclusión en el estudio. Si bien la psicopatología actual puede alterar la información aportada por los padres hasta cierto punto, los análisis comparando las dimensiones y factores de temperamento fueron controlados por la presencia de cualquier diagnóstico actual en Eje I. Aunque los tamaños del efecto son menores en los análisis controlados que sin controlar, la dirección y significación fue la misma excepto en el factor de adaptabilidad. El hecho de haber escogido el cuestionario cumplimentado por los padres puede también reducir el efecto de la psicopatología actual en cierta medida. Yo pondría que “se decidió utilizar el cuestionario cumplimentado por los padres para minimizar el efecto de la psicopatología actual”
- Por otro lado, no se utilizó la información de los adolescentes en este estudio ni en medidas dimensionales como la SDQ ni en el estudio del temperamento. Teniendo en cuenta que estos cuestionarios no están diseñados para su uso en niños menores de 11 años, en todos los casos se utilizó el cuestionario cumplimentado por los padres con el fin de aumentar la consistencia de la información aportada. No obstante, estudios previos han demostrado que los

resultados del cuestionario cumplimentado por los padres y por los hijos es comparable, especialmente en adolescentes (J L Luby y Steiner, 1993).

- Por último, el tamaño muestral puede haber limitado nuestra capacidad de detectar diferencias, sobre todo al comparar submuestras de sujetos por estadio de desarrollo y por sexo, lo que nos puede haber llevado a incurrir en un error tipo II (es decir, no rechazar la hipótesis nula cuando en realidad es falsa). Esto es especialmente relevante si tenemos en cuenta que los tamaños del efecto esperables serían pequeños o moderados en muchas de las comparaciones.

8. FORTALEZAS

- Partiendo de la base de que las manifestaciones de psicopatología a edad temprana son frecuentemente inespecíficas (Duffy et al., 2014; Rutter, 2003; van Os, 2013) y que tanto los síndromes umbrales como la sintomatología subclínica pueden tener un impacto negativo en edad adulta (Copeland et al., 2015), en este estudio se ha tenido en cuenta tanto la sintomatología umbral como la subumbral desde el punto de vista del desarrollo y las diferencias en base al sexo, proporcionando información no presente previamente en estudios de familias de alto riesgo.
- Por otro lado, se propone un modelo dimensional que integre los síntomas clásicos descritos en el TB (depresión, síntomas maníacos y psicosis) (Fergus et al., 2003; Howes et al., 2011; Wright et al., 2013), el funcionamiento psicosocial y adaptación socio-académica, una medida psicopatológica de continuidad como la SDQ y el estudio de los rasgos temperamentales como posibles marcadores tempranos de vulnerabilidad.
- A pesar de que cada vez existe una mayor evidencia científica de los factores etiopatogénicos comunes en TB y esquizofrenia, y de la influencia de los síntomas psicóticos subumbrales en el desarrollo de psicopatología de corte afectivo, no se ha encontrado ningún estudio previo en hijos de padres con TB que utilice un instrumento específicamente diseñado a tal efecto. Por ese motivo se decidió incluir la SOPS en este estudio como medida de síntomas psicóticos prodrómicos.

- Además de la información aportada por los padres, en todos los casos se han hecho evaluaciones directas de los padres y los hijos por psiquiatras y psicólogos clínicos con experiencia en psicopatología del niño y del adolescente, mientras que en la literatura es frecuente encontrar bien estudios basados únicamente en escalas cumplimentadas por los padres o evaluaciones llevadas a cabo por investigadores sin experiencia clínica. Todas las entrevistas de los menores se realizaron además en condiciones de doble ciego respecto al grupo de pertenencia.
- Por último, el hecho de utilizar un grupo control comunitario, y no compuesto por controles sanos, hace que éste sea más representativo de la población general y evita el riesgo de sobrevalorar en los hijos de padres con TB la presencia de cuadros comunes en la infancia y la adolescencia.

9. CONCLUSIÓN GENERAL E IMPLICACIONES PARA EL FUTURO

En conclusión, nuestros resultados subrayan las diferencias en las manifestaciones clínicas en una muestra de hijos de pacientes con TB en relación a hijos de controles comunitarios, tanto a nivel global como en base al estadio de desarrollo y al sexo. En general, la psicopatología de corte depresivo parece ser, a la luz de estos resultados, el principal elemento diferenciador de hijos de padres con TB e hijos de controles comunitarios, lo que podría ponerse de manifiesto incluso antes de desarrollar un trastorno diagnosticable. En la misma línea, encontramos que una peor calidad del afecto es el rasgo temperamental más característico en hijos de padres con TB y a su vez el mayor predictor de una adaptación socio-académica pobre. Por otro lado, mientras que los hijos de padres con TB en estadio prepuberal muestran en su mayor parte síntomas externalizantes inespecíficos, principalmente alteraciones de conducta y falta de habilidades sociales positivas, los hijos en estadio post presentan síntomas afectivos más específicos, principalmente depresivos pero también hipomaniacos, junto con sintomatología psicótica subumbral, sobre todo síntomas negativos, que potencialmente conducen a un deterioro en el funcionamiento psicosocial. Además, encontramos que si bien nuestros datos son consistentes con la literatura previa que muestra una mayor psicopatología de corte depresivo en las adolescentes de sexo

femenino, estos resultados también se reflejan en el sexo masculino, lo que podría ser un marcador específico en poblaciones de alto riesgo genético.

Por lo tanto, se considera que el estudio de la psicopatología umbral y subumbral y las dimensiones de temperamento en hijos de padres con TB puede aumentar el conocimiento de los mediadores entre el riesgo genético y el desarrollo de psicopatología, ya sea TB u otros trastornos mentales. El estudio de poblaciones de alto riesgo genético permitiría además estudiar las fases más tempranas de trastornos que predominantemente debutan en la adolescencia tardía o vida adulta. Para este fin, deberían llevarse a cabo estudios de corte longitudinal que utilicen medidas de psicopatología sensibles al estadio de desarrollo y al sexo, junto con otras que evalúen el riesgo psicosocial, teniendo en cuenta evaluaciones clínicas junto con información aportada por padres e hijos y ampliando el espectro de psicopatología con síntomas subclínicos y medidas dimensionales. Con el objeto de estudiar las confluencias genético-ambientales de distintos trastornos mentales, sería interesante que estos estudios compararan distintos grupos de alto riesgo genético con hijos de controles comunitarios. Sería interesante además completar el estudio de factores de riesgo clínico con el de otros endofenotipos además del temperamento, incluyendo genética, neuroimagen, neuroquímica y neurocognición, con el fin de avanzar en la identificación de las fases más tempranas de los trastornos mentales graves.

Estos estudios podrían aportar una importante información respecto a la identificación de subgrupos de alto riesgo para el desarrollo de psicopatología en muestras de alto riesgo genético y el desarrollo de planes de prevención e intervención temprana más específicos. A nivel clínico deberemos tener en cuenta que la psicopatología emergente en niños y adolescentes hijos de padres con TB puede constituir un indicador de riesgo para desarrollar trastornos mentales graves en el futuro. Deberemos estar especialmente atentos a las primeras manifestaciones afectivas, generalmente sintomatología depresiva, y tener en cuenta la historia familiar a la hora de pensar en estrategias de tratamiento tanto farmacológico como psicosocial. Por último, la colaboración entre los servicios de salud mental de niños y adolescentes y adultos podría facilitar la continuidad de tratamiento y transición a vida adulta, sobre todo en casos de trastornos como el TB que debutan por lo general en la adolescencia

tardía o vida adulta pero que han podido manifestar síntomas desde varios años antes del primer episodio maniaco o hipomaniaco.

CONCLUSIONES

1. Los hijos de padres con trastorno bipolar muestran mayor prevalencia de trastornos de ansiedad, trastornos de conducta y trastornos afectivos, específicamente cuadros depresivos y del espectro bipolar, que los hijos de controles comunitarios.
2. A nivel dimensional, el hallazgo más relevante es una mayor carga de psicopatología de corte depresivo/ emocional en los hijos de padres con trastorno bipolar en comparación con los hijos de controles comunitarios, lo que podría apuntar hacia un marcador temprano de vulnerabilidad en esta población.
3. Los hijos de padres con trastorno bipolar muestran un peor funcionamiento psicosocial y una peor adaptación socio-académica que los hijos de controles comunitarios.
4. Mientras que en el estadio prepuberal destaca en los hijos de padres con trastorno bipolar en comparación con los hijos de controles comunitarios una mayor carga inespecífica de psicopatología, fundamentalmente de tipo conductual, en el estadio postpuberal se hace patente la psicopatología específicamente afectiva junto con rasgos psicóticos y un deterioro en el funcionamiento psicosocial.
5. En cuanto a las diferencias en base al sexo, tanto en sexo femenino como masculino hay mayor carga de psicopatología depresiva a nivel postpuberal en los hijos de padres con trastorno bipolar que en los hijos de controles comunitarios, lo que podría indicar un patrón específico de riesgo en el sexo masculino en muestras de alto riesgo genético. No se encuentran diferencias en cuanto a funcionamiento psicosocial entre ambos sexos.

6. Los rasgos temperamentales que predicen un peor ajuste socio-académico en hijos de padres con trastorno bipolar son una baja calidad del afecto junto con una menor flexibilidad, menor orientación hacia la tarea y menor actividad durante el sueño.

REFERENCIAS

- Achenbach, Thomas M & Edelbrock, Craig S (1983). *Manual for the child behavior checklist and revised child behavior profile*. T.M. Achenbach, Burlington, VT.
- Akiskal, H. S. (1996). The temperamental foundation of affective disorders. In *Interpersonal Factors in the Origin and Course of Affective Disorders* (pp. 3–30).
- Akiskal, H. S., Judd, L. L., Gillin, J. C., and Lemmi, H. (1997). Subthreshold depressions: clinical and polysomnographic validation of dysthymic, residual and masked forms. *Journal of Affective Disorders*, 45(1–2), 53–63.
- Akiskal, H. S., and Mallya, G. (1987). Criteria for the “soft” bipolar spectrum: Treatment implications. *Psychopharmacology Bulletin*, 23(1), 68–73.
- Akiskal, K. K., and Akiskal, H. S. (2005). The theoretical underpinnings of affective temperaments: implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *Journal of Affective Disorders*, 85(1–2), 231–239. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.08.002>
- Alda, M. (2004). The phenotypic spectra of bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 14 Suppl 2, S94-9. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2004.03.006>
- Alonso, J., Petukhova, M., Vilagut, G., Chatterji, S., Heeringa, S., Üstün, T. B., ... Kessler, R. C. (2011). Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys. *Molecular Psychiatry*, 16(12), 1234–1246. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.101>
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV. Text* (Vol. Washington). American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1002/jps.3080051129>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V. Text* (Vol. Washington). American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1002/jps.3080051129>
- Amminger, G. P., Mechelli, A., Rice, S., Kim, S.-W., Klier, C. M., McNamara, R. K., ... Schäfer, M. R. (2015). Predictors of treatment response in young people at ultra-high risk for psychosis who received long-chain omega-3 fatty acids. *Translational Psychiatry*, 5(1), e495. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.134>
- Angold, A., and Costello, E. J. (2006). Puberty and Depression. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 15(4), 919–937. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2006.05.013>
- Angold, A., Costello, E. J., and Erkanli, A. (1999). Comorbidity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 40(1), 57–87.
- Angst, J., and Merikangas, K. (1997). The depressive spectrum: diagnostic classification and course. *Journal of Affective Disorders*, 45(1–2), 31-9-40.
- Arango, C., Fraguas, D., and Parellada, M. (2014). Differential neurodevelopmental trajectories in patients with early-onset bipolar and schizophrenia disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 40(SUPPL. 2). <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt198>
- Axelson, D. A., Birmaher, B., Findling, R. L., Fristad, M. A., Kowatch, R. A., Youngstrom, E. A., ... Diler, R. S. (2011). Concerns regarding the inclusion of temper dysregulation disorder with dysphoria in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(9), 1257–62. <https://doi.org/10.4088/JCP.10com06220>
- Axelson, D. A., Birmaher, B., Strober, M. A., Goldstein, B. I., Ha, W., Gill, M. K., ... Keller, M. B. (2011). Course of subthreshold bipolar disorder in youth: diagnostic progression from bipolar disorder not otherwise specified. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50(10), 1001–16.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.07.005>
- Axelson, D., Goldstein, B., Goldstein, T., Monk, K., Yu, H., Hickey, M. B., ... Birmaher, B. (2015). Diagnostic Precursors to Bipolar Disorder in Offspring of Parents With Bipolar Disorder: A Longitudinal Study. *The American Journal of Psychiatry*, 172(7), 638–46. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14010035>
- Azorin, J.-M., Belzeaux, R., Fakra, E., Kaladjian, A., Hantouche, E., Lancrenon, S., and Adida, M. (2014). Gender differences in a cohort of major depressive patients: Further evidence for the male depression syndrome hypothesis. *Journal of Affective Disorders*, 167, 85–92. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.05.058>
- Barbosa, I. G., Bauer, M. E., Machado-Vieira, R., and Teixeira, A. L. (2014). Cytokines in bipolar disorder: paving the way for neuroprogression. *Neural Plasticity*, 2014, 360481. <https://doi.org/10.1155/2014/360481>

- Baweja, R., Mayes, S. D., Hameed, U., and Waxmonsky, J. G. (2016). Disruptive mood dysregulation disorder: current insights. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *12*, 2115–24. <https://doi.org/10.2147/NDT.S100312>
- Beardslee, W. R., Versage, E. M., and Gladstone, T. R. (1998). Children of affectively ill parents: a review of the past 10 years. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *37*(11), 1134–41.
- Bechdolf, A., Nelson, B., Cotton, S. M., Chanen, A., Thompson, A., Kettle, J., ... McGorry, P. D. (2010). A preliminary evaluation of the validity of at-risk criteria for bipolar disorders in help-seeking adolescents and young adults. *Journal of Affective Disorders*, *127*(1–3), 316–20. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.06.016>
- Bechdolf, A., Ratheesh, A., Cotton, S. M., Nelson, B., Chanen, A. M., Betts, J., ... McGorry, P. D. (2014). The predictive validity of bipolar at-risk (prodromal) criteria in help-seeking adolescents and young adults: A prospective study. *Bipolar Disorders*, *16*(5). <https://doi.org/10.1111/bdi.12205>
- Bechdolf, A., Ratheesh, A., Wood, S. J., Tecic, T., Conus, P., Nelson, B., ... McGorry, P. D. (2012). Rationale and first results of developing at-risk (prodromal) criteria for bipolar disorder. *Current Pharmaceutical Design*, *18*(4), 358–75.
- Bella, T., Goldstein, T., Axelson, D., Obreja, M., Monk, K., Hickey, M. B., ... Birmaher, B. (2011). Psychosocial functioning in offspring of parents with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *133*(1–2), 204–211. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.022>
- Belsky, J., Hsieh, K. H., and Crnic, K. (1998). Mothering, fathering, and infant negativity as antecedents of boys' externalizing problems and inhibition at age 3 years: differential susceptibility to rearing experience? *Development and Psychopathology*, *10*(2), 301–319. <https://doi.org/10.1017/S095457949800162X>
- Benarous, X., Consoli, A., Milhiet, V., and Cohen, D. (2015). Early interventions for youths at high risk for bipolar disorder: a developmental approach. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *25*(3), 217–33. <https://doi.org/10.1007/s00787-015-0773-6>
- Bennett, D. S., Ambrosini, P. J., Kudes, D., Metz, C., and Rabinovich, H. (2005). Gender differences in adolescent depression: Do symptoms differ for boys and girls? *Journal of Affective Disorders*, *89*(1–3), 35–44. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.05.020>
- Berk, M., Berk, L., Dodd, S., Cotton, S., Macneil, C., Daglas, R., ... Malhi, G. S. (2014). Stage managing bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *16*(5), 471–7. <https://doi.org/10.1111/bdi.12099>
- Berk, M., Dodd, S., Callaly, P., Berk, L., Fitzgerald, P., de Castella, A. R., ... Kulkarni, J. (2007). History of illness prior to a diagnosis of bipolar disorder or schizoaffective disorder. *Journal of Affective Disorders*, *103*(1–3), 181–186. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.01.027>
- Berk, M., Hallam, K. T., and McGorry, P. D. (2007). The potential utility of a staging model as a course specifier: a bipolar disorder perspective. *Journal of Affective Disorders*, *100*(1–3), 279–81. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.03.007>
- Berk, M., Kapczinski, F., Andreazza, A. C., Dean, O. M., Giorlando, F., Maes, M., ... Malhi, G. S. (2011). Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *35*(3), 804–17. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.10.001>
- Biederman, J., Kwon, A., Wozniak, J., Mick, E., Markowitz, S., Fazio, V., and Faraone, S. V. (2004). Absence of gender differences in pediatric bipolar disorder: findings from a large sample of referred youth. *Journal of Affective Disorders*, *83*(2–3), 207–14. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.08.005>
- Biederman, J., Russell, R., Soriano, J., Wozniak, J., and Faraone, S. V. (1998). Clinical features of children with both ADHD and mania: does ascertainment source make a difference? *Journal of Affective Disorders*, *51*(2), 101–12.
- Birmaher, B. (2013). Bipolar disorder in children and adolescents. *Child and Adolescent Mental Health*, *18*(3), 140–148. <https://doi.org/10.1111/camh.12021>
- Birmaher, B., and Axelson, D. (2006). Course and outcome of bipolar spectrum disorder in children and adolescents: a review of the existing literature. *Development and Psychopathology*, *18*(4), 1023–35. <https://doi.org/10.1017/S0954579406060500>
- Birmaher, B., Axelson, D., Goldstein, B., Monk, K., Kalas, C., Obreja, M., ... Kupfer, D. (2010). Psychiatric disorders in preschool offspring of parents with bipolar disorder: the Pittsburgh Bipolar Offspring Study (BIOS). *The American Journal of Psychiatry*, *167*(3), 321–30. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09070977>

- Birmaher, B., Axelson, D., Goldstein, B., Strober, M., Gill, M. K., Hunt, J., ... Keller, M. (2009). Four-Year Longitudinal Course of Children and Adolescents With Bipolar Spectrum Disorders: The Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) Study. *American Journal of Psychiatry*, *166*(7), 795–804. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08101569>
- Birmaher, B., Axelson, D., Monk, K., Kalas, C., Goldstein, B., Hickey, M. B., ... Brent, D. (2009). Lifetime psychiatric disorders in school-aged offspring of parents with bipolar disorder: the Pittsburgh Bipolar Offspring study. *Arch Gen Psychiatry*, *66*(3), 287–296. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2008.54666/3/287> [pii]
- Birmaher, B., Axelson, D., Strober, M., Gill, M. K., Valeri, S., Chiappetta, L., ... Keller, M. (2006). Clinical Course of Children and Adolescents With Bipolar Spectrum Disorders. *Archives of General Psychiatry*, *63*(2), 175. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.2.175>
- Brill, N., Reichenberg, A., Weiser, M., and Rabinowitz, J. (2008). Validity of the Premorbid Adjustment Scale. *Schizophrenia Bulletin*, *34*(5), 981–983. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm128>
- Brotman, M. A., Kassem, L., Reising, M. M., Guyer, A. E., Dickstein, D. P., Rich, B. A., ... Leibenluft, E. (2007). Parental Diagnoses in Youth With Narrow Phenotype Bipolar Disorder or Severe Mood Dysregulation. *American Journal of Psychiatry*, *164*(8), 1238–1241. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06101619>
- Brotman, M. A., Schmajuk, M., Rich, B. A., Dickstein, D. P., Guyer, A. E., Costello, E. J., ... Leibenluft, E. (2006). Prevalence, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children. *Biological Psychiatry*, *60*(9), 991–7. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.08.042>
- Burdick, K. E., Goldberg, T. E., Cornblatt, B. A., Keefe, R. S., Gopin, C. B., DeRosse, P., ... Malhotra, A. K. (2011). The MATRICS Consensus Cognitive Battery in Patients with Bipolar I Disorder. *Neuropsychopharmacology*, *36*(8), 1587–1592. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.36>
- Burmeister, M., McInnis, M. G., and Zöllner, S. (2008). Psychiatric genetics: progress amid controversy. *Nature Reviews. Genetics*, *9*(7), 527–40. <https://doi.org/10.1038/nrg2381>
- Buss, A. H., and Plomin, R. (1984). Temperament: Early developing personality traits. *Psychology and Behavioral Sciences*, *3*(4). <https://doi.org/10.11648/j.pbs.20140304.12>
- Canals, J., Hernández-Martínez, C., and Fernández-Ballart, J. D. (2011). Relationships between early behavioural characteristics and temperament at 6 years. *Infant Behavior & Development*, *34*(1), 152–60. <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2010.11.003>
- Cannon-Spoor, H. E., Potkin, S. G., and Wyatt, R. J. (1982). Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull*, *8*(3), 470–484.
- Cannon, M., Jones, P., Gilvarry, C., Rifkin, L., McKenzie, K., Foerster, a, and Murray, R. M. (1997). Premorbid social functioning in schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences. *The American Journal of Psychiatry*, *154*(11), 1544–1550. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.11.1544>
- Carlson, G. A. (1983). Bipolar affective disorders in childhood and adolescence. In D. P. Cantwell and G. A. Carlson (Eds.), *Affective Disorders in Childhood and Adolescence: An Update*. (pp. 61–83). New York: Spectrum Publications.
- Carlson, G. A. (1998). Mania and ADHD: Comorbidity or confusion. *Journal of Affective Disorders*, *51*(2), 177–187. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(98\)00179-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(98)00179-7)
- Carlson, G. A. (2005). Early Onset Bipolar Disorder: Clinical and Research Considerations. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, *34*(2), 333–343. https://doi.org/10.1207/s15374424jccp3402_13
- Carlson, G. A., and Meyer, S. E. (2006a). Phenomenology and diagnosis of bipolar disorder in children, adolescents, and adults: complexities and developmental issues. *Dev. Psychopathol.*, *18*(0954–5794 (Print)), 939–969.
- Carlson, G. A., and Meyer, S. E. (2006b). Phenomenology and diagnosis of bipolar disorder in children, adolescents, and adults: complexities and developmental issues. *Dev Psychopathol*, *18*(4), 939–969. <https://doi.org/S0954579406060470> [pii]10.1017/S0954579406060470
- Carlson, G. A., and Weintraub, S. (1993). Childhood behavior problems and bipolar disorder—relationship or coincidence? *Journal of Affective Disorders*, *28*(3), 143–53.
- Carson, D. K., Council, J. R., and Volk, M. A. (1989). Temperament as a predictor of psychological adjustment in female adult incest victims. *Journal of Clinical Psychology*, *45*(2), 330–5.
- Caspi, A. (2000). The child is father of the man: personality continuities from childhood to adulthood. *Journal of Personality and Social Psychology*, *78*(1), 158–172. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.78.1.158>
- Caspi, A., Roberts, B. W., and Shiner, R. L. (2005). Personality development: stability and change.

- Annual Review of Psychology*, 56(12), 453–84. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.55.090902.141913>
- Cassano, G. B., Akiskal, H. S., Perugi, G., Musetti, L., and Savino, M. (1992). The importance of measures of affective temperaments in genetic studies of mood disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 26(4), 257–268. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(92\)90032-J](https://doi.org/10.1016/0022-3956(92)90032-J)
- Cavanagh, J. T. O., Carson, A. J., Sharpe, M., and Lawrie, S. M. (2003). Psychological autopsy studies of suicide: a systematic review. *Psychological Medicine*, 33(3), 395–405.
- Chang, K. D., Blasey, C., Ketter, T. A., and Steiner, H. (2001). Family environment of children and adolescents with bipolar parents. *Bipolar Disorders*, 3(2), 73–8.
- Chang, K. D., Blasey, C. M., Ketter, T. A., and Steiner, H. (2003). Temperament characteristics of child and adolescent bipolar offspring. *Journal of Affective Disorders*, 77(1), 11–19. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00105-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00105-2)
- Chang, K. D., Steiner, H., and Ketter, T. A. (2000). Psychiatric phenomenology of child and adolescent bipolar offspring. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39(4), 453–460. [https://doi.org/S0890-8567\(09\)66188-8](https://doi.org/S0890-8567(09)66188-8) [pii]10.1097/00004583-200004000-00014
- Chang, K., Steiner, H., Dienes, K., Adleman, N., and Ketter, T. (2003). Bipolar offspring: a window into bipolar disorder evolution. *Biol Psychiatry*, 53(11), 945–951. <https://doi.org/S0006322303000611> [pii]
- Chang, K., Steiner, H., and Ketter, T. (2003). Studies of offspring of parents with bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 123C(1), 26–35. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.20011>
- Chess, S., Thomas, a. (1977). Temperamental individuality from childhood to adolescence. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 16(2), 218–226. [https://doi.org/10.1016/S0002-7138\(09\)60038-8](https://doi.org/10.1016/S0002-7138(09)60038-8)
- Cloninger, C. R., Svrakic, D. M., and Przybeck, T. R. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry*, 50(12), 975–90. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820240059008>
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale N.J.: L. Erlbaum Associates.
- Collantes, R. G. (2015). Epidemiología del TDAH. *Rev Esp*.
- Conus, P., Macneil, C., and McGorry, P. D. (2014). Public health significance of bipolar disorder: implications for early intervention and prevention. *Bipolar Disorders*, 16(5), 548–56. <https://doi.org/10.1111/bdi.12137>
- Copeland, W. E., Shanahan, L., Egger, H., Angold, A., and Costello, E. J. (2014). Adult diagnostic and functional outcomes of DSM-5 disruptive mood dysregulation disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 171(6), 668–74. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13091213>
- Copeland, W. E., Wolke, D., Shanahan, L., and Costello, E. J. (2015). Adult Functional Outcomes of Common Childhood Psychiatric Problems: A Prospective, Longitudinal Study. *JAMA Psychiatry*, 27710(9), 892–899. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0730>
- Correll, C. U., Hauser, M., Penzner, J. B., Auther, A. M., Kafantaris, V., Saito, E., ... Cornblatt, B. A. (2014). Type and duration of subsyndromal symptoms in youth with bipolar I disorder prior to their first manic episode. *Bipolar Disord*. <https://doi.org/10.1111/bdi.12194>
- Correll, C. U., Manu, P., Olshanskiy, V., Napolitano, B., Kane, J. M., and Malhotra, A. K. (2009). Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA*, 302(16), 1765–73. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1549>
- Correll, C. U., Penzner, J. B., Lencz, T., Auther, A., Smith, C. W., Malhotra, A. K., ... Cornblatt, B. A. (2007). Early identification and high-risk strategies for bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 9(4), 324–338. <https://doi.org/BDI487> [pii]10.1111/j.1399-5618.2007.00487.x
- Correll, C. U., Penzner, J. B., Lencz, T., Auther, A., Smith, C. W., Malhotra, A. K., ... Cornblatt, B. A. (2007). Early identification and high-risk strategies for bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 9(4), 324–38. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00487.x>
- Cosci, F., and Fava, G. A. (2013). Staging of mental disorders: systematic review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 82(1), 20–34. <https://doi.org/10.1159/000342243>
- Costello, E. J., Angold, A., Burns, B. J., Stangl, D. K., Tweed, D. L., Erkanli, A., and Worthman, C. M. (1996). The Great Smoky Mountains Study of Youth. Goals, design, methods, and the prevalence of DSM-III-R disorders. *Archives of General Psychiatry*, 53(12), 1129–36.
- Costello, E. J., Pine, D. S., Hammen, C., March, J. S., Plotsky, P. M., Weissman, M. M., ... Leckman, J. F. (2002). Development and natural history of mood disorders. *Biol Psychiatry*, 52(6), 529–542.

- <https://doi.org/S0006322302013720> [pii]
- Costello, E. J., Pine, D. S., Hammen, C., March, J. S., Plotsky, P. M., Weissman, M. M., ... Leckman, J. F. (2002). Development and natural history of mood disorders. *Biol Psychiatry*, *52*(6), 529–542. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01372-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01372-0)
- Craddock, N., and Sklar, P. (2009a). Genetics of bipolar disorder: successful start to a long journey. *Trends in Genetics*, *25*(2), 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2008.12.002>
- Craddock, N., and Sklar, P. (2009b). Genetics of bipolar disorder: successful start to a long journey. *Trends in Genetics : TIG*, *25*(2), 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2008.12.002>
- Craddock, N., and Sklar, P. (2013a). Genetics of bipolar disorder. *The Lancet*, *381*(9878), 1654–1662. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60855-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60855-7)
- Craddock, N., and Sklar, P. (2013b). Genetics of bipolar disorder. *The Lancet*, *381*(9878), 1654–1662. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60855-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60855-7)
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2013). Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *The Lancet*, *381*(9875), 1371–1379. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62129-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62129-1)
- Cyranowski, J. M., Frank, E., Young, E., and Shear, M. K. (2000). Adolescent onset of the gender difference in lifetime rates of major depression: a theoretical model. *Archives of General Psychiatry*, *57*(1), 21–7.
- de Dios, C., Goikolea, J. M., Colom, F., Moreno, C., and Vieta, E. (2014). Los trastornos bipolares en las nuevas clasificaciones: DSM-5 y CIE-11. *Revista de Psiquiatría Y Salud Mental*, *7*(4), 179–185. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2014.07.005>
- Dean, K., Stevens, H., Mortensen, P. B., Murray, R. M., Walsh, E., and Pedersen, C. B. (2010). Full spectrum of psychiatric outcomes among offspring with parental history of mental disorder. *Archives of General Psychiatry*, *67*(8), 822–9. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.86>
- Decina, P., Kestenbaum, C. J., Farber, S., Kron, L., Gargan, M., Sackeim, H. A., and Fieve, R. R. (1983). Clinical and psychological assessment of children of bipolar probands. *The American Journal of Psychiatry*, *140*(5), 548–53. <https://doi.org/10.1176/ajp.140.5.548>
- Del Rey-Mejías, Á., Fraguas, D., Díaz-Caneja, C. M., Pina-Camacho, L., Castro-Fornieles, J., Baeza, I., ... Parellada, M. (2015). Functional deterioration from the premorbid period to 2 years after the first episode of psychosis in early-onset psychosis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *24*(12), 1447–1459. <https://doi.org/10.1007/s00787-015-0693-5>
- DelBello, M. P., and Geller, B. (2001). Review of studies of child and adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord*, *3*(6), 325–334. <https://doi.org/030607> [pii]
- Dienes, K. A., Chang, K. D., Blasey, C. M., Adleman, N. E., and Steiner, H. (2002). Characterization of children of bipolar parents by parent report CBCL. *J Psychiatr Res*, *36*(5), 337–345. <https://doi.org/S0022395602000195> [pii]
- Diler, R. S., Birmaher, B., Axelson, D., Obreja, M., Monk, K., Hickey, M. B., ... Kupfer, D. (2011). Dimensional psychopathology in offspring of parents with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, *13*(7–8), 670–678. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00966.x>
- Dominguez, M.-G., Saka, M. C., can Saka, M., Lieb, R., Wittchen, H.-U., and van Os, J. (2010). Early expression of negative/disorganized symptoms predicting psychotic experiences and subsequent clinical psychosis: a 10-year study. *The American Journal of Psychiatry*, *167*(9), 1075–82. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09060883>
- Doucette, S., Horrocks, J., Grof, P., Keown-Stoneman, C., and Duffy, A. (2013). Attachment and temperament profiles among the offspring of a parent with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *150*(2), 522–526. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.01.023>
- Doucette, S., Levy, A., Flowerdew, G., Horrocks, J., Grof, P., Ellenbogen, M., and Duffy, A. (2016). Early parent-child relationships and risk of mood disorder in a Canadian sample of offspring of a parent with bipolar disorder: findings from a 16-year prospective cohort study. *Early Intervention in Psychiatry*, *10*(5), 381–9. <https://doi.org/10.1111/eip.12195>
- Douglas, J., and Scott, J. (2014). A systematic review of gender-specific rates of unipolar and bipolar disorders in community studies of pre-pubertal children. *Bipolar Disord*, *16*(1), 5–15. <https://doi.org/10.1111/bdi.12155>
- Du Rocher Schudlich, T. D., Youngstrom, E. A., Calabrese, J. R., and Findling, R. L. (2008). The Role of Family Functioning in Bipolar Disorder in Families. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *36*(6), 849–863. <https://doi.org/10.1007/s10802-008-9217-9>
- Duffy, A. (2009). The early course of bipolar disorder in youth at familial risk. *J Can Acad Child Adolesc*

- Psychiatry*, 18(3), 200–205.
- Duffy, A. (2012). The nature of the association between childhood ADHD and the development of bipolar disorder: a review of prospective high-risk studies. *Am J Psychiatry*, 169(12), 1247–1255. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.111117251461100> [pii]
- Duffy, A. (2014). Toward a comprehensive clinical staging model for bipolar disorder: integrating the evidence. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 59(12), 659–66.
- Duffy, A., Alda, M., Crawford, L., Milin, R., and Grof, P. (2007). The early manifestations of bipolar disorder: a longitudinal prospective study of the offspring of bipolar parents. *Bipolar Disorders*, 9(8), 828–38. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00421.x>
- Duffy, A., Alda, M., Hajek, T., and Grof, P. (2009). Early course of bipolar disorder in high-risk offspring: prospective study. *Br J Psychiatry*, 195(5), 457–458. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.062810195/5/457> [pii]
- Duffy, A., Alda, M., Hajek, T., Sherry, S. B., and Grof, P. (2010). Early stages in the development of bipolar disorder. *J Affect Disord*, 121(1–2), 127–135. [https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.05.022S0165-0327\(09\)00227-4](https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.05.022S0165-0327(09)00227-4) [pii]
- Duffy, A., Alda, M., Trinneer, A., Demidenko, N., Grof, P., and Goodyer, I. M. (2007). Temperament, life events, and psychopathology among the offspring of bipolar parents. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 16(4), 222–228. <https://doi.org/10.1007/s00787-006-0592-x>
- Duffy, A., and Carlson, G. A. (2013). How does a Developmental Perspective inform us about the early Natural History of Bipolar Disorder? *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 22(221).
- Duffy, A., Doucette, S., Lewitzka, U., Alda, M., Hajek, T., and Grof, P. (2011). Findings from bipolar offspring studies: methodology matters. *Early Interv Psychiatry*, 5(3), 181–191. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2011.00276.x>
- Duffy, A., Grof, P., Kutcher, S., Robertson, C., and Alda, M. (2001). Measures of attention and hyperactivity symptoms in a high-risk sample of children of bipolar parents. *Journal of Affective Disorders*, 67(1–3), 159–65.
- Duffy, A., Horrocks, J., Doucette, S., Keown-Stoneman, C., McCloskey, S., and Grof, P. (2013). Childhood anxiety: an early predictor of mood disorders in offspring of bipolar parents. *J Affect Disord*, 150(2), 363–369. [https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.04.021S0165-0327\(13\)00294-2](https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.04.021S0165-0327(13)00294-2) [pii]
- Duffy, A., Horrocks, J., Doucette, S., Keown-Stoneman, C., McCloskey, S., and Grof, P. (2014). The developmental trajectory of bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 204(2), 122–128. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.126706bjp.bp.113.126706> [pii]
- Duffy, A., Jones, S., Goodday, S., and Bentall, R. (2015a). Candidate Risks Indicators for Bipolar Disorder: Early Intervention Opportunities in High-Risk Youth. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(1), pyv071. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv071>
- Duffy, A., Jones, S., Goodday, S., and Bentall, R. (2015b). Candidate Risks Indicators for Bipolar Disorder: Early Intervention Opportunities in High-Risk Youth. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv071>
- Eaves, L., Silberg, J., and Erkanli, A. (2003). Resolving multiple epigenetic pathways to adolescent depression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 44(7), 1006–14.
- Egeland, J. A., Endicott, J., Hostetter, A. M., Allen, C. R., Pauls, D. L., and Shaw, J. A. (2012). A 16-year prospective study of prodromal features prior to BPI onset in well Amish children. *Journal of Affective Disorders*, 142(1–3), 186–92. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.04.023>
- Egeland, J. A., Hostetter, A. M., Pauls, D. L., and Sussex, J. N. (2000). Prodromal symptoms before onset of manic-depressive disorder suggested by first hospital admission histories. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39(10), 1245–52. <https://doi.org/10.1097/00004583-200010000-00011>
- Eisenberg, N., Fabes, R. A., and Murphy, B. C. (1995). Relations of shyness and low sociability to regulation and emotionality. *Journal of Personality and Social Psychology*, 68, 505–517. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.68.3.505>
- Ellenbogen, M. A., Hodgins, S., Walker, C.-D., Couture, S., and Adam, S. (2006). Daytime cortisol and stress reactivity in the offspring of parents with bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 31(10), 1164–1180. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.08.004>
- Engström, C., Brändström, S., Sigvardsson, S., Cloninger, R., and Nylander, P.-O. (2004). Bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 82(1), 131–134. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2003.09.004>
- Erceg-Hurn, D. M., and Mirosevich, V. M. (2008). Modern robust statistical methods: An easy way to

- maximize the accuracy and power of your research. *American Psychologist*, 63(7), 591–601. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.63.7.591>
- Erol, A., Winham, S. J., McElroy, S. L., Frye, M. A., Prieto, M. L., Cuellar-Barboza, A. B., ... Bobo, W. V. (2015). Sex differences in the risk of rapid cycling and other indicators of adverse illness course in patients with bipolar I and II disorder. *Bipolar Disorders*, 17(6), 670–676. <https://doi.org/10.1111/bdi.12329>
- Essau, C. A., Lewinsohn, P. M., Seeley, J. R., and Sasagawa, S. (2010). Gender differences in the developmental course of depression. *Journal of Affective Disorders*, 127(1–3), 185–90. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.05.016>
- Faedda, G. L., Marangoni, C., Serra, G., Salvatore, P., Sani, G., Vázquez, G. H., ... Koukopoulos, A. (2015). Precursors of bipolar disorders: a systematic literature review of prospective studies. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 76(5), 614–24. <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08900>
- Faedda, G. L., Serra, G., Marangoni, C., Salvatore, P., Sani, G., Vázquez, G. H., ... Koukopoulos, A. (2014). Clinical risk factors for bipolar disorders: a systematic review of prospective studies. *Journal of Affective Disorders*, 168, 314–21. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.07.013>
- Farchione, T. R., Birmaher, B., Axelson, D., Kalas, C., Monk, K., Ehmann, M., ... Brent, D. (2007). Aggression, hostility, and irritability in children at risk for bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 9(5), 496–503. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00390.x>
- Fergus, E. L., Miller, R. B., Luckenbaugh, D. A., Leverich, G. S., Findling, R. L., Speer, A. M., and Post, R. M. (2003). Is there progression from irritability/dyscontrol to major depressive and manic symptoms? A retrospective community survey of parents of bipolar children. *J Affect Disord*, 77(1), 71–78. <https://doi.org/S0165032702001763> [pii]
- Fiedorowicz, J. G., Endicott, J., Leon, A. C., Solomon, D. A., Keller, M. B., and Coryell, W. H. (2011). Subthreshold hypomanic symptoms in progression from unipolar major depression to bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 168(1), 40–8. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10030328>
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., and Williams, J. B. W. (1997). *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Patient Edition (SCID-I/P). for DSMIV*.
- Frank, E., Nimgaonkar, V. L., Phillips, M. L., and Kupfer, D. J. (2015). All the world's a (clinical) stage: rethinking bipolar disorder from a longitudinal perspective. *Molecular Psychiatry*, 20(1), 23–31. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.71>
- Frank, E., and Young, E. (2000). *Pubertal changes and adolescent challenges: Why do rates of depression rise precipitously for girls between ages 10 and 15 years?* American Psychiatric Publishing, Inc.
- Frey, B. N., Andrezza, A. C., Houenou, J., Jamain, S., Goldstein, B. I., Frye, M. A., ... Young, L. T. (2013). Biomarkers in bipolar disorder: A positional paper from the International Society for Bipolar Disorders Biomarkers Task Force. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 47(4), 321–332. <https://doi.org/10.1177/0004867413478217>
- Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A. R., Borgwardt, S., Kempton, M. J., Valmaggia, L., ... McGuire, P. (2012). Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry*, 69(3), 220–229. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.147269/3/220> [pii]
- Fusar-Poli, P., Yung, A. R., McGorry, P., and van Os, J. (2014). Lessons learned from the psychosis high-risk state: towards a general staging model of prodromal intervention. *Psychol Med*, 44(1), 17–24. <https://doi.org/10.1017/S0033291713000184S0033291713000184> [pii]
- García-Amador, M., de la Serna, E., Vila, M., Romero, S., Valenti, M., Sanchez-Gistau, V., ... Castro-Fornieles, J. (2013). Parents with bipolar disorder: are disease characteristics good predictors of psychopathology in offspring? *Eur Psychiatry*, 28(4), 240–246. [https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2012.03.006S0924-9338\(12\)00042-9](https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2012.03.006S0924-9338(12)00042-9) [pii]
- Gassó, P., Sánchez-Gistau, V., Mas, S., Sugranyes, G., Rodríguez, N., Boloc, D., ... Castro-Fornieles, J. (2016). Association of CACNA1C and SYNE1 in offspring of patients with psychiatric disorders. *Psychiatry Research*, 245, 427–435. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.08.058>
- Geller, B., Fox, L. W., and Clark, K. A. (1994). Rate and predictors of prepubertal bipolarity during follow-up of 6- to 12-year-old depressed children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 33(4), 461–8. <https://doi.org/10.1097/00004583-199405000-00003>
- Geller, B., and Luby, J. (1997). Child and adolescent bipolar disorder: a review of the past 10 years. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(9), 1168–76.

- <https://doi.org/10.1097/00004583-199709000-00008>
- Geller, B., Zimmerman, B., Williams, M., Bolhofner, K., Craney, J. L., DelBello, M. P., and Soutullo, C. A. (2000). Diagnostic Characteristics of 93 Cases of a Prepubertal and Early Adolescent Bipolar Disorder Phenotype by Gender, Puberty and Comorbid Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 10(3), 157–164. <https://doi.org/10.1089/10445460050167269>
- Geller, B., Zimmerman, B., Williams, M., DelBello, M. P., Bolhofner, K., Craney, J. L., ... Nickelsburg, M. J. (2002). DSM-IV Mania Symptoms in a Prepubertal and Early Adolescent Bipolar Disorder Phenotype Compared to Attention-Deficit Hyperactive and Normal Controls. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 12(1), 11–25. <https://doi.org/10.1089/10445460252943533>
- Gershon, E. S., DeLisi, L. E., Hamovit, J., Nurnberger, J. I., Maxwell, M. E., Schreiber, J., ... Guroff, J. J. (1988). A controlled family study of chronic psychoses. Schizophrenia and schizoaffective disorder. *Archives of General Psychiatry*, 45(4), 328–36.
- Giles, L. L., DelBello, M. P., Stanford, K. E., and Strakowski, S. M. (2007). Child behavior checklist profiles of children and adolescents with and at high risk for developing bipolar disorder. *Child Psychiatry Human Development*, 38(1), 47–55. <https://doi.org/10.1007/s10578-006-0041-6>
- Goldsmith, H. H., Buss, A. H., Plomin, R., Rothbart, M. K., Thomas, A., Chess, S., ... McCall, R. B. (1987). Roundtable: what is temperament? Four approaches. *Child Development*, 58(2), 505–29.
- Goldsmith, M., Singh, M., and Chang, K. (2011). Antidepressants and psychostimulants in pediatric populations: is there an association with mania? *Paediatric Drugs*, 13(4), 225–43. <https://doi.org/10.2165/11591660-000000000-00000>
- Goldstein, B. I., Shamseddeen, W., Axelson, D. A., Kalas, C., Monk, K., Brent, D. A., ... Birmaher, B. (2010). Clinical, demographic, and familial correlates of bipolar spectrum disorders among offspring of parents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 49(4), 388–396. [https://doi.org/S0890-8567\(10\)00085-7](https://doi.org/S0890-8567(10)00085-7) [pii]
- Goldstein, J. M., Buka, S. L., Seidman, L. J., and Tsuang, M. T. (2010). Specificity of Familial Transmission of Schizophrenia Psychosis Spectrum and Affective Psychoses in the New England Family Study's High-Risk Design. *Archives of General Psychiatry*, 67(5), 458. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.38>
- Goldstein, T. R., Birmaher, B., Axelson, D., Goldstein, B. I., Gill, M. K., Esposito-Smythers, C., ... Keller, M. (2009). Psychosocial functioning among bipolar youth. *Journal of Affective Disorders*, 114(1–3), 174–183. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.07.001>
- Goldstein, T. R., Fersch-Podrat, R., Axelson, D. A., Gilbert, A., Hlastala, S. A., Birmaher, B., and Frank, E. (2014). Early intervention for adolescents at high risk for the development of bipolar disorder: pilot study of Interpersonal and Social Rhythm Therapy (IPSRT). *Psychotherapy (Chicago, Ill.)*, 51(1), 180–9. <https://doi.org/10.1037/a0034396>
- Gomez-Beneyto, M., Nolasco, A., Moncho, J., Pereyra-Zamora, P., Tamayo-Fonseca, N., Munarriz, M., ... Giron, M. (2013). Psychometric behaviour of the strengths and difficulties questionnaire (SDQ) in the Spanish national health survey 2006. *BMC Psychiatry*, 13, 95. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-95> [pii]
- Goodman, A., and Goodman, R. (2009). Strengths and difficulties questionnaire as a dimensional measure of child mental health. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 48(4), 400–403. [https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181985068S0890-8567\(09\)60047-2](https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181985068S0890-8567(09)60047-2) [pii]
- Goodman, R., Meltzer, H., and Bailey, V. (1998). The Strengths and Difficulties Questionnaire: a pilot study on the validity of the self-report version. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 7(3), 125–130.
- Goodman, R., and Scott, S. (1999). Comparing the Strengths and Difficulties Questionnaire and the Child Behavior Checklist: is small beautiful? *J Abnorm Child Psychol*, 27(1), 17–24.
- Gore, F. M., Bloem, P. J. N., Patton, G. C., Ferguson, J., Joseph, V., Coffey, C., ... Mathers, C. D. (2011). Global burden of disease in young people aged 10-24 years: a systematic analysis. *Lancet (London, England)*, 377(9783), 2093–102. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60512-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60512-6)
- Gottesman II, Laursen, T. M., Bertelsen, A., and Mortensen, P. B. (2010). Severe mental disorders in offspring with 2 psychiatrically ill parents. *Arch Gen Psychiatry*, 67(3), 252–257. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.167/3/252> [pii]
- Green, H., McGinnity, Á., Meltzer, H., Ford, T., and Goodman, R. (2004). Mental health of children and young people in Great Britain, 2004 Summary report. *London: The Stationery Office*.
- Grigoriu-Serbănescu, M., Christodorescu, D., Jipescu, I., Totoescu, A., Marinescu, E., and Ardelean, V. (n.d.). Psychopathology in children aged 10-17 of bipolar parents: psychopathology rate and

- correlates of the severity of the psychopathology. *Journal of Affective Disorders*, 16(2–3), 167–79.
- Grof, P., Duffy, A., Cavazzoni, P., Grof, E., Garnham, J., MacDougall, M., ... Alda, M. (2002). Is response to prophylactic lithium a familial trait? *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63(10), 942–7.
- Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Universidad de Alcalá. Asociación Española de Neuropsiquiatría. 2012. UAH / AEN Núm. 2012
- Hafeman, D. M., Merranko, J., Axelson, D., Goldstein, B. I., Goldstein, T., Monk, K., ... Birmaher, B. (2016). Toward the Definition of a Bipolar Prodrome: Dimensional Predictors of Bipolar Spectrum Disorders in At-Risk Youths. *The American Journal of Psychiatry*, appiajp201515040414. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15040414>
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 56–62.
- Hankin, B. L., and Abramson, L. Y. (2001). Development of gender differences in depression: An elaborated cognitive vulnerability-transactional stress theory. *Psychological Bulletin*, 127(6), 773–796. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.127.6.773>
- Hauser, M., and Correll, C. U. (2013a). The significance of at-risk or prodromal symptoms for bipolar I disorder in children and adolescents. *Canadian Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.08.021>. Secreted
- Hauser, M., and Correll, C. U. (2013b). The significance of at-risk or prodromal symptoms for bipolar I disorder in children and adolescents. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 58(1), 22–31.
- Helmchen, H., and Linden, M. (2000). Subthreshold disorders in psychiatry: clinical reality, methodological artifact, and the double-threshold problem. *Comprehensive Psychiatry*, 41(2 Suppl 1), 1–7.
- Helzer, J. E., Kraemer, H. C., and Krueger, R. F. (2006). The feasibility and need for dimensional psychiatric diagnoses. *Psychol Med*, 36(12), 1671–1680. <https://doi.org/S003329170600821X> [pii]10.1017/S003329170600821X
- Hendrick, V., Altshuler, L. L., Gitlin, M. J., Delrahim, S., and Hammen, C. (2000). Gender and bipolar illness. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61(5), 393–6; quiz 397.
- Henin, A., Biederman, J., Mick, E., Sachs, G. S., Hirshfeld-Becker, D. R., Siegel, R. S., ... Nierenberg, A. A. (2005). Psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder: a controlled study. *Biol Psychiatry*, 58(7), 554–561. [https://doi.org/S0006-3223\(05\)00716-X](https://doi.org/S0006-3223(05)00716-X) [pii]10.1016/j.biopsych.2005.06.010
- Hillegers, M. H., Reichart, C. G., Wals, M., Verhulst, F. C., Ormel, J., and Nolen, W. A. (2005). Five-year prospective outcome of psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord*, 7(4), 344–350. <https://doi.org/BDI215> [pii]10.1111/j.1399-5618.2005.00215.x
- Hillegers, M. H., Reichart, C. G., Wals, M., Verhulst, F. C., Ormel, J., and Nolen, W. A. (2005). Five-year prospective outcome of psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disorders*, 7(4), 344–50. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00215.x>
- Hirshfeld-Becker, D. R., Biederman, J., Calltharp, S., Rosenbaum, E. D., Faraone, S. V., and Rosenbaum, J. F. (2003). Behavioral inhibition and disinhibition as hypothesized precursors to psychopathology: implications for pediatric bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 53(11), 985–99.
- Hirshfeld-Becker, D. R., Biederman, J., Faraone, S. V., Violette, H., Wrightsman, J., and Rosenbaum, J. F. (2002). Temperamental correlates of disruptive behavior disorders in young children: preliminary findings. *Biological Psychiatry*, 51(7), 563–74.
- Hirshfeld-Becker, D. R., Biederman, J., Henin, A., Faraone, S. V., Dowd, S. T., De Petrillo, L. A., ... Rosenbaum, J. F. (2006). Psychopathology in the young offspring of parents with bipolar disorder: A controlled pilot study. *Psychiatry Research*, 145(2–3), 155–167. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.08.026>
- Hirshfeld-Becker, D. R., Biederman, J., Henin, A., Faraone, S. V., Cayton, G. A., and Rosenbaum, J. F. (2006). Laboratory-observed behavioral disinhibition in the young offspring of parents with bipolar disorder: a high-risk pilot study. *Am J Psychiatry*, 163(2), 265–271. <https://doi.org/163/2/265> [pii]10.1176/appi.ajp.163.2.265
- Hollingshead, A. de B., and Redlich, F. C. (1958). *Social class and mental illness: A community study*. BOOK. <https://doi.org/10.1111/j.1939-0025.1959.tb00180.x>
- Holtzman, J. N., Miller, S., Hooshmand, F., Wang, P. W., Chang, K. D., Goffin, K. C., ... Rasgon, N. L. (2016). Gender by onset age interaction may characterize distinct phenotypic subgroups in bipolar

- patients. *Journal of Psychiatric Research*, 76, 128–135. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.02.009>
- Hou, L., Bergen, S. E., Akula, N., Song, J., Hultman, C. M., Landén, M., ... McMahon, F. J. (2016). Genome-wide association study of 40,000 individuals identifies two novel loci associated with bipolar disorder. *Human Molecular Genetics*, 25(15), 3383–3394. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw181>
- Howes, O. D., and Falkenberg, I. (2011). Early Detection and Intervention in Bipolar Affective Disorder: Targeting the Development of the Disorder. *Current Psychiatry Reports*, 13(6), 493–499. <https://doi.org/10.1007/s11920-011-0229-8>
- Howes, O. D., Lim, S., Theologos, G., Yung, A. R., Goodwin, G. M., and McGuire, P. (2011). A comprehensive review and model of putative prodromal features of bipolar affective disorder. *Psychol Med*, 41(8), 1567–1577. <https://doi.org/10.1017/S0033291710001790S0033291710001790> [pii]
- Hudziak, J. J., Achenbach, T. M., Althoff, R. R., and Pine, D. S. (2007). A dimensional approach to developmental psychopathology. *Int J Methods Psychiatr Res*, 16 Suppl 1, S16-23. <https://doi.org/10.1002/mpr.217>
- Hyde, J. S., Mezulis, A. H., and Abramson, L. Y. (2008). The ABCs of depression: integrating affective, biological, and cognitive models to explain the emergence of the gender difference in depression. *Psychological Review*, 115(2), 291–313. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.115.2.291>
- IBM Corp. Released. (2012). IBM SPSS Statistics for Mac, Version 21.0. 2012.
- Insel, T. R. (2010). Rethinking schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 187–193. <https://doi.org/10.1038/nature09552nature09552> [pii]
- Insel, T. R. (2012). Next-generation treatments for mental disorders. *Science Translational Medicine*, 4(155), 155ps19. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004873>
- Jaffe, Madeleine; Gullone, Eleonora; Hughes, E. (2010). The role of temperamental dispositions and parenting experiences in the use of emotion regulation strategies in late childhood. *Journal of Applied Developmental Psychology*, 31(1), 47–59.
- Kapczinski, F., Dias, V. V., Kauer-Sant’Anna, M., Frey, B. N., Grassi-Oliveira, R., Colom, F., and Berk, M. (2009). Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 9(7), 957–966. <https://doi.org/10.1586/ern.09.31>
- Kapczinski, F., Magalhães, P. V. S., Balanzá-Martinez, V., Dias, V. V., Frangou, S., Gama, C. S., ... Berk, M. (2014). Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(5), 354–63. <https://doi.org/10.1111/acps.12305>
- Karanti, A., Bobeck, C., Osterman, M., Kardell, M., Tidemalm, D., Runeson, B., ... Landén, M. (2015). Gender differences in the treatment of patients with bipolar disorder: A study of 7354 patients. *Journal of Affective Disorders*, 174, 303–309. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.058>
- Kashani, J. H., Orvaschel, H., Rosenberg, T. K., and Reid, J. C. (1989). Psychopathology in a Community Sample of Children and Adolescents: A Developmental Perspective. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 28(5), 701–706. <https://doi.org/10.1097/00004583-198909000-00010>
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P., ... Ryan, N. (1997). 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*, 36(7), 980–988. [https://doi.org/S0890-8567\(09\)62555-7](https://doi.org/S0890-8567(09)62555-7) [pii] [10.1097/00004583-199707000-00021](https://doi.org/10.1097/00004583-199707000-00021)
- Kaufman, J., Plotsky, P. M., Nemeroff, C. B., and Charney, D. S. (2000). Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biol Psychiatry*, 48(8), 778–790. [https://doi.org/S0006-3223\(00\)00998-7](https://doi.org/S0006-3223(00)00998-7) [pii]
- Kaymaz, N., van Os, J., de Graaf, R., Ten Have, M., Nolen, W., and Krabbendam, L. (2007). The impact of subclinical psychosis on the transition from subclinical mania to bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 98(1–2), 55–64. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.06.028>
- Kendler, K. S. (2002). Hierarchy and heritability: the role of diagnosis and modeling in psychiatric genetics. *The American Journal of Psychiatry*, 159(4), 515–8. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.4.515>
- Kendler, K. S. (2006). Reflections on the relationship between psychiatric genetics and psychiatric nosology. *The American Journal of Psychiatry*, 163(7), 1138–46. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.7.1138>

- Keown-Stoneman, C. D., Horrocks, J., Darlington, G. A., Goodday, S., Grof, P., and Duffy, A. (2015). Multi-state models for investigating possible stages leading to bipolar disorder. *International Journal of Bipolar Disorders*, 3, 5. <https://doi.org/10.1186/s40345-014-0019-4>
- Kessler, R. C., Ormel, J., Petukhova, M., McLaughlin, K. A., Green, J. G., Russo, L. J., ... Üstün, T. B. (2011). Development of Lifetime Comorbidity in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Archives of General Psychiatry*, 68(1), 90. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.180>
- Kim-Cohen, J., Caspi, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Milne, B. J., and Poulton, R. (2003). Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Archives of General Psychiatry*, 60(7), 709–17. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.7.709>
- Kim, E., Garrett, A., Boucher, S., Park, M.-H., Howe, M., Sanders, E., ... Singh, M. K. (2016). Inhibited Temperament and Hippocampal Volume in Offspring of Parents with Bipolar Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, cap.2016.0086. <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0086>
- Kim, J.-W., Yu, H., Ryan, N. D., Axelson, D. A., Goldstein, B. I., Goldstein, T. R., ... Birmaher, B. (2015). Longitudinal trajectories of ADHD symptomatology in offspring of parents with bipolar disorder and community controls. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 76(5), 599–606. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09095>
- Knežević, V., and Nedić, A. (2013). Influence of misdiagnosis on the course of bipolar disorder. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 17(11), 1542–5.
- Kochman, F. J., Hantouche, E. G., Ferrari, P., Lancrenon, S., Bayart, D., and Akiskal, H. S. (2005). Cyclothymic temperament as a prospective predictor of bipolarity and suicidality in children and adolescents with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 85(1–2), 181–9. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2003.09.009>
- Kowatch, R. A., Youngstrom, E. A., Danielyan, A., and Findling, R. L. (2005). Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disorders*, 7(6), 483–496. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00261.x>
- Kupfer, D. J., Frank, E., and Ritchey, F. C. (2015). Staging bipolar disorder: what data and what models are needed? *The Lancet Psychiatry*, 2(6), 564–570. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00096-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00096-6)
- Kutcher, S., Robertson, H. A., and Bird, D. (1998). Premorbid functioning in adolescent onset bipolar I disorder: a preliminary report from an ongoing study. *Journal of Affective Disorders*, 51(2), 137–44.
- Lapalme, M., Hodgins, S., and LaRoche, C. (1997). Children of parents with bipolar disorder: a metaanalysis of risk for mental disorders. *Can J Psychiatry*, 42(6), 623–631.
- LaRoche, C., Cheifetz, P., Lester, E. P., Schibuk, L., DiTommaso, E., and Engelsmann, F. (1985). Psychopathology in the offspring of parents with bipolar affective disorders. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 30(5), 337–43.
- Lázaro, L., Castro-Fornieles, J., de la Fuente, J. E., Baeza, I., Morer, A., and Pàmias, M. (2007). Differences between prepubertal- versus adolescent- onset bipolar disorder in a Spanish clinical sample. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 16(8), 510–516. <https://doi.org/10.1007/s00787-007-0629-9>
- Leboyer, M., and Kupfer, D. J. (2010). Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(12), 1689–95. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06347yel>
- Lecrubier, Y., and Üstün, T. B. (1998). Panic and depression: a worldwide primary care perspective. *International Clinical Psychopharmacology*, 13 Suppl 4, S7-11.
- Leibenluft, E. (2011). Severe Mood Dysregulation, Irritability, and the Diagnostic Boundaries of Bipolar Disorder in Youths. *American Journal of Psychiatry*, 168(2), 129–142. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10050766>
- Leibenluft, E., Charney, D. S., Towbin, K. E., Bhangoo, R. K., and Pine, D. S. (2003a). Defining Clinical Phenotypes of Juvenile Mania. *Am J Psychiatry*, 160(3), 430–437.
- Leibenluft, E., Charney, D. S., Towbin, K. E., Bhangoo, R. K., and Pine, D. S. (2003b). Defining Clinical Phenotypes of Juvenile Mania. *American Journal of Psychiatry*, 160(3), 430–437. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.3.430>
- Leibenluft, E., Cohen, P., Gorrindo, T., Brook, J. S., and Pine, D. S. (2006). Chronic versus episodic irritability in youth: a community-based, longitudinal study of clinical and diagnostic associations. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 16(4), 456–66. <https://doi.org/10.1089/cap.2006.16.456>

- Lemos, S., Vallina, O., Fernandez, P., Ortega, J. A., Garcia, P., Gutierrez, A., ... Miller, T. (2006). [Predictive validity of the Scale of Prodromal Symptoms (SOPS)]. *Actas Esp Psiquiatr*, 34(4), 216–223. <https://doi.org/61110412> [pii]
- Leopold, K., Ritter, P., Correll, C. U., Marx, C., Özgürdal, S., Juckel, G., ... Pfennig, A. (2012). Risk constellations prior to the development of bipolar disorders: Rationale of a new risk assessment tool. *Journal of Affective Disorders*, 136(3), 1000–1010. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.06.043>
- Lerner, R. M., Palermo, M., Spiro, A., and Nesselroade, J. R. (1982). Assessing the dimensions of temperamental individuality across the life span: The dimensions of temperament survey. *Child Development*, 53(1), 149–159. <https://doi.org/10.2307/1129647>
- Leverich, G. S., Post, R. M., Keck, P. E., Altshuler, L. L., Frye, M. A., Kupka, R. W., ... Luckenbaugh, D. (2007). The Poor Prognosis of Childhood-Onset Bipolar Disorder. *The Journal of Pediatrics*, 150(5), 485–490. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.10.070>
- Lewinsohn, P. M., Klein, D. N., Durbin, E. C., Seeley, J. R., and Rohde, P. (2003). Family study of subthreshold depressive symptoms: risk factor for MDD? *J Affect Disord*, 77(2), 149–157. <https://doi.org/S0165032702001064> [pii]
- Lewinsohn, P. M., Rohde, P., and Seeley, J. R. (1998). Major depressive disorder in older adolescents: prevalence, risk factors, and clinical implications. *Clinical Psychology Review*, 18(7), 765–94.
- Lichtenstein, P., Yip, B. H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F., and Hultman, C. M. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *The Lancet*, 373(9659), 234–239. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60072-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60072-6)
- Licona-Martínez, A., Palacios-Cruz, L., Ferial-Aranda, M., Zavaleta-Ramírez, P., Vargas-Soberanis, A., Becerra-Palars, C., and de la Peña-Olvera, F. (2014). Asociación de comorbilidades y funcionamiento global en hijos de padres con trastorno bipolar. *Salud Mental*, 37(1), 9–14.
- Linnen, A.-M., Rot, M. aan het, Ellenbogen, M. A., and Young, S. N. (2009). Interpersonal functioning in adolescent offspring of parents with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 114(1–3), 122–130. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.06.016>
- Luby, J., and Belden, A. (2006). Defining and validating bipolar disorder in the preschool period. *Development and Psychopathology*, 18(4). <https://doi.org/10.1017/S0954579406060482>
- Luby, J. L., and Navsaria, N. (2010). Pediatric bipolar disorder: evidence for prodromal states and early markers. *J Child Psychol Psychiatry*, 51(4), 459–471. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02210.x>JCPP2210 [pii]
- Luby, J. L., and Steiner, H. (1993). Concordance of parent-child temperament ratings in a clinical sample of adolescent girls. *Child Psychiatry and Human Development*, 23(4), 297–305.
- Luby, J. L., Tandon, M., and Belden, A. (2009). Preschool bipolar disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 18(2), 391–403, ix. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2008.11.007>
- MacKinnon, D. F., Zandi, P. P., Cooper, J., Potash, J. B., Simpson, S. G., Gershon, E., ... DePaulo, J. R. (2002). Comorbid Bipolar Disorder and Panic Disorder in Families With a High Prevalence of Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 159(1), 30–35. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.1.30>
- Maoz, H., Goldstein, T., Axelson, D. A., Goldstein, B. I., Fan, J., Hickey, M. B., ... Birmaher, B. (2014). Dimensional psychopathology in preschool offspring of parents with bipolar disorder. *J Child Psychol Psychiatry*, 55(2), 144–153. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12137>
- Masi, G., Perugi, G., Millepiedi, S., Mucci, M., Toni, C., Bertini, N., ... Pari, C. (2006). Developmental Differences According to Age at Onset in Juvenile Bipolar Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 16(6), 679–685. <https://doi.org/10.1089/cap.2006.16.679>
- McCarroll, S. A. (2008). Extending genome-wide association studies to copy-number variation. *Human Molecular Genetics*, 17(R2), R135–R142. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn282>
- McClellan, J., Kowatch, R., Findling, R. L., and Work Group on Quality Issues. (2007). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46(1), 107–25. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000242240.69678.c4>
- McGorry, P. D., Hickie, I. B., Yung, A. R., Pantelis, C., and Jackson, H. J. (2006). Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 40(8), 616–22. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1614.2006.01860.x>
- McGorry, P. D., Killackey, E., and Yung, A. (2008). Early intervention in psychosis: concepts, evidence

- and future directions. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 7(3), 148–56.
- McNamara, R. K., Nandagopal, J. J., Strakowski, S. M., and DelBello, M. P. (2010). Preventative Strategies for Early-Onset Bipolar Disorder. *CNS Drugs*, 24(12), 983–996. <https://doi.org/10.2165/11539700-000000000-00000>
- Merikangas, K. R., Jin, R., He, J.-P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., ... Zarkov, Z. (2011). Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Archives of General Psychiatry*, 68(3), 241. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>
- Mesman, E., Birmaher, B. B., Goldstein, B. I., Goldstein, T., Derks, E. M., Vleeschouwer, M., ... Hillegers, M. H. J. (2016). Categorical and dimensional psychopathology in Dutch and US offspring of parents with bipolar disorder: A preliminary cross-national comparison. *Journal of Affective Disorders*, 205, 95–102. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.011>
- Mesman, E., Nolen, W. A., Reichart, C. G., Wals, M., and Hillegers, M. H. J. (2013). The Dutch bipolar offspring study: 12-year follow-up. *The American Journal of Psychiatry*, 170(5), 542–9. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12030401>
- Mick, E., Biederman, J., Pandina, G., and Faraone, S. V. (2003). A preliminary meta-analysis of the child behavior checklist in pediatric bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 53(11), 1021–7.
- Miklowitz, D. J., and Chang, K. D. (2008). Prevention of bipolar disorder in at-risk children: theoretical assumptions and empirical foundations. *Dev Psychopathol*, 20(3), 881–897. <https://doi.org/10.1017/S0954579408000424S0954579408000424> [pii]
- Miller, T. J., McGlashan, T. H., Rosen, J. L., Cadenhead, K., Cannon, T., Ventura, J., ... Woods, S. W. (2003). Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull*, 29(4), 703–715.
- Moffitt, T. E., Caspi, A., and Rutter, M. (2005). Strategy for investigating interactions between measured genes and measured environments. *Archives of General Psychiatry*, 62(5), 473–81. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.5.473>
- Moreno, C., Laje, G., Blanco, C., Jiang, H., Schmidt, A. B., and Olfson, M. (2007). National Trends in the Outpatient Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder in Youth. *Archives of General Psychiatry*, 64(9), 1032. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.9.1032>
- Morón-Nozaleda, M. G., Díaz-Caneja, C. M., Rodríguez-Toscano, E., Arango, C., Castro-Fornieles, J., de la Serna, E., ... Moreno, D. (2017). A developmental approach to dimensional expression of psychopathology in child and adolescent offspring of parents with bipolar disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-0965-3>
- Muneer, A. (2016). Staging Models in Bipolar Disorder: A Systematic Review of the Literature. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience: The Official Scientific Journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 14(2), 117–30. <https://doi.org/10.9758/cpn.2016.14.2.117>
- Narayan, A. J., Allen, T. A., Cullen, K. R., and Klimes-Dougan, B. (2013). Disturbances in reality testing as markers of risk in offspring of parents with bipolar disorder: a systematic review from a developmental psychopathology perspective. *Bipolar Disorders*, 15(7), 723–740. <https://doi.org/10.1111/bdi.12115>
- Nigg, J. T. (2006). Temperament and developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01612.x>
- Nivoli, A. M. A., Pacchiarotti, I., Rosa, A. R., Popovic, D., Murru, A., Valenti, M., ... Colom, F. (2011). Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: The role of predominant polarity. *Journal of Affective Disorders*, 133(3), 443–449. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.04.055>
- Nolen-Hoeksema, S. (1994). An Interactive Model for the Emergence of Gender Differences in Depression in Adolescence. *Journal of Research on Adolescence*, 4(4), 519–534. https://doi.org/10.1207/s15327795jra0404_5
- Nurnberger Jr., J. I., McInnis, M., Reich, W., Kastelic, E., Wilcox, H. C., Glowinski, A., ... Monahan, P. O. (2011). A high-risk study of bipolar disorder. Childhood clinical phenotypes as precursors of major mood disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 68(10), 1012–1020. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12668/10/1012> [pii]
- O'Mahony, E., Corvin, A., O'Connell, R., Comerford, C., Larsen, B., Jones, R., ... Gill, M. (2002). Sibling pairs with affective disorders: resemblance of demographic and clinical features. *Psychological Medicine*, 32(1), 55–61.

- Olsen, L., Hansen, T., Djurovic, S., Haastруп, E., Albrechtsen, A., Hoeffding, L. K. E., ... Werge, T. (2011). Copy number variations in affective disorders and meta-analysis. *Psychiatric Genetics*, 21(6), 319–22. <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e3283463deb>
- Oquendo, M. A., Turret, J., Grunebaum, M. F., Burke, A. K., Poh, E., Stevenson, E., ... Galfalvy, H. (2013). Sex differences in clinical predictors of depression: A prospective study. *Journal of Affective Disorders*, 150(3), 1179–1183. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.010>
- Ostiguy, C. S., Ellenbogen, M. A., Linnen, A.-M., Walker, E. F., Hammen, C., and Hodgins, S. (2009). Chronic stress and stressful life events in the offspring of parents with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 114(1–3), 74–84. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.08.006>
- Pan, P. M., Salum, G. A., Gadelha, A., Moriyama, T., Cogo-Moreira, H., Graeff-Martins, A. S., ... Bressan, R. A. (2014). Manic symptoms in youth: dimensions, latent classes, and associations with parental psychopathology. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 53(6), 625–634.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.03.003>
- Pancheri, P., Picardi, A., Pasquini, M., Gaetano, P., and Biondi, M. (2002). Psychopathological dimensions of depression: a factor study of the 17-item Hamilton depression rating scale in unipolar depressed outpatients. *Journal of Affective Disorders*, 68(1), 41–7.
- Papoulos, D., Mattis, S., Golshan, S., and Molay, F. (2009). Fear of harm, a possible phenotype of pediatric bipolar disorder: a dimensional approach to diagnosis for genotyping psychiatric syndromes. *Journal of Affective Disorders*, 118(1–3), 28–38. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.06.016>
- Parker, G., Fletcher, K., Paterson, A., Anderson, J., and Hong, M. (2014). Gender differences in depression severity and symptoms across depressive sub-types. *Journal of Affective Disorders*, 167, 351–357. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.06.018>
- Pauli-Pott, U., Mertesacker, B., and Beckmann, D. (2004). Predicting the development of infant emotionality from maternal characteristics. *Development and Psychopathology*, 16(1), 19–42. <https://doi.org/10.1017/S0954579404044396>
- Paus, T., Keshavan, M., and Giedd, J. N. (2008). Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nature Reviews. Neuroscience*, 9(12), 947–57. <https://doi.org/10.1038/nrn2513>
- Pavuluri, M. N. (2010). Effects of early intervention on the course of bipolar disorder: theories and realities. *Current Psychiatry Reports*, 12(6), 490–8. <https://doi.org/10.1007/s11920-010-0155-1>
- Pavuluri, M. N., Henry, D. B., Devineni, B., Carbray, J. A., and Birmaher, B. (2006). Child mania rating scale: development, reliability, and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45(5), 550–560. [https://doi.org/10.1097/01.chi.0000205700.40700.50S0890-8567\(09\)61202-8](https://doi.org/10.1097/01.chi.0000205700.40700.50S0890-8567(09)61202-8) [pii]
- Petti, T., Reich, W., Todd, R. D., Joshi, P., Galvin, M., Reich, T., ... Nurnberger, J. (2004). Psychosocial variables in children and teens of extended families identified through bipolar affective disorder probands. *Bipolar Disorders*, 6(2), 106–14.
- Pfennig, A., Correll, C. U., Marx, C., Rottmann-Wolf, M., Meyer, T. D., Bauer, M., and Leopold, K. (2014). Psychotherapeutic interventions in individuals at risk of developing bipolar disorder: a systematic review. *Early Intervention in Psychiatry*, 8(1), 3–11. <https://doi.org/10.1111/eip.12082>
- Pichot, P. (coord). (1995). *DSM-IV Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Psychology*.
- Post, R. M., Altshuler, L. L., Kupka, R., McElroy, S. L., Frye, M. A., Rowe, M., ... Nolen, W. A. (2016). More illness in offspring of bipolar patients from the U.S. compared to Europe. *Journal of Affective Disorders*, 191, 180–186. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.038>
- Potash, J. B., and Bienvenu, O. J. (2009). Neuropsychiatric disorders: Shared genetics of bipolar disorder and schizophrenia. *Nature Reviews Neurology*, 5(6), 299–300. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.71>
- Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group, P., Ripke, S., Scott, L. J., Andreassen, O. A., Cichon, S., Craddock, N., ... Purcell, S. M. (2011). Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nature Genetics*, 43(10), 977–83. <https://doi.org/10.1038/ng.943>
- Purcell, S. M., Wray, N. R., Stone, J. L., Visscher, P. M., O'Donovan, M. C., Sullivan, P. F., ... Sklar, P. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 460(7256), 748–52. <https://doi.org/10.1038/nature08185>
- Quade, D. (2012). Rank Analysis of Covariance. *Journal of the American Statistical Association*.
- Radke-Yarrow, M., Nottelmann, E., Martinez, P., Fox, M. B., and Belmont, B. (1992). Young Children of Affectively Ill Parents: A Longitudinal Study of Psychosocial Development. *Journal of the*

- American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 31(1), 68–77. <https://doi.org/10.1097/00004583-199201000-00011>
- Ramos-Brieva, J. A., and Cordero-Villafafila, A. (1988). A new validation of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Journal of Psychiatric Research*, 22(1), 21–8.
- Rasic, D., Hajek, T., Alda, M., and Uher, R. (2014). Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: A meta-analysis of family high-risk studies. *Schizophrenia Bulletin*, 40(1). <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt114>
- Regeer, E. J., Krabbendam, L., De Graaf, R., Ten Have, M., Nolen, W. A., and Van Os, J. (2006). A prospective study of the transition rates of subthreshold (hypo)mania and depression in the general population. *Psychological Medicine*, 36(5), 619. <https://doi.org/10.1017/S0033291705006823>
- Regier, D. A. (2007). Dimensional approaches to psychiatric classification: refining the research agenda for DSM-V: an introduction. *Int J Methods Psychiatr Res*, 16 Suppl 1, S1-5. <https://doi.org/10.1002/mpr.209>
- Reichart, C. G., and Nolen, W. A. (2004). Earlier onset of bipolar disorder in children by antidepressants or stimulants? An hypothesis. *Journal of Affective Disorders*, 78(1), 81–4.
- Reichart, C. G., van der Ende, J., Wals, M., Hillegers, M. H. J., Nolen, W. A., Ormel, J., and Verhulst, F. C. (2005). The use of the GBI as predictor of bipolar disorder in a population of adolescent offspring of parents with a bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 89(1–3), 147–155. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.09.007>
- Reichart, C. G., van der Ende, J., Wals, M., Hillegers, M. H. J., Nolen, W. A., Ormel, J., and Verhulst, F. C. (2007). Social functioning of bipolar offspring. *Journal of Affective Disorders*, 98(3), 207–13. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.07.018>
- Reichart, C. G., Wals, M., Hillegers, M. H. J., Ormel, J., Nolen, W. A., and Verhulst, F. C. (2004). Psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *Journal of Affective Disorders*, 78(1), 67–71.
- Reinares, M., Sánchez-Moreno, J., and Fountoulakis, K. N. (2014). Psychosocial interventions in bipolar disorder: what, for whom, and when. *Journal of Affective Disorders*, 156, 46–55. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.12.017>
- Rettew, D. C., and McKee, L. (2005). Temperament and its role in developmental psychopathology. *Harvard Review of Psychiatry*, 13(1), 14–27. <https://doi.org/10.1080/10673220590923146>
- Rice, F., Sellers, R., Hammerton, G., Eyre, O., Bevan-Jones, R., Thapar, A. K., ... Thapar, A. (2016). Antecedents of New-Onset Major Depressive Disorder in Children and Adolescents at High Familial Risk. *JAMA Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3140>
- Rothbart, M. K. (1989). Temperament in childhood: A framework. *Temperament in Childhood*, (JANUARY 1989), 59–73.
- Rucklidge, J. J. (2006). Psychosocial functioning of adolescents with and without paediatric bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 91(2–3), 181–188. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.01.001>
- Ruderfer, D. M., Fanous, A. H., Ripke, S., McQuillin, A., Amdur, R. L., Schizophrenia Working Group of Psychiatric Genomics Consortium, S. W. G. of the P. G., ... Kendler, K. S. (2014). Polygenic dissection of diagnosis and clinical dimensions of bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 19(9), 1017–24. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.138>
- Russell, D. W. (2002). In Search of Underlying Dimensions: The Use (and Abuse) of Factor Analysis in Personality and Social Psychology Bulletin. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 28(12), 1629–1646. <https://doi.org/10.1177/014616702237645>
- Rutter, M. (1985). Resilience in the face of adversity. Protective factors and resistance to psychiatric disorder. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 147(6), 598–611. <https://doi.org/10.1192/BJP.147.6.598>
- Rutter, M. (2003). Categories, dimensions, and the mental health of children and adolescents. *Ann N Y Acad Sci*, 1008, 11–21.
- Rutter, M. (2006). Implications of Resilience Concepts for Scientific Understanding. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1094(1), 1–12. <https://doi.org/10.1196/annals.1376.002>
- Rutter, M. (2011). Research review: Child psychiatric diagnosis and classification: concepts, findings, challenges and potential. *J Child Psychol Psychiatry*, 52(6), 647–660. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2011.02367.x>
- Rutter, M., Kim-Cohen, J., and Maughan, B. (2006). Continuities and discontinuities in psychopathology between childhood and adult life. *J Child Psychol Psychiatry*, 47(3–4), 276–295.

- <https://doi.org/JCPP1614> [pii]10.1111/j.1469-7610.2006.01614.x
- Rutter, M. L. (1999). Psychosocial adversity and child psychopathology. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 174, 480–93.
- Ryles, F., Meyer, T. D., Adan-Manes, J., MacMillan, I., and Scott, J. (2017). A systematic review of the frequency and severity of manic symptoms reported in studies that compare phenomenology across children, adolescents and adults with bipolar disorders. *International Journal of Bipolar Disorders*, 5(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s40345-017-0071-y>
- Sala, R., Axelson, D., and Birmaher, B. (2009). Phenomenology, longitudinal course, and outcome of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 18(2), 273–89, vii. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2008.11.002>
- Sanchez-Moreno, J., Bonnín, C., González-Pinto, A., Amann, B. L., Solé, B., Balanzá-Martínez, V., ... CIBERSAM Functional Remediation Group. (2017). Do patients with bipolar disorder and subsyndromal symptoms benefit from functional remediation? A 12-month follow-up study. *European Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.01.010>
- Santucci, A. K., Silk, J. S., Shaw, D. S., Gentzler, A., Fox, N. A., and Kovacs, M. (2008). Vagal tone and temperament as predictors of emotion regulation strategies in young children. *Developmental Psychobiology*, 50(3), 205–16. <https://doi.org/10.1002/dev.20283>
- Saudino, K. J. (2005). Behavioral genetics and child temperament. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, 26(3), 214–23. <https://doi.org/10.1097/00004703-200506000-00010>
- Saunders, E. F. H., Ramsden, C. E., Sherazy, M. S., Gelenberg, A. J., Davis, J. M., and Rapoport, S. I. (2016). Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids in Bipolar Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 77(10), e1301–e1308. <https://doi.org/10.4088/JCP.15r09925>
- Scott, J., Leboyer, M., Hickie, I., Berk, M., Kapeczinski, F., Frank, E., ... McGorry, P. (2013). Clinical staging in psychiatry: a cross-cutting model of diagnosis with heuristic and practical value. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 202(4), 243–5. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.110858>
- Seifuddin, F., Mahon, P. B., Judy, J., Pirooznia, M., Jancic, D., Taylor, J., ... Zandi, P. P. (2012). Meta-analysis of genetic association studies on bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 159B(5), 508–518. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32057>
- Shaffer, D., Gould, M. S., Brasic, J., Ambrosini, P., Fisher, P., Bird, H., and Aluwahlia, S. (1983). A children's global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry*, 40(11), 1228–1231.
- Shaw, J. A., Egeland, J. A., Endicott, J., Allen, C. R., and Hostetter, A. M. (2005). A 10-year prospective study of prodromal patterns for bipolar disorder among Amish youth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 44(11), 1104–1111. [https://doi.org/S0890-8567\(09\)62211-5](https://doi.org/S0890-8567(09)62211-5) [pii]10.1097/01.chi.0000177052.26476.e5
- Shiner, R. L., Buss, K. A., McClowry, S. G., Putnam, S. P., Saudino, K. J., and Zentner, M. (2012). What Is Temperament Now? Assessing Progress in Temperament Research on the Twenty-Fifth Anniversary of Goldsmith et al. (). *Child Development Perspectives*, 6(4), n/a-n/a. <https://doi.org/10.1111/j.1750-8606.2012.00254.x>
- Silberg, J. L., Maes, H., and Eaves, L. J. (2010). Genetic and environmental influences on the transmission of parental depression to children's depression and conduct disturbance: an extended Children of Twins study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 51(6), 734–44. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02205.x>
- Simeonova, D. I., Attalla, A. M., Nguyen, T., Stagnaro, E., Knight, B. T., Craighead, W. E., ... Newport, D. J. (2014a). Temperament and Behavior in Toddlers of Mothers with Bipolar Disorder: A Preliminary Investigation of a Population at High Familial Risk for Psychopathology. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 24(10), 543–550. <https://doi.org/10.1089/cap.2013.0136>
- Simeonova, D. I., Attalla, A. M., Nguyen, T., Stagnaro, E., Knight, B. T., Craighead, W. E., ... Newport, D. J. (2014b). Temperament and behavior in toddlers of mothers with bipolar disorder: a preliminary investigation of a population at high familial risk for psychopathology. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 24(10), 543–50. <https://doi.org/10.1089/cap.2013.0136>
- Singh, M. K. (2015). Is there validity to the bipolar prodrome? *The Journal of Clinical Psychiatry*, 76(5), e655-6. <https://doi.org/10.4088/JCP.14com09502>
- Singh, M. K., DelBello, M. P., Stanford, K. E., Soutullo, C., McDonough-Ryan, P., McElroy, S. L., and Strakowski, S. M. (2007). Psychopathology in children of bipolar parents. *J Affect Disord*, 102(1–3), 131–136. [https://doi.org/S0165-0327\(07\)00004-3](https://doi.org/S0165-0327(07)00004-3) [pii]10.1016/j.jad.2007.01.004

- Singh, M. K., DelBello, M. P., and Strakowski, S. M. (2008). Temperament in child offspring of parents with bipolar disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 18(6), 589–93. <https://doi.org/10.1089/cap.2007.142>
- Skjelstad, D. V., Malt, U. F., and Holte, A. (2010). Symptoms and signs of the initial prodrome of bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord*, 126(1–2), 1–13. [https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.10.003S0165-0327\(09\)00463-7](https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.10.003S0165-0327(09)00463-7) [pii]
- Smith, J., and Prior, M. (1995). Temperament and stress resilience in school-age children: a within-families study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 34(2), 168–79. <https://doi.org/10.1097/00004583-199502000-00012>
- Smoller, J. W., and Finn, C. T. (2003). Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics*, 123C(1), 48–58. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.20013>
- Sørensen, M. J., Nissen, J. B., Mors, O., and Thomsen, P. H. (2005). Age and gender differences in depressive symptomatology and comorbidity: an incident sample of psychiatrically admitted children. *Journal of Affective Disorders*, 84(1), 85–91. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.09.003>
- Spencer, T. J., Biederman, J., Wozniak, J., Faraone, S. V., Wilens, T. E., and Mick, E. (2001). Parsing pediatric bipolar disorder from its associated comorbidity with the disruptive behavior disorders. *Biological Psychiatry*, 49(12), 1062–70.
- Stringaris, A., Cohen, P., Pine, D. S., and Leibenluft, E. (2009). Adult outcomes of youth irritability: a 20-year prospective community-based study. *The American Journal of Psychiatry*, 166(9), 1048–54. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08121849>
- Sullivan, P. F., Magnusson, C., Reichenberg, A., Boman, M., Dalman, C., Davidson, M., ... Lichtenstein, P. (2012). Family History of Schizophrenia and Bipolar Disorder as Risk Factors for Autism. *Archives of General Psychiatry*, 69(11), 1099–1103. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.730>
- Talwar, R., Schwab, J., and Lerner, R. M. (1989). Early adolescent temperament and academic competence: Tests of “direct effects” and developmental contextual models. *The Journal of Early Adolescence*, 9(3), 291–309. <https://doi.org/10.1177/0272431689093007>
- Tanner, J. M. (1986). 1 Normal growth and techniques of growth assessment. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 15(3), 411–451. [https://doi.org/10.1016/S0300-595X\(86\)80005-6](https://doi.org/10.1016/S0300-595X(86)80005-6)
- Tanner, and J.M. (1962). Growth at adolescence, 2nd ed. Springfield, Ill.
- Thompson, R. A. (1994). Emotion regulation: a theme in search of definition. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 59(2–3), 25–52.
- Tijssen, M. J. A., van Os, J., Wittchen, H.-U., Lieb, R., Beesdo, K., Mengelers, R., ... Wichers, M. (2010). Evidence that bipolar disorder is the poor outcome fraction of a common developmental phenotype: an 8-year cohort study in young people. *Psychological Medicine*, 40(2), 289. <https://doi.org/10.1017/S0033291709006138>
- Tijssen, M. J. A., van Os, J., Wittchen, H.-U., Lieb, R., Beesdo, K., Mengelers, R., and Wichers, M. (2010). Prediction of transition from common adolescent bipolar experiences to bipolar disorder: 10-year study. *The British Journal of Psychiatry*, 196(2), 102–108. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.065763>
- Tillman, R., and Geller, B. (2006). Controlled study of switching from attention-deficit/hyperactivity disorder to a prepubertal and early adolescent bipolar I disorder phenotype during 6-year prospective follow-up: rate, risk, and predictors. *Development and Psychopathology*, 18(4), 1037–53. <https://doi.org/10.1017/S0954579406060512>
- Tillman, R., Geller, B., Bolhofner, K., Craney, J. L., Williams, M., and Zimmerman, B. (2003). Ages of Onset and Rates of Syndromal and Subsyndromal Comorbid DSM-IV Diagnoses in a Prepubertal and Early Adolescent Bipolar Disorder Phenotype. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 42(12), 1486–1493. <https://doi.org/10.1097/00004583-200312000-00016>
- Todd, R. D. (2002). Genetics of early onset bipolar affective disorder: are we making progress? *Current Psychiatry Reports*, 4(2), 141–5.
- Towbin, K., Axelson, D., Leibenluft, E., and Birmaher, B. (2013). Differentiating Bipolar Disorder–Not Otherwise Specified and Severe Mood Dysregulation. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 52(5), 466–481. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.02.006>
- Uchida, M., Fitzgerald, M., Lin, K., Carrellas, N., Woodworth, H., and Biederman, J. (2016). Can subsyndromal manifestations of major depression be identified in children at risk? *Acta Psychiatrica Scandinavica*. <https://doi.org/10.1111/acps.12660>
- Uchida, M., Serra, G., Zayas, L., Kenworthy, T., Faraone, S. V., and Biederman, J. (2015). Can unipolar

- and bipolar pediatric major depression be differentiated from each other? A systematic review of cross-sectional studies examining differences in unipolar and bipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 176, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.01.037>
- Ulloa, R. E., Ortiz, S., Higuera, F., Nogales, I., Fresán, A., Apiquian, R., ... de la Peña, F. (2006). [Interrater reliability of the Spanish version of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children--Present and Lifetime version (K-SADS-PL)]. *Actas Espanolas de Psiquiatria*, 34(1), 36–40.
- Van Meter, A. R., Burke, C., Kowatch, R. A., Findling, R. L., and Youngstrom, E. A. (2016). Ten-year updated meta-analysis of the clinical characteristics of pediatric mania and hypomania. *Bipolar Disorders*, 18(1), 19–32. <https://doi.org/10.1111/bdi.12358>
- Van Meter, A. R., Burke, C., Youngstrom, E. A., Faedda, G. L., and Correll, C. U. (2016). The Bipolar Prodrome: Meta-Analysis of Symptom Prevalence Prior to Initial or Recurrent Mood Episodes. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 55(7), 543–55. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.04.017>
- Van Meter, A. R., Moreira, A. L. R., and Youngstrom, E. A. (2011). Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(9), 1250–6. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06290>
- van Os, J. (2013). The dynamics of subthreshold psychopathology: implications for diagnosis and treatment. *Am J Psychiatry*, 170(7), 695–698. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.130404741700609> [pii]
- van Rossum, I., Dominguez, M.-G., Lieb, R., Wittchen, H.-U., and van Os, J. (2011). Affective dysregulation and reality distortion: a 10-year prospective study of their association and clinical relevance. *Schizophrenia Bulletin*, 37(3), 561–71. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp101>
- Vandeleur, C., Rothen, S., Gholam-Rezaee, M., Castelao, E., Vidal, S., Favre, S., ... Preisig, M. (2012). Mental disorders in offspring of parents with bipolar and major depressive disorders. *Bipolar Disorders*, 14(6), 641–653. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01048.x>
- Wachs, T. D. (2006). Contributions of temperament to buffering and sensitization processes in children's development. In *Annals of the New York Academy of Sciences* (Vol. 1094, pp. 28–39). <https://doi.org/10.1196/annals.1376.004>
- Wals, M., Hillegers, M. H., Reichart, C. G., Ormel, J., Nolen, W. A., and Verhulst, F. C. (2001). Prevalence of psychopathology in children of a bipolar parent. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40(9), 1094–1102. [https://doi.org/S0890-8567\(09\)60452-4](https://doi.org/S0890-8567(09)60452-4) [pii]10.1097/00004583-200109000-00019
- Waters, B. G., and Marchenko-Bouer, I. (1980). Psychiatric illness in the adult offspring of bipolar manic-depressives. *Journal of Affective Disorders*, 2(2), 119–26.
- Weissman, M. M., Warner, V., Wickramaratne, P., Moreau, D., and Olfson, M. (1997). Offspring of depressed parents. 10 Years later. *Archives of General Psychiatry*, 54(10), 932–40.
- Weller, E. B., Weller, R. A., and Fristad, M. A. (1995). Bipolar Disorder in Children Misdiagnosis, Underdiagnosis, and Future Directions. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 34(6), 709–714. <https://doi.org/10.1097/00004583-199506000-00010>
- Wesselhoeft, R., Sorensen, M. J., Heiervang, E. R., and Bilenberg, N. (2013). Subthreshold depression in children and adolescents - a systematic review. *J Affect Disord*, 151(1), 7–22. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.010>S0165-0327(13)00487-4 [pii]
- West, S.G., Finch, J.F., Curran, P. J. (1995). Structural equation models with nonnormal variables. Problems and remedies. In R. H. Hoyle (Ed.), *Structural equation modeling: Concepts, issues and applications*. (pp. 56–75). Newbury Park, CA: SAGE.
- West, A. E., Celio, C. I., Henry, D. B., and Pavuluri, M. N. (2011). Child Mania Rating Scale-Parent Version: a valid measure of symptom change due to pharmacotherapy. *Journal of Affective Disorders*, 128(1–2), 112–9. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.06.013>
- West, A. E., Schenkel, L. S., and Pavuluri, M. N. (2008). Early childhood temperament in Pediatric bipolar disorder and attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychology*, 64(4), 402–421. <https://doi.org/10.1002/jclp.20471>
- Wigman, J. T. W., van Nierop, M., Vollebergh, W. A. M., Lieb, R., Beesdo-Baum, K., Wittchen, H.-U., and van Os, J. (2012). Evidence That Psychotic Symptoms Are Prevalent in Disorders of Anxiety and Depression, Impacting on Illness Onset, Risk, and Severity--Implications for Diagnosis and Ultra-High Risk Research. *Schizophrenia Bulletin*, 38(2), 247–257. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr196>

- Windfuhr, K., While, D., Hunt, I., Turnbull, P., Lowe, R., Burns, J., ... National Confidential Inquiry into Suicide and Homicide by People with Mental Illness. (2008). Suicide in juveniles and adolescents in the United Kingdom. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 49(11), 1155–65. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2008.01938.x>
- Windle, M. (1992). Revised Dimensions of Temperament Survey (DOTS--R): Simultaneous group confirmatory factor analysis for adolescent gender groups. *Psychological Assessment*, 4(2), 228–234. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.4.2.228>
- Windle, M., and Lerner, R. M. (1986). Reassessing the Dimensions of Temperamental Individuality Across the Life Span: The Revised Dimensions of Temperament Survey (DOTS-R). *Journal of Adolescent Research*, 1(2), 213–229. <https://doi.org/10.1177/074355488612007>
- Wolitzky-Taylor, K., Dour, H., Zinbarg, R., Mineka, S., Vrshek-Schallhorn, S., Epstein, A., ... Craske, M. G. (2014). Experiencing core symptoms of anxiety and unipolar mood disorders in late adolescence predicts disorder onset in early adulthood. *Depression and Anxiety*, 31(3), 207–13. <https://doi.org/10.1002/da.22250>
- Wozniak, J., Biederman, J., Kwon, A., Mick, E., Faraone, S., Orlovsky, K., ... van Grondelle, A. (2005a). How Cardinal are Cardinal Symptoms in Pediatric Bipolar Disorder? An Examination of Clinical Correlates. *Biological Psychiatry*, 58(7), 583–588. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.08.014>
- Wozniak, J., Biederman, J., Kwon, A., Mick, E., Faraone, S., Orlovsky, K., ... van Grondelle, A. (2005b). How cardinal are cardinal symptoms in pediatric bipolar disorder? An examination of clinical correlates. *Biological Psychiatry*, 58(7), 583–8. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.08.014>
- Wozniak, J., Biederman, J., Martelon, M. K., Hernandez, M., Yvonne Woodworth, K., and Faraone, S. V. (2013). Does sex moderate the clinical correlates of pediatric bipolar-I disorder? Results from a large controlled family-genetic study. *Journal of Affective Disorders*, 149(1–3), 269–276. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.01.040>
- Wright, A. G., Krueger, R. F., Hobbs, M. J., Markon, K. E., Eaton, N. R., and Slade, T. (2013). The structure of psychopathology: toward an expanded quantitative empirical model. *J Abnorm Psychol*, 122(1), 281–294. <https://doi.org/10.1037/a00301332012-27533-001> [pii]
- Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., and Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*, 133, 429–435.
- Youngstrom, E. A., Birmaher, B., and Findling, R. L. (2008). Pediatric bipolar disorder: validity, phenomenology, and recommendations for diagnosis. *Bipolar Disorders*, 10(1p2), 194–214. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00563.x>
- Youngstrom, E. A., Danielson, C. K., Findling, R. L., Gracious, B. L., and Calabrese, J. R. (2002). Factor structure of the Young Mania Rating Scale for use with youths ages 5 to 17 years. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 31(4), 567–572. https://doi.org/10.1207/S15374424JCCP3104_15
- Youngstrom, E. A., Findling, R. L., Kogos Youngstrom, J., and Calabrese, J. R. (2005). Toward an Evidence-Based Assessment of Pediatric Bipolar Disorder. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 34(3), 433–448. https://doi.org/10.1207/s15374424jccp3403_4
- Youngstrom, E. A., Genzlinger, J. E., Egerton, G. A., and Van Meter, A. R. (2015). Multivariate meta-analysis of the discriminative validity of caregiver, youth, and teacher rating scales for pediatric bipolar disorder: Mother knows best about mania. *Archives of Scientific Psychology*, 3(1), 112–137. <https://doi.org/10.1037/arc0000024>
- Zahn-Waxler, C., Chapman, M., and Cummings, E. M. (1984). Cognitive and social development in infants and toddlers with a bipolar parent. *Child Psychiatry and Human Development*, 15(2), 75–85.
- Zalsman, G., Oquendo, M. A., Greenhill, L., Goldberg, P. H., Kamali, M., Martin, A., and Mann, J. J. (2006). Neurobiology of depression in children and adolescents. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 15(4), 843–68, vii–viii. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2006.05.010>
- Zaninotto, L., Solmi, M., Toffanin, T., Veronese, N., Cloninger, C. R., and Correll, C. U. (2016). A meta-analysis of temperament and character dimensions in patients with mood disorders: Comparison to healthy controls and unaffected siblings. *Journal of Affective Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.12.077>
- Zeschel, E., Correll, C. U., Haussleiter, I. S., Krüger-Özgürdal, S., Leopold, K., Pfennig, A., ... Juckel, G. (2013). The bipolar disorder prodrome revisited: Is there a symptomatic pattern? *Journal of Affective Disorders*, 151(2), 551–60. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.043>

ANEXOS

ANEXO I. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS Y PSICOPATOLOGÍA EN LOS PADRES

En la siguiente tabla se muestran los resultados de comparar por una parte los datos sociodemográficos y psicopatología entre el progenitor afecto de TB y el Control 1, considerado como tal aquel progenitor que contacta inicialmente con el equipo para participar en el estudio, y por otra parte el progenitor no afecto de TB y el Control 2, representado por el otro progenitor dentro del grupo de controles comunitarios. Las comparaciones se han llevado a cabo mediante la *chi-cuadrado* para variables discretas y *t de Student* para las continuas, tras comprobar apropiadamente la normalidad de las variables.

No se encuentran diferencias significativas en cuanto a las variables de sexo, raza, edad, estatus socioeconómico ni número de hijos incluidos en el estudio en ninguno de los grupos. En la comparación entre el progenitor afecto de TB y el Control 1 se encuentra de forma significativa una mayor tasa de diagnóstico en Eje I, trastorno por abuso o dependencia de sustancias, y presencia de dos o más diagnósticos en Eje I en los progenitores afectados de TB. Se encuentra que la comorbilidad más frecuente de TB en el progenitor afecto de TB son los trastornos de ansiedad, mientras que en el grupo de controles comunitarios (Control 1) el diagnóstico en Eje I más frecuente son los trastornos adaptativos.

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el progenitor no afecto de TB y el Control 2. En ambos grupos encontramos como diagnóstico más prevalente en Eje I los trastornos adaptativos.

Tabla 16. Comparación entre datos sociodemográficos y psicopatología entre familias con al menos un progenitor con TB y controles comunitarios

	Progenitor afecto TB (n=54)	Control 1 ^a (n=65)	χ^2/t	p
Sexo (femenino)	31 (57,4)	40 (61,5)	0,21	0,65
Raza (caucásica)	53 (98,1)	62 (95,4)	0,69	0,4
Edad	44,2 (5,5)	44,7 (5,6)	0,49	0,62
ESE	41,4 (15,9)	46,1 (13,6)	1,74	0,08
Edad inicio síntomas	24,5 (7,7)	NA		
Edad diagnóstico	34,4 (7,7)	NA		
Nº hijos incluidos	1,7 (0,1)	1,7 (0,9)	0	1
Diagnóstico en Eje I	54 (100)	17 (26,2)	66,84	<0,001
Afectivos (menos TB)	NA	0		
TB	54 (100)	NA		
Ansiedad	7 (13)	5 (7,7)	0,9	0,34
Adaptativos	4 (7,4)	9 (13,8)	1,26	0,26
Abuso/ dependencia de sustancias	6 (11,1)	1 (1,5)	4,88	0,03
Otros	4 (7,4)	1 (1,5)	2,52	0,11
2 o más diagnósticos	18 (33,3)	2 (3,2)	19,31	<0,001
	Progenitor no afecto TB (n=43)	Control 2 ^a (n=53)	χ^2/t	p
Sexo (femenino)	22 (51,2)	26 (49,1)	0,04	0,83
Raza (caucásica)	42 (97,7)	50 (94,3)	0,66	0,42
Edad	45,8 (5,5)	45,1 (6,2)	0,58	0,56
Diagnóstico en Eje I	23 (53,5)	25 (47,2)	0,38	0,54
Afectivos (menos TB)	6 (14)	3 (5,7)	1,92	0,16
TB	0	NA		
Ansiedad	7 (16,3)	8 (15,1)	0,02	0,87
Adaptativos	11 (25,6)	15 (28,3)	0,09	0,76
Abuso/ dependencia de sustancias	2 (4,7)	1 (1,9)	0,6	0,44
Otros	2 (4,7)	2 (3,8)	0,04	0,83
2 o más diagnósticos	3 (7)	4 (7,5)	0,01	0,91

Negrita si $p < 0,05$

Abreviaturas: TB: Trastorno bipolar; ESE: Estatus socioeconómico; NA: No aplica.

Las variables cualitativas se muestran como n (%) y las cuantitativas como media (desviación típica).

^a Se considera Control 1 aquel que contacta con el equipo para participar en el estudio, y Control 2 el otro progenitor dentro del grupo de controles comunitarios.

ANEXO II. PSICOPATOLOGÍA CATEGORIAL EN HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR E HIJOS DE CONTROLES COMUNITARIOS CONSIDERANDO ÚNICAMENTE LOS DIAGNÓSTICOS UMBRALES

Tal como se ha explicado a lo largo del texto, para el objetivo de esta tesis se ha considerado en todo momento un espectro diagnóstico amplio, incluyendo los diagnósticos definitivos y probables de la K-SADS-PL). Se exponen no obstante a continuación a título informativo las comparaciones en cuanto a las principales categorías diagnósticas entre hijos de padres con TB e hijos de controles comunitarios considerando únicamente los diagnósticos definitivos.

Tabla 17.1. Comparación de diagnósticos categóricos umbrales entre los hijos de padres con trastorno bipolar e hijos de controles comunitarios

	hTB (n=90)	hCC (n=107)	χ^2	p
Cualquier diagnóstico de Eje I a lo largo de la vida	40 (44,4)	25 (23,4)	9,82	0,01
Afectivos	14 (15,6)	5 (4,7)	6,64	0,01
Ansiedad	12 (13,3)	7 (6,5)	2,59	0,15
TDAH	14 (15,6)	15 (4,7)	6,64	0,01
Conducta	3 (3,3)	2 (1,9)	0,42 [‡]	0,66

Negrita si $p < 0,05$ [‡] Test exacto de Fisher

Abreviaturas: hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios; TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Las variables se muestran como N (%).

Tabla 17.2. Comparación de diagnósticos categóricos umbrales entre los hijos de padres con trastorno bipolar e hijos de controles comunitarios en estadio prepuberal

	hTB (n=29)	hCC (n=50)	χ^2	p
Cualquier diagnóstico de Eje I a lo largo de la vida	10 (34,5)	17 (34)	0,002	1
Afectivos	2 (6,9)	4 (8)	0,032 [‡]	1
Ansiedad	4 (13,8)	5 (10)	0,26	0,72
TDAH	3 (10,3)	3 (6)	0,49	0,66 [‡]
Conducta	1 (3,4)	1 (2)	0,16	1 [‡]

Negrita si $p < 0,05$ [‡] Test exacto de Fisher

Abreviaturas: hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios; TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Las variables se muestran como N (%).

Tabla 17.3. Comparación de diagnósticos categóricos umbrales entre los hijos de padres con trastorno bipolar e hijos de controles comunitarios en estadio postpuberal

	hTB (n=61)	hCC (n=57)	χ^2	p
Cualquier diagnóstico de Eje I a lo largo de la vida	30 (49,2)	8 (14)	16,67	<0,001
Afectivos	12 (19,7)	1 (1,8)	9,65	0,01
Ansiedad	8 (13,1)	2 (3,5)	3,5	0,1
TDAH	11 (18)	2 (3,5)	6,34	0,02
Conducta	2 (3,3)	1 (1,8)	0,28	1 [‡]

Negrita si $p < 0,05$ [‡] Test exacto de Fisher

Abreviaturas: hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios; TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Las variables se muestran como N (%).

Tabla 17.4. Comparación de diagnósticos categóricos umbrales entre los hijos de padres con trastorno bipolar e hijos de controles comunitarios de sexo femenino

	hTB (n=40)	hCC (n=59)	χ^2	P
Cualquier diagnóstico de Eje I a lo largo de la vida	12 (30)	18 (28,8)	0,02	1
Afectivos	5 (12,5)	4 (6,8)	0,94	0,48
Ansiedad	4 (10)	5 (8,5)	0,07	1
TDAH	2 (5)	3 (5,1)	0	1 [‡]
Conducta	0	1 (1,7)	0,68	1 [‡]

Negrita si $p < 0,05$ [‡] Test exacto de Fisher

Abreviaturas: hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios; TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Las variables se muestran como N (%).

Tabla 17.5. Comparación de diagnósticos categóricos umbrales entre los hijos de padres con trastorno bipolar e hijos de controles comunitarios de sexo masculino

	hTB (n=50)	hCC (n=48)	χ^2	P
Cualquier diagnóstico de Eje I a lo largo de la vida	28 (56)	8 (16,7)	16,3	<0,001
Afectivos	9 (18)	1 (2,1)	6,77	0,02
Ansiedad	8 (16)	2 (4,2)	3,74	0,09
TDAH	12 (24)	2 (4,2)	7,87	0,01
Conducta	3 (6)	1 (2,1)	0,96	0,62

Negrita si $p < 0,05$ [‡] Test exacto de Fisher

Abreviaturas: hTB: Hijos de padres con trastorno bipolar; hCC: Hijos de padres controles comunitarios; TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Las variables se muestran como N (%).

ANEXO III. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y TEMPERAMENTALES EN HIJOS DE PADRES CON TRASTORNO BIPOLAR EN BASE A LA PRESENCIA DE PSICOPATOLOGÍA A LO LARGO DE LA VIDA Y ADAPTACIÓN SOCIO – ACADÉMICA ACTUAL

Tabla 18. Resultados de los análisis bivariantes tras evaluar la asociación de variables demográficas y de temperamento con la presencia de psicopatología en Eje I a lo largo de la vida y la adaptación socio-académica en los hTB.

	Cualquier diagnóstico de Eje I ^a			Trastorno internalizante ^b			Trastorno externalizante ^c			Adaptación socio-académica actual			
	Sí N=53	No N=27	t/ χ^2 ; p	Sí N=41	No N=39	t/ χ^2 ; p	Sí N=28	No N=52	t/ χ^2 ; p	Bueno N=59	Moderado- Pobre ^d N=15	t/ χ^2 ; p	Rank PAS
Edad	12,72 (3,05)	11,67 (3,25)	t=1,42; p=0,16	12,76 (2,96)	11,95 (3,31)	t=1,15; p=0,25	13,04 (2,91)	12,00 (3,22)	t=1,42; p=0,16	12,24 (3,18)	12,53 (3,29)	t=0,32; p=0,75	r=0,099; p=,400
Sexo femenino	17 (32,1)	16 (59,3)	$\chi^2=5,45$; p=0,02	15 (36,6)	18 (46,2)	$\chi^2=0,76$; p=0,38	4 (14,3)	29 (55,8)	$\chi^2=12,92$; p<0,001	27 (45,8)	5 (33,3)	$\chi^2=0,75$; p=0,39	t=-2,46; p=0,02
ESE													
Alto	42 (79,2)	22 (81,5)	$\chi^2=0,06$; p=0,81	33 (80,5)	31 (79,5)	$\chi^2=0,01$; p=0,91	22 (78,6)	42 (80,8)	$\chi^2=0,06$; p=0,82	49 (83,1)	9 (60)	p=0,08 ^v	t=1,78; p=0,08
Medio-bajo	11 (20,8)	5 (18,5)		8 (19,5)	8 (20,5)		6 (21,4)	10 (19,2)		10 (16,9)	6 (40)		
Madre afecta	24 (46,2)	15 (55,6)	$\chi^2=0,63$; p=0,43	21 (51,2)	18 (47,4)	$\chi^2=0,12$; p=0,73	12 (44,4)	27 (51,9)	$\chi^2=0,4$; p=0,53	29 (50)	8 (53,3)	$\chi^2=0,05$; p=0,82	t=1,65; p=0,10
Trastorno internalizante	41 (77,4)	NA	NA	NA	NA	NA	17 (60,7)	24 (46,2)	$\chi^2=1,5$; 4; p=0,21	27 (45,8)	11 (73,3)	$\chi^2=$ 3,64 p=0,056	t=2,26; p=0,03
Trastorno externalizante	28 (52,8)	NA	NA	17 (41,5)	11 (28,2)	$\chi^2=1,5$; 4; p=0,21	NA	NA	NA	16 (27,1)	10 (66,7)	$\chi^2=$ 8,21;	t=2,93; p=0,005

	p=0,004													
Comorbilidad (internalizante/externalizante)	17 (32,1)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9 (15,3)	7 (46,7)	p=0,014^y	t=2,89; p=0,005
Cualquier diagnóstico actual	41 (77,4)	NA	NA	34 (82,9)	7 (17,9)	$\chi^2=33,8$; p<0,001	24 (85,7)	17 (32,7)	$\chi^2=20,48$; p<0,001	24 (40,7)	13 (86,7)	$\chi^2=10,12$; p=0,001	t=3,71; p<0,001	
Calidad del afecto	-1,19 (1,49)	0,17 (1,11)	t=-4,59; p<0,001	-1,30 (1,56)	-0,01 (1,21)	t=-3,78; p<0,001	-1,28 (1,57)	-0,43 (1,40)	t=-2,49; p=0,015	-0,44 (1,35)	-1,99 (1,51)	t=3,88 p<0,001	r=-0,46; p<0,001	
Acercamiento/abandono	-0,42 (1,13)	-0,01 (1,09)	t=-1,46; p=0,126	-0,56 (1,08)	0,01 (1,11)	t=-2,31 p=0,023	-0,19 (1,25)	-0,33 (1,05)	t=0,52; p=0,6	-0,14 (1,13)	-0,68 (1,04)	t=1,66; p=0,101	r=-0,24; p=0,04	
Flexibilidad/ rigidez	-0,25 (1,17)	0,11 (0,77)	t=-1,67; p=0,1	-0,29 (1,27)	0,04 (0,77)	t=-1,37 p=0,18	-0,29 (1,15)	-0,04 (1,01)	t=-1,04; p=0,3	0,08 (0,93)	-0,79 (1,36)	t=2,92; p=0,005	r=-0,26; p=0,02	
Nivel de actividad	0,17 (1,42)	-0,32 (1,25)	t=1,51; p=0,13	0,14 (1,42)	-0,14 (1,34)	t=0,92; p=0,36	0,29 (1,51)	-0,15 (1,29)	t=1,38; p=0,17	-0,07 (1,41)	0,45 (1,33)	t=-1,29; p=0,202	r=0,16; p=0,17	
Actividad durante el sueño	-0,36 (1,11)	-0,2 (1,11)	t=-0,62; p=0,54	-0,34 (1,07)	-0,28 (1,16)	t=-0,25; p=0,81	-0,27 (1,36)	-0,33 (0,95)	t=0,19; p=0,85	-0,19 (1,14)	-0,79 (1,02)	t=1,86; p=0,07	r=-0,24 p=0,04	
Orientación hacia la tarea	0,48 (1,56)	0,07 (1,38)	t=-1,57; p=0,12	-0,37 (1,55)	-0,22 (1,49)	t=-0,44; p=0,66	-1,0 (1,60)	0,08 (1,33)	t=-3,21; p=0,002	-0,11 (1,54)	-1,26 (1,06)	t=2,73; p=,008	r=-0,28; p=0,01	
Regularidad-Hábitos diarios	0,22 (1,24)	0,47 (1,23)	t=-0,86; p=0,39	0,17 (1,19)	0,45 (1,28)	t=-0,99; p=0,32	0,19 (1,19)	0,37 (1,26)	t=-0,62 p=0,54	0,33 (1,35)	0,30 (1,00)	t=0,07; p=0,94	r=0,03; p=0,82	
Regularidad-Alimentación	-0,10 (1,23)	0,34 (1,07)	t=-1,59; p=0,12	-0,15 (1,28)	0,25 (1,08)	t=-1,49; p=0,14	-0,13 (1,30)	0,14 (1,13)	t=-0,99; p=0,32	0,07 (1,22)	0,10 (1,24)	t=-0,10 p=0,92	r=0,11; p=0,36	
Regularidad-Sueño	-0,23 (1,1)	-0,06 (1,20)	t=-0,65; p=0,52	-0,28 (1,09)	-0,06 (1,18)	t=-0,88; p=0,38	-0,40 (1,11)	-0,06 (1,14)	t=-1,30; p=0,2	-0,19 (1,23)	-0,06 (0,96)	t=-0,38; p=0,71	r=-0,02; p=0,85	
Factor adaptabilidad	-0,94 (1,37)	0,11 (0,94)	t=-3,56; p=0,001	-1,09 (1,38)	-0,05 (1,05)	t=-3,80; p<0,001	-0,85 (1,48)	-0,44 (1,24)	t=-1,32; p=0,19	-0,30 (1,18)	-1,63 (1,41)	t=3,75; p<0,001	r=-0,45; p<0,001	
Factor actividad	-0,10 (1,23)	-0,31 (1,11)	t=0,75; p=0,45	-0,10 (1,17)	-0,24 (1,22)	t=-0,53; p=0,6	0,03 (1,41)	-0,28 (1,05)	t=1,09; p=0,28	-0,15 (1,27)	-0,17 (1,08)	t=-0,04; p=0,97	r=-0,010; p=0,93	

Factor regularidad	-0,25 (1,33)	0,25 (1,20)	t=-1,65; p=0,1	-0,25 (1,34)	0,10 (1,25)	t=-1,20; p=0,23	-0,52 (1,39)	0,16 (1,20)	t=-2,28; p=0,03	0,00 (1,37)	-0,39 (1,17)	t=1,02; p=0,31	r=-0,09; p=0,46
---------------------------	-----------------	----------------	-------------------	-----------------	----------------	--------------------	-----------------	-------------	---------------------------	----------------	-----------------	-------------------	--------------------

Negrita si $p < 0,05$ [¥] Test exacto de Fisher

Abreviaturas: ESE: Estatus socioeconómico; PAS: Premorbid adjustment scale; NA: No aplica.

Las variables cualitativas se muestran como N (%) y las cuantitativas como media (desviación típica).

Las puntuaciones en las dimensiones y factores del temperamento se presentan como puntuaciones z basadas en los resultados de la muestra de hijos de controles comunitarios sin psicopatología a lo largo de la vida.

^a Espectro diagnóstico amplio, considerando los diagnósticos a lo largo de la vida (pasado y/o actual a no ser que se especifique) e incluyendo los trastornos subumbrales (diagnóstico definitivo o probable en la K-SADS-PL).

^bT. Internalizantes: Incluye trastornos afectivos y de ansiedad.

^cT. Externalizantes: Incluye TDAH y trastornos de conducta.

^dLa adaptación socio-académica moderada-pobre se define como puntuaciones en la PAS ≥ 0.33 .

**ANEXO IV. ENTREVISTA DE DIAGNÓSTICO PSIQUIÁTRICO PARA
NIÑOS Y ADOLESCENTES, VERSIÓN DE DIAGNÓSTICO PRESENTE Y A
LO LARGO DE LA VIDA**

Entrevista K-SADS- PL

1.Sin información	Criterios de diagnóstico probable: 1. Cumple los criterios de los síntomas del trastorno 2. Cumple todos excepto uno, o un mínimo del 75% de los criterios restantes requeridos para un diagnóstico 3. Evidencia de un deterioro funcional
2.Ausente	
3.Probable	
4.Remisión parcial	
5.Definitivo	

	Diagnóstico de episodios previos	Diagnóstico de episodios actuales	Edad de inicio del primer episodio	Edad de inicio del episodio actual	Duración en meses de todos los episodios	Número total de Episodios
Trastorno depresivo Mayor	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Rasgos psicóticos	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Distimia	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Trastorno depresivo NOS	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Adaptativo Con ánimo depresivo	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Manía	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Hipomanía	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Ciclotimia	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Bipolar NOS	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Bipolar I	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Bipolar II	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T. esquizoafectivo-maníaco	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T. esquizoafectivo-depresivo	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Esquizofrenia	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Trastorno esquizofreniforme	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Psicosis reactiva breve	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T. de pánico	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T. de ansiedad por separación	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T. infantil de evitación	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Fobia simple	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Fobia social	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Agorafobia	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T. de sobreansiedad	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T. de ansiedad generalizada	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T. obsesivo-compulsivo	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T. por estrés post-traumático	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T. agudo de estrés	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T. adaptativo con afecto ansioso	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Enuresis	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Encopresis	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Anorexia nerviosa	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Bulimia	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T. de déficit de atención	_____	_____	_____	_____	_____	_____

T. de conducta	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T. oposicionista desafiante	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T. adaptativo con t. de conducta	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T. adaptativo con afecto mixto y conductas	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T. crónico de tics vocales y fónicos	_____	_____	_____	_____	_____	_____
T. de tics transitorios	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Abuso de alcohol	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Dependencia de alcohol	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Abuso de sustancias	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Dependencia de sustancias	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Retraso mental	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Otro trastorno psiquiátrico (especificar)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Sin trastorno psiquiátrico	_____	_____	_____	_____	_____	_____

Historia de tratamiento (Califique: 0=Sin información, 1=No, 2= Sí):

Tratamiento de Consulta externa	0 1 2	Antipsicótico	0 1 2
Edad del primer tratamiento	_____	Antidepresivos	0 1 2
Duración del tratamiento	_____	Sedantes/tranquilizantes menores	0 1 2
		Estimulantes	0 1 2
Hospitalización Psiquiátrica	0 1 2	Litio	0 1 2
Edad en la primera Hospitalización	_____	Otro	0 1 2
Nº de hospitalizaciones psiquiátricas	_____	Medicamentos actuales	0 1 2
Duración del tratamiento (semanas)	_____	_____	_____
		_____	_____
		_____	_____

<u>Conductas suicidas</u>	Nº	<u>Confiabilidad de la información</u>
Ideación	_____	Buena
Gesto	_____	Regular
Intencionalidad	_____	Mala

ANEXO V. CUESTIONARIO DE CAPACIDADES Y DIFICULTADES

	No es cierto	Un tanto cierto	Absoluta mente cierto
Tiene en cuenta los sentimientos de otras personas			
Es inquieto/a, hiperactivo/a, no puede permanecer quieto/a por mucho tiempo			
Se queja con frecuencia de dolor de cabeza, de estómago o de náuseas			
Comparte frecuentemente con otros niños/as chucherías, juguetes, lápices, etc			
Frecuentemente tiene rabietas o mal genio			
Es más bien solitario/a y tiende a jugar solo/a			
Por lo general es obediente, suele hacer lo que le piden los adultos			
Tiene muchas preocupaciones, a menudo parece inquieto/a o preocupado/a			
Ofrece ayuda cuando alguien resulta herido, disgustado o enfermo			
Está continuamente moviéndose y es revoltoso			
Tiene por lo menos un/a buen/a amigo/a			
Pelea con frecuencia con otros niños/as o se mete con ellos/as			
Se siente a menudo infeliz, desanimado o lloroso			
Por lo general cae bien a los otros niños/as			
Se distrae con facilidad, su concentración tiende a dispersarse			
Es nervioso/a o dependiente ante nuevas situaciones, fácilmente pierde la confianza en sí mismo/a			
Trata bien a los niños/as más pequeños/as			
A menudo miente o engaña			
Los otros niños se meten con él/ella o se burlan de él/ella			
A menudo se ofrece para ayudar (a padres, maestros, otros niños)			
Piensa las cosas antes de hacerlas			
Roba cosas en casa, en la escuela o en otros sitios			
Se lleva mejor con adultos que con otros niños/as			
Tiene muchos miedos, se asusta fácilmente			
Termina lo que empieza, tiene buena concentración			

ANEXO VI. ESCALA DE SÍNTOMAS PRODRÓMICOS

RESUMEN DE LOS DATOS SOPs

Escala de síndromes positivos

0 <i>Ausente</i>	1 <i>Presencia dudosa</i>	2 <i>Leve</i>	3 <i>Moderado</i>	4 <i>Moderadamente grave</i>	5 <i>Grave pero no psicótico</i>	6 <i>Grave y psicótico</i>
---------------------	----------------------------------	------------------	----------------------	-------------------------------------	---	-----------------------------------

Síntomas positivos

	0	1	2	3	4	5	6	Totales
P.1. Contenido del pensamiento inusual/ideas delirantes	0	1	2	3	4	5	6	
P.2. Ideas persecutorias/susplicacia	0	1	2	3	4	5	6	
P.3. Grandiosidad	0	1	2	3	4	5	6	
P.4. Percepciones anómalas/alucinaciones	0	1	2	3	4	5	6	
P.5. Comunicación desorganizada	0	1	2	3	4	5	6	

Escala de síntomas negativos, de desorganización, generales

0 <i>Ausente</i>	1 <i>Presencia dudosa</i>	2 <i>Leve</i>	3 <i>Moderado</i>	4 <i>Moderadamente grave</i>	5 <i>Grave</i>	6 <i>Extremo</i>
---------------------	----------------------------------	------------------	----------------------	-------------------------------------	-------------------	---------------------

Síntomas negativos

	0	1	2	3	4	5	6	Totales
N.1. Anhedonia social o aislamiento	0	1	2	3	4	5	6	
N.2. Abulia (apatía)	0	1	2	3	4	5	6	
N.3. Expresión emocional disminuida	0	1	2	3	4	5	6	
N.4. Restricción emocional y del yo	0	1	2	3	4	5	6	
N.5. Pensamiento empobrecido (comprensión y abstracción)	0	1	2	3	4	5	6	
N.6. Deterioro en el funcionamiento global	0	1	2	3	4	5	6	

Síntomas de desorganización

D.1. Apariencia o comportamiento raro	0	1	2	3	4	5	6
D.2. Pensamiento extraño	0	1	2	3	4	5	6
D.3. Problemas de atención y concentración	0	1	2	3	4	5	6
D.4. Deterioro de la higiene personal/habilidades sociales	0	1	2	3	4	5	6

Síntomas generales

G.1. Alteraciones del sueño	0	1	2	3	4	5	6
G.2. Disforia	0	1	2	3	4	5	6
G.3. Alteraciones motoras	0	1	2	3	4	5	6
G.4. Tolerancia disminuida al estrés normal	0	1	2	3	4	5	6

ANEXO VII. ESCALA DE HAMILTON PARA LA EVALUACIÓN DE LA DEPRESIÓN

Instrucciones: Completar todos los puntos. Marcar el número que mejor caracteriza al paciente

1. Humor deprimido

(tristeza, depresión, desamparo, inutilidad)

- Ⓐ Ausente
- ① Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado
- ② Estas sensaciones se relatan oral o espontáneamente
- ③ Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir, por la expresión facial, la postura, la voz y la tendencia a llanto
- ④ El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea

2. Sensación de culpabilidad

- Ⓐ Ausente
- ① Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente
- ② Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones
- ③ La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad
- ④ Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras

3. Suicidio

- Ⓐ Ausente
- ① Le parece que la vida no vale la pena de ser vivida
- ② Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse
- ③ Ideas de suicidio o amenazas
- ④ Intentos de suicidio (cualquier intento serio se clasifica 4)

4. Insomnio precoz

- Ⓐ No tiene dificultad para dormirse
- ① Se queja de dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo más de media hora
- ② Se queja de dificultades para dormirse cada noche

5. Insomnio medio

- Ⓐ No hay dificultad
- ① El paciente se queja de estar inquieto durante la noche
- ② Está despierto durante la noche; cualquier ocasión de levantarse de la cama se clasifica en 2 (excepto por motivos de evacuar)

6. Insomnio tardío

- Ⓐ No hay dificultad
- ① Se despierta a primeras horas de la madrugada pero se vuelve a dormir
- ② No puede volver a dormirse si se levanta de la cama

7. Trabajo y actividades

- Ⓐ No hay dificultad
- ① Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones.
- ② Pérdida de interés en su actividad, aficiones o trabajo, manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación (siente que debe esforzarse en su trabajo o actividades)
- ③ Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso de la productividad. En el hospital, clasificar en 3 si el paciente no dedica por lo menos 3 horas al día a actividades relacionadas exclusivamente con las pequeñas tareas del hospital o aficiones
- ④ Dejó de trabajar por la presente enfermedad. En el hospital, clasificar en 4 si el paciente no se compromete en otras actividades más que a las pequeñas tareas, o si no puede realizar éstas sin ayuda

8. Inhibición

(lentitud de pensamiento y de palabra; facultad de concentración empeorada; actividad motora disminuida)

- Ⓐ Palabra o pensamientos normales
- ① Ligeros retrasos en el diálogo
- ② Evidente retraso en el diálogo
- ③ Diálogo difícil
- ④ Torpeza absoluta

9. Agitación

- Ⓐ Ninguna
- ① «Juega» con sus manos, cabellos, etc
- ② Se retuerce las manos, se muerde las uñas, se tira de los cabellos, se muerde los labios, etc

10. Ansiedad psíquica

- Ⓐ No hay dificultad
- ① Tensión subjetiva e irritabilidad
- ② Preocupación por pequeñas cosas
- ③ Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla
- ④ Temores expresados sin preguntarle

11. Ansiedad somática

(Signos fisiológicos concomitantes de la ansiedad, tales como gastrointestinales –boca seca, flatulencia, indigestión, diarrea, retortijones, eructos-; cardiovasculares –palpitaciones, cefalalgias-; respiratorios –hiperventilación, suspiros-; frecuencia urinaria y sudación)

- Ⓐ Ausente
- Ⓛ Ligera
- Ⓜ Moderada
- Ⓢ Severa
- Ⓔ Incapacitante

12. Síntomas somáticos gastrointestinales

- Ⓐ Ninguno
- Ⓛ Pérdida del apetito pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen
- Ⓜ Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales

13. Síntomas somáticos generales

- Ⓐ Ninguno
- Ⓛ Pesadez en extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgia, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad
- Ⓜ Cualquier síntoma bien definido se clasifica en 2

14. Síntomas genitales

- Ⓐ Ausente
- Ⓛ Débil
- Ⓜ Grave
- Ⓢ Incapacitante

15. Hipocondría

- Ⓐ No la hay
- Ⓛ Preocupado por sí mismo (corporalmente)
- Ⓜ Preocupado por su salud
- Ⓢ Se lamenta constantemente. Solicita ayudas, etc.
- Ⓔ Ideas delirantes hipocondríacas

16. Pérdida de peso (completar A o B)

(A) Según manifestaciones del paciente (primera valoración)

- Ⓐ No hay pérdida de peso
- Ⓛ Probablemente pérdida de peso asociada con la enfermedad actual
- Ⓜ Pérdida de peso definida (según el enfermo)

(B) Según pesaje hecho por el psiquiatra

(valoraciones siguientes) (por término medio)

- Ⓐ Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana
- Ⓛ Pérdida de más de 500 g en una semana
- Ⓜ Pérdida de más de 1 Kg en una semana

17. Insight

(conciencia de sí mismo)

- Ⓐ Se da cuenta de que está deprimido y enfermo
- Ⓛ Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, necesidad de descanso, etc.

18. Variación diurna

(Indicar si los síntomas son más intensos por la mañana o por la tarde)

- Ⓐ Ausente
- Ⓛ Ligera Mañana Tarde
- Ⓜ Grave Mañana Tarde

19. Despersonalización y falta de realidad

- Ⓐ Ausente
- Ⓛ Ligera. Como: sensación de irrealidad
- Ⓜ Moderada. Ideas nihilistas
- Ⓢ Grave
- Ⓔ Incapacitante

20. Síntomas paranoides

- Ⓐ Ninguno
- Ⓛ Sospechosos
- Ⓜ Leves
- Ⓢ Ideas de referencia
- Ⓔ Delirios de referencia y de persecución

21. Síntomas obsesivos y compulsivos

- Ⓐ Ausentes
- Ⓛ Ligeros
- Ⓜ Graves

22. Otros síntomas (especificar):

-
-
- Ⓐ Ausentes
 - Ⓛ Ligeros
 - Ⓜ Graves

PUNTUACIÓN TOTAL

ANEXO VIII. ESCALA DE YOUNG PARA LA EVALUACIÓN DE LA MANÍA

Recuerde que debe responder todas las preguntas de esta escala incluso cuando en el paciente todos los síntomas de manía estén ausentes (Señale con una cruz la respuesta que mejor corresponda en cada pregunta):

1. Euforia

- Ⓐ Ausente
- Ⓛ Dudosos o leve
- Ⓜ Hipertimia subjetiva clara, optimista, seguro; alegre; aún adecuado
- Ⓝ Hipertimia; humor ya inadecuado
- Ⓓ Euforia, risa inapropiada; canta

2. Aumento de la actividad motora, energía

- Ⓐ Ausente
- Ⓛ Aumentada subjetivamente
- Ⓜ Animado; aumento de la gesticulación
- Ⓝ Energía excesiva; hiperactivo a veces; inquieto (aún se puede contener)
- Ⓓ Excitación motora; hiperactividad continua (no se puede contener)

3. Interés sexual

- Ⓐ Normal, no aumentado
- Ⓛ Aumento ligero o posible
- Ⓜ Incremento definido al preguntarle
- Ⓝ Interés sexual espontáneo; habla de temas sexuales; hipersexualidad expresada sin preguntarle
- Ⓓ Actos sexuales (hacia otros pacientes, trabajadores del centro o entrevistador)

4. Sueño

- Ⓐ Refiere sueño conservado
- Ⓛ Sueño reducido en menos de 1 hora
- Ⓜ Sueño reducido en más de 1 hora
- Ⓝ Refiere disminución en la necesidad de sueño
- Ⓓ Niega necesidad de dormir

5. Irritabilidad

- Ⓐ Ausente
- Ⓜ Subjetivamente aumentada
- Ⓝ Irritable episódicamente durante la entrevista; episodios recientes de estar molesto o enfadado en la planta
- Ⓞ Irritable frecuentemente durante la entrevista; cortante, brusco todo el tiempo
- Ⓓ Hostil, falta de cooperación; entrevista imposible

6. Discurso (ritmo y cantidad)

- Ⓐ No aumento
- Ⓜ Se siente hablador
- Ⓝ Aumento del ritmo y la cantidad a veces, verborreico a veces
- Ⓞ Verborrea. Aumento importante del ritmo y la cantidad; difícil de interrumpir
- Ⓓ Verborrea ininterrumpible, discurso continuo

7. Trastorno del lenguaje y del pensamiento

- Ⓐ Ausente
- Ⓛ Circunstancial; ligeramente distraible; pensamientos rápidos
- Ⓜ Distraible; pierde el hilo conductor; cambia de tema con frecuencia; pensamientos rápidos
- Ⓝ Fuga de ideas; tangencialidad; dificultad para seguirle; hace rimas, ecolalia
- Ⓓ Incoherencia; comunicación imposible

8. Contenido del pensamiento

- Ⓐ Normal
- Ⓜ Planes cuestionables, nuevos intereses
- Ⓝ Proyecto(s) especial(es); hiperreligioso
- Ⓞ Ideas de grandeza o paranoides; ideas de referencia
- Ⓓ Delirios; alucinaciones

9. Conducta alterada-agresiva

- Ⓐ Ausente, coopera
- Ⓜ Sarcástico, ruidoso a veces, alerta, vigilante
- Ⓝ Demandante; amenazas en planta
- Ⓞ Amenaza al entrevistador; grita; entrevista difícil
- Ⓓ Agresivo; destructivo; entrevista imposible

10. Vestido

- Ⓐ Vestido y aseo apropiado
- Ⓛ Mínimamente descuidado
- Ⓜ Poco cuidado personal; moderadamente desaliñado en el vestir; exceso de ropa
- Ⓝ Descuido en el vestir; semivestido; maquillaje estridente
- Ⓓ Totalmente desaliñado; decorado; maquillaje extraño

11. Insight. Conciencia de sí mismo

- Ⓐ Presente; admite la enfermedad; está de acuerdo con la necesidad de tratamiento
- Ⓛ Duda de la enfermedad aunque la admite poco posible
- Ⓜ Admite cambio en la conducta, aunque niega la enfermedad
- Ⓓ Niega todo cambio de conducta

PUNTAJACIÓN TOTAL

ANEXO XIX. ESCALA PARA LA EVALUACIÓN DE LA MANÍA EN Niños

Su hijo/a...	Nunca/ raramente	Algunas veces	A menudo	Muy a menudo
Tiene períodos en que se siente super-feliz, extremadamente excitado y sintiéndose "el rey del mundo" durante horas o días				
Se siente irritable, enrabiado o furioso durante horas o días seguidos				
Cree que puede ser o hacer algo (ej. un líder, el mejor jugador de baloncesto, cantante de rap, millonario, princesa, etc...) que va más allá de lo normal para su edad				
Cree que posee habilidades o poderes fuera de lo común y actúa en consecuencia, lo cual conlleva problemas				
Necesita dormir menos de lo normal, pero no se siente cansado/a al día siguiente				
Tiene periodos de excesiva energía				
Tiene períodos en que habla demasiado o alzando mucho la voz o a toda velocidad				
Tiene períodos en que las ideas se le atropellan o su mente puede ir más despacio, de modo que lo que dice no puede ir ritmo de lo que piensa				
Habla tan deprisa que salta de un tema a otro				
No para de hacer cosas apresuradamente hasta conseguir su objetivo				
Tiene dificultades para concentrarse y lo que sucede a su alrededor le distrae fácilmente				
Realiza muchas más actividades de lo normal, o está más productivo de lo habitual o muy creativo				
Se comporta de un modo sexualmente inapropiado (ej. dice cosas subidas de tono, se exhibe, juega con sus genitales, se masturba, llama a teléfonos eróticos, realiza juegos sexuales, toca sexualmente a otros niños/as o adolescentes, etc...)				
Se dirige y habla con extraños de un modo inapropiado, mostrándose más sociable de lo normal				
Hace cosas poco habituales, imprudentes o peligrosas (ej. salta desde mucha altura, compra CD con la tarjeta de crédito de un familiar, regala cosas, etc...)				
Tiene ataques de cólera, rabietas intensas y prolongadas				
Gasta bromas agudas o cuenta más chistes de lo habitual, se ríe muy alto, o hace el tonto de un modo poco común				
Tiene rápidos cambios de humor				
Tiene pensamientos suspicaces o extraños				
Oye voces que nadie más oye				
Ve cosas que nadie más ve				

ANEXO X. ESCALA DE EVALUACIÓN GLOBAL DE NIÑOS

- 100 **Funcionamiento Superior en Todas las Áreas** (en la casa, escuela y con los pares); Participa en diversas actividades para las
 | cuales muestra mucho interés (p.e., pasatiempos o participación en actividades extracurriculares o pertenece a una organización
 91 como los Scouts, etc); agradable, confiado; no pierde el control de las preocupaciones diarias, funcionamiento escolar adecuado;
 sin síntomas.
- 90 **Adecuado Funcionamiento en Todas las Áreas**; se siente seguro con su familia, en la escuela y con los padres; pueden existir
 | dificultades transitorias y en ocasiones, las preocupaciones diarias se salen de su control (p.e. leve ansiedad asociada con algún
 examen importante, discusiones ocasionales con los pares, hermanos o padres).
 81
- 80 **Deterioro Mínimo del Funcionamiento** en la casa, escuela o con los pares; se puede presentar alguna alteración en el
 | comportamiento o ansiedad en respuesta a estresores cotidianos (p.e. separación ante los padres, muertes, nacimiento de un
 hermano), pero estos son breves y su influencia sobre el comportamiento es transitoria; estos niños perturban de una forma
 71 mínima a otros y no se consideran desviados o diferentes por aquellos que los conocen.
- 70 **Alguna Dificultad en un Área**, pero generalmente funcionan de forma adecuada (p.e. actos antisociales esporádicos o aislados,
 tales como jugar rudo o un robo insignificante, dificultades menores en el trabajo escolar, cambios de ánimo de breve duración,
 miedos o ansiedades que no llevan a un comportamiento evitativo; dudas sobre sí mismo); tiene relaciones interpersonales
 | significativas; la mayoría de las personas que no conocen al niño pueden no considerarlo como desviado o diferente pero aquellos
 61 que lo conocen pueden expresar cierta preocupación.
- 60 **Funcionamiento Variable con Dificultades Esporádicas** o presencia de síntomas en algunas áreas pero no en todas las áreas
 | sociales; la alteración puede ser aparente para aquellos que encuentran al niño en algún escenario o momento disfuncional pero
 51 no para aquellos que ven al niño en otros escenarios.
- 50 **Interferencia Moderada en el Funcionamiento** en la mayor parte de las áreas sociales o un severo deterioro o funcionamiento en
 | un área, lo cual puede resultar de, por ejemplo, preocupaciones suicidas y rumiaciones, rechazo escolar y otras formas de
 ansiedad, rituales obsesivos, síntomas conversivos mayores, frecuentes ataques de ansiedad, habilidades sociales deficientes o
 41 inapropiadas, frecuentes episodios de agresividad u otras conductas antisociales con la preservación de algunas relaciones
 sociales.
- 40 **Severo Deterioro en el Funcionamiento de Diversas Áreas** y la incapacidad para funcionar en una de estas áreas, se encuentra
 | alterado en el hogar, escuela, con los pares o con la sociedad en general, p.e. agresión persistente sin una razón clara, marcada
 timidez o comportamiento de aislamiento relacionado con un trastorno afectivo o del pensamiento, intentos suicidas con un claro
 | intento letal, estos niños requieren de escuelas especiales y/o hospitalización o abandonar la escuela (lo cual no es un criterio
 31 suficiente para la inclusión en esta categoría).
- 30 **Incapacidad Funcional en la Mayoría de las Áreas**, p.e. se queda en casa, o en cama todo el día sin participar en actividades
 | sociales o un deterioro severo en pruebas de realidad o deterioro severo en la comunicación (p.e. en ocasiones incoherente o
 21 inapropiada).
- 20 **Requiere Supervisión** para prevenir que se lastime o lastime a otros (p.e. con frecuencia violento, repetidos intentos suicidas) o
 | para mantener la higiene personal o un severo deterioro en toda clase de comunicación, p.e., severas anormalidades en la
 11 comunicación verbal y no verbal, marcado distanciamiento social.
- 10 **Requiere Constante Supervisión** (cuidados de 24 horas) debido a la severa agresión o comportamiento autodestructivo o por un
 grave deterioro en pruebas de realidad, comunicación, cognición, afecto o higiene personal.
 1
- 0 **Información inadecuada**

ANEXO XI. ESCALA DE AJUSTE PREMÓRBIDO

INFANCIA (Hasta los 11 años)**1. Sociabilidad e introversión**

- 0 No hay introversión, busca activa y frecuentemente el contacto social
 1
 2 Ligera introversión, disfruta de la socialización cuando se le implica, ocasionalmente busca oportunidades para socializarse
 3
 4 Introversión moderada, proclive a soñar despierto y a ser excesivamente fantasioso, podría admitir pasivamente el ser incluido en una relación con otras personas, pero él no la busca.
 5
 6 No se relaciona con los demás, introversión y aislamiento. Evita el contacto

2. Relación con compañeros

- 0 Muchos amigos
 1
 2 Relaciones cercanas con pocos amigos (uno o dos), amistad casual con otros
 3
 4 Patrones desviados de amistad: amistad sólo con niños más pequeños o mayores que él o solamente con familiares, o solamente relaciones casuales.
 5
 6 Aislamiento social, no tiene amigos, tampoco relaciones superficiales

3. Rendimiento escolar:

- 0 Estudiante brillante
 1
 2 Buen estudiante
 3
 4 Estudiante mediocre
 5
 6 Fracaso escolar

4. Adaptación escolar:

- 0 Buena adaptación, le gusta la escuela, no hay o son escasos los problemas de comportamiento tiene amigos en la escuela, le gusta la mayoría de los profesores
 1
 2 Adaptación mediocre, problemas ocasionales de comportamiento, no está muy interesado en la escuela, pero no hace novillos o éstos son escasos. Tiene amigos en el colegio pero no participa a menudo en actividades extraescolares.
 3
 4 Pobre adaptación, no le gusta el colegio, hace frecuentemente novillos, frecuentes problemas de comportamiento
 5
 6 Rechaza todo lo que tenga que ver con el colegio, delincuencia o vandalismo dirigido contra la escuela

*SUBTOTAL***ADOLESCENCIA (Temprana: 12-15 años)****1. Sociabilidad e introversión**

- 0 No hay introversión
 1
 2 Ligera introversión, disfruta de la socialización cuando se le implica, ocasionalmente busca oportunidades para socializarse
 3
 4 Introversión moderada, proclive a soñar despierto y a ser excesivamente fantasioso, podría admitir pasivamente el ser incluido en una relación con otras personas, pero él no la busca.
 5

6 No se relaciona con los demás, introversión y aislamiento. Evita el contacto

2. Relación con compañeros

0 Muchos amigos, relaciones cercanas con varios

1

2 Relaciones cercanas con pocos amigos (uno o dos), amistad casual con otros

3

4 Patrones desviados de amistad: amistad sólo con niños más pequeños o mayores que él o solamente con familiares, o solamente relaciones casuales.

5

6 Aislamiento social, no tiene amigos, tampoco relaciones superficiales.

3. Rendimiento escolar:

0 Estudiante brillante

1

2 Buen estudiante

3

4 Estudiante mediocre

5

6 Fracaso escolar

4. Adaptación escolar:

0 Buena adaptación, le gusta la escuela, no hay o son escasos los problemas de comportamiento tiene amigos en la escuela, le gusta la mayoría de los profesores

1

2 Adaptación mediocre, problemas ocasionales de comportamiento, no está muy interesado en la escuela, pero no hace novillos o éstos son escasos. Tiene amigos en el colegio pero no participa a menudo en actividades extraescolares.

3

4 Pobre adaptación, no le gusta el colegio, hace frecuentemente novillos, frecuentes problemas de comportamiento

5

6 Rechaza todo lo que tenga que ver con el colegio, delincuencia o vandalismo dirigido contra la escuela

5. Aspectos socio-sexuales de la vida durante la adolescencia temprana:

0 Primeras cita, muestra un "sano interés" por el sexo opuesto, podría tener una relación "formal", podría incluir alguna actividad sexual.

1

1 Apego e interés por los otros, podría ser apego hacia el mismo sexo, podría ser miembro de un grupo, interesado en el sexo opuesto, sin embargo, no mantiene relaciones cercanas, relaciones emocionales con alguien del sexo puesto "acercamientos" y flirteos.

2

2 Profundo interés en las relaciones con el mismo sexo e interés restringido o falta de interés en el sexo opuesto

3

3 Relaciones casuales con el mismo sexo, intentos inadecuados por relacionarse con el sexo opuesto. Contactos casuales con ambos sexos.

4

4 Contactos casuales con el mismo sexo, no interesado en el sexo opuesto

5

5 Solitario. Escasos contactos o ausencia de ellos con chicos o chicas

6

6 Antisocial, evita y es evitado por los iguales (difiere de a lo anterior en que se trata de una evitación activa de los otros más que de una introversión pasiva)

SUBTOTAL

ADOLESCENCIA (Tardía: 16-18 años)

1. Sociabilidad e introversión

0 No hay introversión

1

2 Ligera introversión, disfruta de la socialización cuando se le implica, ocasionalmente busca oportunidades para socializarse

3

4 Introversión moderada, proclive a soñar despierto y a ser excesivamente fantasioso, podría

- 5 admitir pasivamente el ser incluido en una relación con otras personas, pero él no la busca.
- 6 No se relaciona con los demás, introversión y aislamiento. Evita el contacto

2. Relación con compañeros

- 0 Muchos amigos, relaciones cercanas con varios
- 1
- 2 Relaciones cercanas con pocos amigos (uno o dos), amistad casual con otros
- 3
- 4 Patrones desviados de amistad: amistad sólo con niños más pequeños o mayores que él o solamente con familiares, o solamente relaciones casuales.
- 5
- 6 Aislamiento social, no tiene amigos, tampoco relaciones superficiales.

3. Rendimiento escolar:

- 0 Estudiante brillante
- 1
- 2 Buen estudiante
- 3
- 4 Estudiante mediocre
- 5
- 6 Fracaso escolar

4. Adaptación escolar:

- 0 Buena adaptación, le gusta la escuela, no hay o son escasos los problemas de comportamiento tiene amigos en la escuela, le gusta la mayoría de los profesores
- 1
- 2 Adaptación mediocre, problemas ocasionales de comportamiento, no está muy interesado en la escuela, pero no hace novillos o éstos son escasos. Tiene amigos en el colegio pero no participa a menudo en actividades extraescolares.
- 3
- 4 Pobre adaptación, no le gusta el colegio, hace frecuentemente novillos, frecuentes problemas de comportamiento
- 5
- 6 Rechaza todo lo que tenga que ver con el colegio, delincuencia o vandalismo dirigido contra la Escuela

5. Aspectos socio-sexuales de la vida durante la adolescencia e inmediatamente después de ella

- 0 Siempre ha mostrado un "sano interés" por el sexo opuesto, citas, mantiene una relación "estable", practica alguna actividad sexual (no necesariamente relaciones)
- 1 Citas con regularidad, ha tenido sólo un amigo del sexo opuesto con el cual el sujeto ha mantenido una relación estable durante un largo período de tiempo. (Incluidos aspectos sexuales de una relación aunque no necesariamente relaciones íntimas, a diferencia de lo anterior, implica una única pareja)
- 2 Siempre relaciones cercanas con chicos y chicas (Implica ser miembro de un grupo, interesado en relacionarse con los otros pero no en parejas)
- 3 Profundo interés en relacionarse con el mismo sexo interés restringido o falta de interés en el sexo opuesto.
- 4 Relaciones casuales con el mismo sexo con intentos inadecuados para intentar salir conel otro sexo. Contactos casuales con chicos y chicas.
- 5 Contactos casuales con el mismo sexo con ausencia de interés en el sexo opuesto. Contactos ocasionales con el sexo opuesto.
- 6 No quiere estar con chicos ni chicas, nunca ha salido con el sexo opuesto

SUBTOTAL

ANEXO XII. ESCALA DE DIMENSIONES DEL TEMPERAMENTO
REVISADA


	generalmente FALSO	más FALSO que verdadero	más VERDADERO que falso	generalmente VERDADERO
1. A mi hijo/a le cuesta mucho tiempo acostumbrarse a una cosa nueva de casa.	1	2	3	4
2. Mi hijo/a no puede quedarse quieto mucho tiempo.	1	2	3	4
3. A mi hijo/a le dan risa y le divierten muchas cosas.	1	2	3	4
4. Mi hijo/a se despierta a diferentes horas.	1	2	3	4
5. Cuando mi hijo/a está absorbido con una tarea, nunca se distrae de ella.	1	2	3	4
6. Mi hijo/a persiste con una tarea hasta que la ha terminado.	1	2	3	4
7. Mi hijo/a se mueve mucho.	1	2	3	4
8. Mi hijo/a se encuentra en cualquier parte como en casa.	1	2	3	4
9. Mi hijo/a se distrae fácilmente con cualquier cosa, no importa lo que esté haciendo.	1	2	3	4
10. Mi hijo/a puede continuar una tarea durante mucho tiempo.	1	2	3	4
11. Mi hijo/a se impacienta mucho si tiene que quedarse en un sitio durante mucho tiempo.	1	2	3	4
12. Mi hijo/a generalmente se acerca a las cosas nuevas que se le muestran.	1	2	3	4
13. A mi hijo/a le lleva mucho tiempo adaptarse a horarios nuevos.	1	2	3	4
14. A mi hijo/a no le dan risa ni le divierten demasiadas cosas.	1	2	3	4
15. Si mi hijo/a está haciendo una cosa no la interrumpe aunque ocurra algo.	1	2	3	4
16. Mi hijo/a suele tomar siempre la misma cantidad de comida para cenar, tanto si está en casa, como si está con alguien o en un viaje.	1	2	3	4
17. La primera reacción de mi hijo/a es rechazar una cosa nueva o poco familiar.	1	2	3	4
18. A mi hijo/a le impacientan los cambios de planes.	1	2	3	4
19. Mi hijo/a a menudo está quieto durante mucho tiempo.	1	2	3	4

	generalmente FALSO	más FALSO que verdadero	más VERDADERO que falso	generalmente VERDADERO
20. Las cosas que suceden alrededor de mi hijo/a <u>no pueden</u> distraerle de lo que está haciendo.	1	2	3	4
21. Mi hijo/a duerme la siesta, descansa o hace una pausa cada día a la misma hora.	1	2	3	4
22. Cuando mi hijo/a empieza algo, lo termina.	1	2	3	4
23. Incluso cuando mi hijo/a debe estar quieto, se pone muy nervioso/a después de unos pocos minutos.	1	2	3	4
24. A mi hijo/a le cuesta distraerse.	1	2	3	4
25. Mi hijo/a suele dormir cada noche las mismas horas.	1	2	3	4
26. Cuando le presentan a alguien, mi hijo/a tiende a acercarse a esa persona que le han presentado.	1	2	3	4
27. Mi hijo/a tiene hambre cada día a la misma hora.	1	2	3	4
28. Mi hijo/a se ríe a menudo.	1	2	3	4
29. Parece que mi hijo/a nunca se detenga.	1	2	3	4
30. A mi hijo/a no le cuesta nada acostumbrarse a personas no conocidas.	1	2	3	4
31. Generalmente mi hijo/a toma cada día la misma cantidad de comida para almorzar.	1	2	3	4
32. Mi hijo/a suele moverse mucho mientras duerme.	1	2	3	4
33. Mi hijo/a tiene sueño a la misma hora cada noche.	1	2	3	4
34. Mi hijo/a no se ríe a menudo.	1	2	3	4
35. Mi hijo/a se acerca a las situaciones novedosas.	1	2	3	4
36. Cuando está fuera de casa, mi hijo/a se despierta a la misma hora cada mañana.	1	2	3	4
37. Mi hijo/a cada día suele tomar la misma cantidad de comida para desayunar.	1	2	3	4
38. Mi hijo/a se mueve mucho en la cama.	1	2	3	4
39. Mi hijo/a se siente animado y enérgico a la misma hora cada día.	1	2	3	4

	generalmente FALSO	más FALSO que verdadero	más VERDADERO que falso	generalmente VERDADERO
40. Mi hijo/a va de vientre cada día a la misma hora.	1	2	3	4
41. Por la mañana mi hijo/a se despierta a la misma hora, independientemente de la hora en que vaya a dormir.	1	2	3	4
42. Por la mañana, mi hijo/a se encuentra en el mismo sitio que cuando se durmió.	1	2	3	4
43. Mi hijo/a toma cada día la misma cantidad de comida para cenar.	1	2	3	4
44. Cuando las cosas están fuera de su sitio, a mi hijo/a le lleva mucho tiempo acostumbrarse.	1	2	3	4
45. Los fines de semana y en vacaciones mi hijo/a se despierta a la misma hora que entre semana.	1	2	3	4
46. Mi hijo/a no suele moverse mucho mientras duerme.	1	2	3	4
47. Mi hijo/a suele tener el mismo apetito cada día.	1	2	3	4
48. Mi hijo/a es generalmente alegre.	1	2	3	4
49. Mi hijo/a resiste los cambios de rutina.	1	2	3	4
50. Mi hijo/a se ríe varias veces durante el día.	1	2	3	4
51. La primera respuesta de mi hijo/a ante cualquier cosa nueva es mover su cabeza hacia ella.	1	2	3	4
52. Generalmente mi hijo/a es feliz.	1	2	3	4
53. El número de veces que mi hijo/a va de vientre cada día a lo largo del año varía mucho de un día a otro.	1	2	3	4
54. Mi hijo/a nunca está en el mismo sitio durante mucho tiempo.	1	2	3	4

ANEXO XIII. PUBLICACIÓN RELACIONADA

A developmental approach to dimensional expression of psychopathology in child and adolescent offspring of parents with bipolar disorder

María Goretti Morón-Nozaleda^{1,2}  · Covadonga M. Díaz-Caneja¹ · Elisa Rodríguez-Toscano¹ · Celso Arango¹ · Josefina Castro-Fornieles^{3,4,5,6} · Elena de la Serna^{3,5} · Ana Espliego¹ · Vanessa Sanchez-Gistau^{3,7} · Soledad Romero^{3,5} · Immaculada Baeza^{3,4,5} · Gisela Sugranyes^{4,5} · Carmen Moreno¹ · Dolores Moreno¹

Received: 31 July 2016 / Accepted: 21 February 2017
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

Abstract The aim of this is to describe psychopathology, functioning and symptom dimensions accounting for sub-threshold manifestations and developmental status in child and adolescent offspring of parents with bipolar disorder (“high-risk offspring”). The study population comprised 90 high-risk offspring (HR-offspring) and 107 offspring of community control parents (CC-offspring). Direct clinical observations and parental and offspring reports based on selected standardized clinical scales were used to assess offspring threshold and subthreshold diagnoses, symptoms and functioning. All outcomes were compared between the

whole HR-offspring and CC-offspring samples and then by developmental status. After controlling for potential confounders, HR-offspring showed significantly poorer adjustment for childhood ($r = 0.18$, $p = 0.014$) and adolescence ($r = 0.21$, $p = 0.048$) than CC-offspring, as well as more emotional problems ($r = 0.24$, $p = 0.001$) and higher depression scores ($r = 0.16$, $p = 0.021$). As for differences in lifetime categorical diagnoses (threshold and subthreshold) between HR-offspring and CC-offspring, the prevalence of disruptive disorders was higher in pre-pubertal HR-offspring (OR 12.78 [1.45–112.42]), while prevalence of mood disorders was higher in post-pubertal HR-offspring (OR 3.39 [1.14–10.06]). Post-pubertal HR-offspring presented more prodromal ($r = 0.40$, $p = 0.001$), negative ($r = 0.38$, $p = 0.002$), manic ($r = 0.22$, $p = 0.035$) and depressive ($r = 0.23$, $p = 0.015$) symptoms than pre-pubertal HR-offspring, as well as more peer relationship problems ($r = 0.31$, $p = 0.004$), poorer childhood adjustment ($r = 0.22$, $p = 0.044$) and worse current psychosocial functioning ($r = 0.27$, $p = 0.04$). Externalizing psychopathology is more prevalent in pre-pubertal HR-offspring, while depressive and prodromal symptoms leading to functional impairment are more prominent in post-pubertal HR-offspring. Developmental approaches and dimensional measures may be useful for identifying children at high risk of developing bipolar disorder and help guide specific preventive strategies.

Carmen Moreno and Dolores Moreno are joint senior authors.

✉ María Goretti Morón-Nozaleda
goretti.moron@iisgm.com

- ¹ Child and Adolescent Psychiatry Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, School of Medicine, Universidad Complutense, IISGM, CIBERSAM, C/Ibiza 43, 28009 Madrid, Spain
- ² Department of Psychiatry and Clinical Psychology, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, Spain
- ³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Madrid, Spain
- ⁴ Institut d'Investigacions Biomèdiques d'August Pi i Sunyer, IDIBAPS, Barcelona, Spain
- ⁵ Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, 2014SGR489, Institut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Barcelona, Spain
- ⁶ Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, University of Barcelona, Barcelona, Spain
- ⁷ Early Psychosis Program and Research Department, Hospital Universitari Institut Pere Mata, IISPV, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, Spain

Keywords Bipolar disorder · Developmental psychopathology · High risk

Introduction

Substantial research efforts are being directed toward the characterization of a bipolar prodrome and the

recognition of early subsyndromal factors that could guide early interventions for treatment of bipolar disorder (BD) [1–7]. It remains unclear whether early non-affective psychopathology in people subsequently diagnosed with BD is a prodromal manifestation, a comorbid condition or an expression of general vulnerability [6, 8]. As previously reported for psychosis [9, 10], BD might evolve in a series of stages from a non-specific clinical presentation in childhood to a full-blown syndrome in late adolescence and early adulthood [11–14].

Since positive family history is the most robust predictor of BD [15], offspring studies provide a unique opportunity to explore early clinical manifestations of disease. Previous studies have reported higher rates of BD, major depression and anxiety disorders in child and adolescent offspring of parents with BD (high-risk offspring [HR-offspring]) [16, 17] and, less consistently, attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive disorders [18–23] than in community control offspring (CC-offspring). Beyond the characterization of threshold categorical disorders, current approaches emphasize the inclusion of subsyndromal symptoms and dimensional measures to assess psychopathology in at-risk youth [2, 5, 24–29]. Dimensional measures make it possible to track subthreshold manifestations along a continuum and to describe clinical profiles that may be more sensitive to developmental status [30–32].

To date, relatively few studies have explored dimensional psychopathology profiles in HR-offspring [5, 24–28]. Studies using the Child Behavior Checklist (CBCL) show that HR-offspring have more internalizing problems, aggression, irritability, depressed mood, rapid mood fluctuations, affective dysregulation, anxiety symptoms and attention difficulties than CC-offspring [24–27]. Specifically, anxiety/depression, affective lability and manic symptoms have recently been identified as predictors of new-onset BD in HR-offspring [5]. Except for a very recent longitudinal study [5], these studies are limited by the fact that they are based on parents' reports, with no direct observations performed by clinicians, and on a general psychopathology scale covering a limited range of symptoms and lacking in information about functionality. Moreover, even if the preexisting literature acknowledges age of onset as a source of variance in the expression of psychopathology [31] and the need for developmental approaches to the design of preventive interventions [33], to our knowledge there is no information on the effect of developmental status on symptom dimensions.

In this study, we perform a comprehensive assessment using clinical-, parent- and offspring-based information and various scales to describe categorical diagnoses, dimensional profiles and psychosocial functioning in a sample of children and adolescents at genetic high risk of BD from a

developmental perspective. We describe an extended psychopathological phenotype including subthreshold manifestations together with full-blown syndromes in order to be more sensitive to early expressions of disease. Our hypotheses are as follows: (1) HR-offspring will show a higher burden of psychopathology and worse psychosocial functioning than CC-offspring; (2) unspecific non-affective symptoms will be more frequent in pre-pubertal children, while mood symptoms and functional impairment will be more prominent in post-pubertal HR-offspring.

Materials and methods

Participants

The subjects included in the present study were recruited from the bipolar and schizophrenia young offspring study (BASYS). The methodology for BASYS has been described in detail elsewhere [34]. In summary, 90 offspring from 54 families with at least one parent with BD (HR-offspring) and 107 offspring from 65 community control families (CC-offspring) aged 6–17 years were evaluated at Hospital Clinic in Barcelona and Hospital Gregorio Marañón in Madrid, Spain. Psychiatrists from the adult units of both centers identified BD patients and enquired whether they agreed to be contacted for the study. Community control parents were recruited through advertisements posted in primary health care centers and other community locations such as schools within the same geographical area as the patients. Sixty proband parents (BD) were initially contacted; of these, 5 declined to participate and 1 failed to attend the initial interview. Out of the 85 control families who contacted the team, 5 declined to participate and 15 did not meet the inclusion criteria.

Proband parents had to fulfill the DSM-IV criteria for BD I or II. The exclusion criteria included intellectual disability and severe neurological conditions. The exclusion criteria for control parents also included personal or first-degree family history of BD or schizophrenia. Control parents with a lifetime diagnosis of other Axis I disorders were included [34]. Parents who reported being specifically motivated to participate owing to concerns about school performance and emotional or behavioral problems in their children were excluded. The exclusion criteria for HR-offspring and CC-offspring included intellectual disability, head injury with loss of consciousness and severe neurological conditions. Institutional review board approval was obtained at each center. Written informed consent was obtained from all parents or legal guardians and subjects over 12 years of age. Assent was obtained from children younger than 12 years of age.

Measures

All clinical and diagnostic assessments in the offspring were performed by experienced child and adolescent psychiatrists or psychologists blinded to parental diagnosis. Offspring diagnoses were determined using the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime version (K-SADS-PL) [35, 36], which was administered separately to parents and their children. Diagnoses were rated as 1 (diagnosis absent), 2 (subthreshold diagnosis) or 3 (diagnosis present). In order to account for the presence of subthreshold syndromes, we included under the term “diagnosis” all subjects fulfilling either subthreshold diagnoses or diagnosis present (K-SADS-PL ratings of 2 and 3) for each particular diagnostic category. We decided to include subthreshold diagnoses, since recent longitudinal studies have highlighted the relevance of subthreshold problems in children and adolescents in terms of long-term impairment, distress and societal costs [37]. Additionally, subthreshold affective episodes (especially manic episodes) have been found to be associated with an increased risk of the development of BD and other mental illnesses in high-risk children [4].

Offspring psychopathology was assessed using the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) [38], the Young Mania Rating Scale (YMRS) [39, 40] and the Scale of Prodromal Symptoms (SOPS) [41]. The SOPS, which is used to identify persons at high risk of psychosis and to evaluate prodromal symptoms [41, 42], contains four subscales (positive, negative, disorganized and general symptoms). The total score is the sum of the ratings from each of the subscales. The parents' version of the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) [43] was used as a measure of general psychopathology. The scale includes 5 subscales comprising emotional symptoms, conduct problems, hyperactivity/inattention, peer relationship problems and a prosocial behavior subscale to measure child positive social skills. The higher the score, the higher the severity, except for the Prosocial subscale. The Child Mania Rating Scale (CMRS-P) was also used as a measure of manic or behavioral problems in children, as observed by the parents [44].

Current psychosocial functioning was assessed using the Children's Global Assessment Scale (C-GAS) [45]. The Premorbid Adjustment Scale (PAS) was used to assess social and scholastic competence in different areas during childhood and adolescence [46].

In order to minimize the effect of variability in age at onset of puberty [47], the developmental stage was established based on self-reported Tanner stage [48].

Parental socioeconomic status (SES) was determined using the Hollingshead-Redlich Scale [49].

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences version 18.0. Normality of all variables was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test with Lilliefors's correction.

First, socio-demographic data, rates of lifetime Axis I diagnosis (including threshold and subthreshold diagnoses) and all clinical scales were compared between HR-offspring and CC-offspring. The Chi-square test with a Yates correction and Fisher exact test were used to compare percentages of discrete variables. The *t* test and Mann-Whitney test were used, as appropriate, to compare continuous variables. Odds ratio with confidence intervals or effect sizes (*r*) were calculated for all significant values. Analyses of covariance (ANCOVAs) were performed for clinical scales including as covariates sex, age and the presence of any current Axis I diagnosis that could influence current scoring in clinical scales. A nonparametric ANCOVA model was used for non-normal variables [50].

Second, the sample was further classified as pre-pubertal (Tanner I-II) and post-pubertal (Tanner III-V) [51]. The analyses described above were performed to compare HR-offspring and CC-offspring in both the pre- and post-pubertal periods, and to compare developmental differences within the HR-offspring sample. Sex and current Axis I diagnosis were included as covariates in the ANCOVAs.

Dimensional results for clinical scales according to developmental stage (pre- and post-pubertal) in HR-offspring were represented graphically using Z-scores for the HDRS, YMRS and all SDQ and SOPS subscales based on scores of CC-offspring with no lifetime Axis I diagnosis for each developmental period (pre-pubertal $n = 24$, post-pubertal $n = 23$). Scores in the clinical scales were then compared between pre- and post-pubertal HR-offspring using the Mann-Whitney test and ANCOVAs (with sex and current Axis I diagnosis as covariates).

Third, we performed exploratory Spearman correlation analyses in the pre- and post-pubertal samples separately to evaluate the potential association between dimensional measures (SOPS, SDQ) and current functioning (C-GAS).

Significance was set at $p < 0.05$, and all *p* values were two-tailed.

Results

Demographic data, psychopathology, psychosocial functioning and symptom dimensions in HR-offspring and CC-offspring

A significantly higher prevalence of lifetime mood, anxiety and disruptive behavior disorders and higher rates of

comorbidity were found in HR-offspring than CC-offspring. Among lifetime mood disorders, higher rates of depression and bipolar spectrum disorders were found in HR-offspring (Table 1), with two cases of subsyndromal bipolar NOS and two cases of hypomania in the HR-offspring sample.

HR-offspring scored higher than CC-offspring in the HDRS, CMRS, all SOPS subscales and SDQ Conduct and Emotional subscales and lower in the SDQ Prosocial subscale. Socio-academic adjustment (PAS childhood and early adolescence) and current psychosocial functioning (C-GAS) were significantly worse in HR-offspring than in CC-offspring (Table 1). After controlling for covariates, differences remained significant in PAS Childhood ($\chi^2 = 5.98$, $r = 0.18$, $p = 0.014$), Early Adolescence ($\chi^2 = 3.89$, $r = 0.21$, $p = 0.048$), HDRS ($\chi^2 = 5.36$, $r = 0.16$, $p = 0.021$) and Emotional SDQ ($\chi^2 = 10.41$, $r = 0.24$, $p = 0.001$).

Psychopathology and symptom dimensions in HR-offspring and CC-offspring by developmental status

In the pre-pubertal subsample, lifetime disruptive disorders and comorbidity were significantly more prevalent in HR-offspring than in CC-offspring. Pre-pubertal HR-offspring also showed significantly higher scores in the SDQ Conduct and Prosocial subscales (Table 2). Comparisons in the SDQ subscales remained significant after controlling for sex and current diagnosis ($\chi^2 = 3.86$, $r = 0.22$, $p = 0.049$ and $\chi^2 = 4.62$, $r = 0.25$, $p = 0.032$, respectively).

In the post-pubertal sample, the prevalence of any Axis I diagnosis, lifetime mood disorders and comorbidity was significantly higher in HR-offspring than in CC-offspring. Post-pubertal HR-offspring presented poorer socio-academic adjustment and current psychosocial functioning, as measured using the PAS (childhood and early adolescence) and the C-GAS, respectively. Scores in the HDRS, Total SOPS, CMRS, SOPS Positive, Negative and General, Emotional and Peer relationship subscales of the SDQ were also significantly higher in HR-offspring than CC-offspring in post-pubertal subjects (Table 2). After controlling for sex and current diagnosis, differences remained significant in the PAS Childhood ($\chi^2 = 9.91$, $r = 0.30$, $p = 0.002$), PAS Early Adolescence ($\chi^2 = 4.83$, $r = 0.24$, $p = 0.028$), HDRS ($\chi^2 = 12.50$, $r = 0.33$, $p < 0.001$), Total SOPS ($\chi^2 = 6.54$, $r = 0.25$, $p = 0.011$), Negative SOPS ($\chi^2 = 4.60$, $r = 0.21$, $p = 0.032$) and the Emotional ($\chi^2 = 10.45$, $r = 0.31$, $p = 0.001$) and Peer relationship ($\chi^2 = 6.29$, $r = 0.24$, $p = 0.012$) SDQ subscales.

Post-pubertal HR-offspring presented higher scores than pre-pubertal HR-offspring in the Total SOPS, Negative SOPS and the subscale of Peer relationship problems

of the SDQ. After controlling for sex and current diagnosis, differences in all these subscales remained significant (total SOPS $\chi^2 = 10.79$, $r = 0.40$, $p = 0.001$; Negative SOPS $\chi^2 = 9.54$, $r = 0.38$, $p = 0.002$; and Peer relationship problems SDQ $\chi^2 = 8.24$, $r = 0.31$, $p = 0.004$). Additionally, lower scores were found for post-pubertal HR-offspring in the C-GAS ($\chi^2 = 8.40$, $r = 0.27$, $p = 0.04$), and higher scores were found in childhood adjustment (PAS Childhood $\chi^2 = 4.06$, $r = 0.22$, $p = 0.044$), YMRS ($\chi^2 = 4.43$, $r = 0.22$, $p = 0.035$) and HDRS ($\chi^2 = 5.86$, $r = 0.23$, $p = 0.015$). Figures 1, 2, 3 show the dimensional profiles by developmental status in HR-offspring.

Exploratory correlation analyses between clinical and functional measures in the HR-offspring sample showed that in the pre-pubertal group, current functionality as measured with the C-GAS was significantly correlated with the Emotional subscale of SDQ ($r = 0.656$, $p < 0.001$), as well as with the subscales of Total SOPS ($r = -0.441$, $p = 0.046$) and Positive ($r = 0.493$, $p = 0.023$) and General ($r = 0.511$, $p = 0.018$) SOPS. For the post-pubertal sample, we found significant correlations between current functioning and the Emotional ($r = 0.445$, $p = 0.001$), Conduct problems ($r = 0.337$, $p = 0.011$) and Peer relationship subscales of SDQ ($r = 0.417$, $p = 0.001$), as well as with all subscales of SOPS (Positive $r = 0.045$, Negative $r = 0.668$, General $r = 0.683$ and Disorganized $r = 0.669$; $p \leq 0.001$).

Discussion

To our knowledge, this is the first study to explore psychopathology, functionality and symptom dimensions in HR-offspring and their role in the effect of developmental status and subthreshold psychopathology on symptom expression. About 60% of HR-offspring already had a DSM-IV lifetime diagnosis at the time of the assessment, and more than 25% presented a lifetime mood disorder (including threshold and subthreshold diagnoses both in lifetime diagnosis and mood disorder). Among mood disorders, depressive disorders (major depression and depressive disorders not otherwise specified) were more common in HR-offspring, and subthreshold manic and BD were restricted to the HR-offspring sample. Similarly, even after controlling for the presence of a current diagnosis, HR-offspring presented higher scores in the depressive dimension, as ascertained by both clinical (HDRS) and parental observation (Emotional SDQ). This finding is consistent with previous studies reporting an increased frequency of internalizing subsyndromal symptoms in HR-offspring [5, 24, 26, 27]. Scores for HR-offspring were also higher than those of CC-offspring in the mania dimension, as measured using the CMRS, and the psychotic dimension, as measured using

Table 1 Demographic and clinical characteristics of child and adolescent offspring of parents with bipolar disorder and community controls

	Whole sample HR-offspring vs CC-offspring				
	HR-offspring (<i>n</i> = 90)	CC-offspring (<i>n</i> = 107)	χ^2/F <i>t/U</i>	<i>p</i>	OR (95% CI)/ES(<i>r</i>)
Demographic characteristics					
Sex					
Female (%)	40 (44.4)	59 (55.10)	2.24	0.135	
Race					
Caucasian (%)	88 (97.80)	103(96.30)	5.75	0.124	
Age (mean/SD)	12.52 (3.07)	11.70 (3.19)	4061.50*	0.058	
SES (mean/ SD)	50.74 (14.26)	50.91 (12.26)	4594.50*	0.671	
Axis I disorders (threshold and subthreshold)^a					
Any lifetime Axis I disorder (%)	57 (63.30)	54 (50.50)	3.29	0.070	
Any current Axis I disorder (%)	42 (46.70)	37 (34.60)	2.97	0.085	
Mood disorders (%)	20 (22.20)	9 (8.40)	7.42	0.006	3.11 (1.33–7.23)
Depressive disorder (%)	8 (8.90)	1 (0.90)	7.09	0.012	10.34 (1.26–84.34)
Dysthymia (%)	2 (2.20)	1 (0.90)	0.54	0.593	
Adjustment disorder (%)	6 (6.70)	7 (6.50)	0.01	0.97	
Bipolar spectrum (bipolar disorder/mania/hypomania) (%)	4 (4.40)	0.000	4.85	0.042^d	
Anxiety disorders (%)	27 (30)	19 (17.80)	4.09	0.043	1.98 (1.01–3.88)
ADHD (%)	25 (27.80)	24 (22.40)	0.75	0.387	
Disruptive disorders (%)	14 (15.6)	3 (2.8)	10.08	0.001	6.38 (1.77–23.00)
Other ^b (%)	17 (18.90)	16 (15)	0.54	0.461	
Comorbidity (%)	41 (45.60)	16 (15)	22.26	<0.001	4.97 (2.53–9.74)
Psychosocial functioning scales					
C-GAS (mean/SD)	82.43 (10.99)	86.34 (7.97)	3857.50*	0.035	0.15
PAS childhood (mean/SD)	5.06 (4.13) <i>N</i> = 83	3.28 (2.47) <i>N</i> = 104	3236*	0.003^c	0.21
PAS early adolescence (mean/SD)	6.16 (4.59) <i>N</i> = 44	4.13 (3.13) <i>N</i> = 43	696*	0.033^c	0.15
PAS late adolescence (mean/SD)	7.44 (5.55) <i>N</i> = 9	3.19 (2.01) <i>N</i> = 17	−2.23	0.052	
Clinical scales					
CMRS (mean/SD)	4.52 (4.81)	2.85 (3.64)	3730.50*	0.034	0.15
YMRS (mean/SD)	1.10 (2.12)	0.84 (1.92)	4171*	0.088	
HDRS (mean/SD)	1.93 (3.09)	0.88 (1.83)	3615.50*	0.002^c	0.22
SOPS (mean/SD)	4.16 (7.25)	1.60 (2.54)	2519.50*	0.007	0.19
SOPS positive (mean/SD)	0.68 (1.86)	0.26 (0.78)	2772*	0.013	0.18
SOPS negative (mean/SD)	1.25 (2.75)	0.30 (0.75)	2772.50*	0.018	0.17
SOPS disorganized (mean/SD)	1.06 (1.75)	0.49 (0.98)	2797.50*	0.04	0.15
SOPS general (mean/SD)	1.18 (2.06)	0.56 (1.31)	2815*	0.043	0.14
SDQ conduct (mean/SD)	1.89 (1.52)	1.44 (1.32)	3599.50*	0.031	0.15
SDQ emotional (mean/SD)	2.70 (2.41)	1.50 (1.58)	3013*	<0.001^c	0.26
SDQ hyperactivity (mean/SD)	3.22 (2.45)	3.08 (2.38)	4227.50*	0.683	
SDQ peer (mean/SD)	1.80 (2.03)	1.21(1.59)	3771.50*	0.086	
SDQ prosocial (mean/SD)	7.49 (2.05)	8.19 (1.77)	3436*	0.014	0.17

HR-offspring high-risk offspring, *CC-offspring* community control offspring, *SD* standard deviation, *OR* odds ratio, *CI* confidence interval, *ES* effect size, *SES* socioeconomic status, *ADHD* attention-deficit hyperactivity disorder, *YMRS* Young Mania Rating Scale, *HDRS* Hamilton Depression Rating Scale, *SOPS* Scale of Prodromal Symptoms, *CMRS* Child Mania Rating Scale, *SDQ* Strengths and Difficulties Questionnaire, *C-GAS* Children's Global Assessment Scale, *PAS* Premorbid Adjustment Scale

* Nonparametric bold *p* < 0.05

^a Includes participants scoring either 2 or 3 in the K-SADS for each of the diagnostic categories

^b Other disorders in our sample included enuresis, encopresis, tics disorder, eating disorder and substance abuse

^c Significant after controlling for covariates (sex, age, presence of any lifetime Axis I diagnosis)

^d OR could not be calculated because the number of CC-offspring subjects with bipolar spectrum disorders was 0

Table 2 Demographic and clinical characteristics of child and adolescent offspring of parents with bipolar disorder and community controls by developmental stage

	Pre-pubertal ^a				Post-pubertal ^a					
	HR-offspring (n = 29)	CC-offspring (n = 49)	χ^2/F t/U	p	OR (95% CI)/ES(r)	HR-offspring (n = 59)	CC-offspring (n = 57)	χ^2/F t/U	p	OR (95% CI)/ES(r)
Demographic characteristics										
Sex										
Female (%)	15 (51.70)	28 (56)	0.13	0.713		25 (41)	31 (54.40)	2.12	0.145	
Race										
Caucasian (%)	29 (100)	48 (96)	1.19	0.275		59 (96.70)	55 (96.50)	4.01	0.260	
Age (mean/SD)	9.38 (1.95)	9.28 (1.59)	704.50*	0.832		14.02 (2.27)	13.82 (2.69)	1707*	0.864	
SES (mean/SD)	53.14 (13.54)	48.98 (12.65)	573.50*	0.121		49.58 (14.57)	52.6 (11.75)	1578.50*	0.470	
Axis I disorders (threshold and subthreshold)^b										
Any lifetime Axis I disorder (%)	18 (62.10)	27 (54)	0.49	0.485		39 (63.90)	27 (47.40)	3.28	0.070	
Any current Axis I disorder (%)	16 (55.20)	17 (34)	3.38	0.066		26 (42.60)	20 (35.10)	0.70	0.402	
Mood disorders (%)	5 (17.20)	4 (8)	1.55	0.276		15 (24.60)	5 (8.80)	5.24	0.022	3.39 (1.14–10.06)
Anxiety disorders (%)	11 (37.90)	11 (22)	2.32	0.128		16 (26.20)	8 (14)	2.70	0.100	
ADHD (%)	8 (27.60)	10 (20)	0.60	0.438		17 (27.90)	14 (24.60)	0.17	0.683	
Disruptive disorders (%)	6 (20.70)	1 (2)	7.93	0.009	12.78 (1.45–112.42)	8 (13.10)	2 (3.50)	3.51	0.096	
Other ^c (%)	2 (6.90)	5 (10)	0.22	0.640		15 (24.60)	11 (19.30)	0.48	0.488	
Comorbidity (%)	13 (44.80)	6 (12)	10.83	0.001	5.96 (1.94–18.33)	28 (45.90)	10 (17.50)	10.85	0.001	3.99 (1.71–9.31)
Psychosocial functioning scales										
C-GAS (mean/SD)	85.31 (8.45)	86.79 (8.20)	664.50*	0.627		81.02 (11.87)	85.95 (0.81)	1316.50*	0.041	0.19
PAS childhood (mean/SD)	3.74 (2.93) N = 27	3.39 (2.43) N = 48	616.50*	0.722		5.70 (4.49) N = 56	3.18 (2.53) N = 56	1016*	0.001^d	0.30
PAS early adolescence (mean/SD)						6.32 (4.71) N = 41	4.07 (3.16) N = 41	605*	0.028^d	0.20
PAS late adolescence (mean/SD)						7.44 (5.55) N = 9	3.18 (2.01) N = 17	-2.23	0.052	
Clinical scales										
CMRS (mean/SD)	3.53 (4.05)	3.02 (4.11)	642.50*	0.747		4.98 (5.09)	2.7 (3.22)	1252*	0.023	0.21
YMRS (mean/SD)	0.65 (1.42)	0.94 (2.31)	719*	0.934		1.32 (2.37)	0.75 (1.53)	1410*	0.074	
HDRS (mean/SD)	0.96 (1.35)	1.10 (2.09)	704.50*	0.814		2.41 (3.58)	0.68 (1.56)	1087.50*	<0.001^d	0.34
SOPS (mean/SD)	1.62 (2.54)	1.49 (2.34)	430*	0.734		5.30 (8.34)	1.68 (2.71)	864*	0.004^d	0.26

Table 2 continued

	Pre-pubertal ^a				Post-pubertal ^a					
	HR-offspring (n = 29)	CC-offspring (n = 49)	χ^2/F t/U	p	OR (95% CI)/ES(r)	HR-offspring (n = 59)	CC-offspring (n = 57)	χ^2/F t/U	p	OR (95% CI)/ES(r)
SOPS positive (mean/SD)	0.29 (0.46)	0.25 (0.79)	391.50*	0.206		0.85 (2.21)	0.26 (0.78)	1050*	0.035	0.19
SOPS negative (mean/SD)	0.09 (0.30)	0.23 (0.57)	418*	0.428		1.76 (3.18)	0.35 (0.87)	943.50*	0.005^d	0.26
SOPS disorganized (mean/SD)	0.67 (1.06)	0.37 (0.90)	385*	0.200		1.23 (1.97)	0.59 (1.04)	1088.5*		0.143
SOPS general (mean/SD)	0.57 (1.40)	0.65 (1.60)	435*	0.737		1.45 (2.26)	0.48 (1.02)	1015*	0.038	0.19
SDQ conduct (mean/SD)	2.07 (1.27)	1.44 (1.38)	465*	0.022^d	0.26	1.81 (1.63)	1.44 (1.29)	1396.50*		0.306
SDQ emotional (mean/SD)	2.5 (2.22)	1.58 (1.54)	516.50*	0.087		2.80 (2.52)	1.44 (1.63)	994*	0.001^d	0.30
SDQ hyperactivity (mean/SD)	3.75 (2.44)	3.42 (2.17)	-0.62	0.540		2.96 (2.43)	2.78 (2.53)	1490.50*		0.649
SDQ peer (mean/ SD)	1.07 (1.70)	1.23 (1.46)	570*	0.237		2.16 (2.09)	1.20 (1.71)	1122*	0.007^d	0.25
SDQ prosocial (mean/SD)	7.75 (1.69)	8.54 (1.70)	478*	0.032^d	0.24	7.36 (2.21)	7.89 (1.78)	1355*		0.268

HR-offspring high-risk offspring, CC-offspring community control offspring, SD standard deviation, OR odds ratio, CI confidence interval, ES effect size, SES socioeconomic status, ADHD attention-deficit hyperactivity disorder, YMRS Young Mania Rating Scale, HDRS Hamilton Depression Rating Scale, SOPS Scale of Prodromal Symptoms, CMRS Child Mania Rating Scale, SDQ Strengths and Difficulties Questionnaire, C-GAS Children's Global Assessment Scale, PAS Premorbid Adjustment Scale

* Nonparametric bold $p < 0.05$

^a Pre-pubertal: Tanner I and II; Post-pubertal: Tanner III–V

^b Includes participants scoring either 2 or 3 in the K-SADS for each of the diagnostic categories

^c Other disorders in our sample included enuresis, encopresis, tic disorder, eating disorder and substance abuse

^d Significant after controlling for covariates (sex, presence of any lifetime Axis I diagnosis)

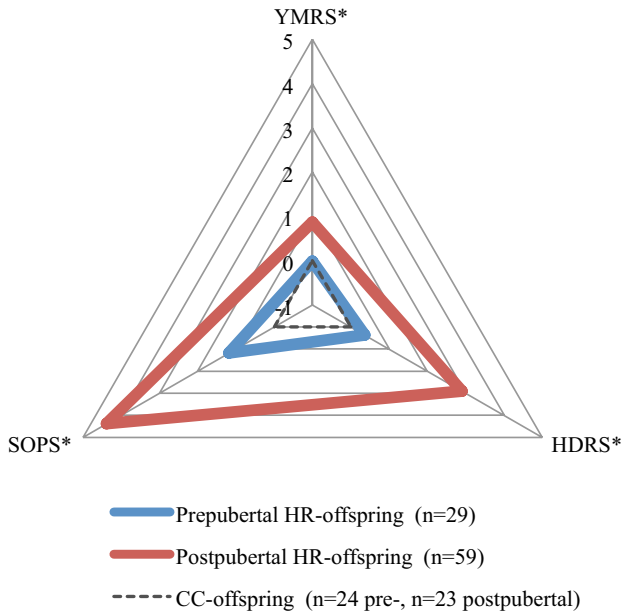


Fig. 1 Clinical dimensions in child and adolescent offspring of parents with bipolar disorder according to developmental stage^a. *HR-offspring* high-risk offspring, *ES* effect size, *YMRS* Young Mania Rating Scale, *HDRS* Hamilton Depression Rating Scale, *SOPS* Scale Of Prodromal Symptoms. *Pre- vs post-pubertal HR-offspring (with sex and any current Axis I diagnosis as covariates): Total SOPS ($\chi^2 = 10.79$, $ES^\dagger = 0.40$, $p = 0.00$), YMRS ($\chi^2 = 4.43$, $ES^\dagger = 0.22$, $p = 0.035$), HDRS ($\chi^2 = 5.86$, $ES^\dagger = 0.23$, $p = 0.015$). ^aZ-scores based on scores of community control offspring without any lifetime Axis I diagnosis in each developmental stage. ^bEffect sizes reported as *r*

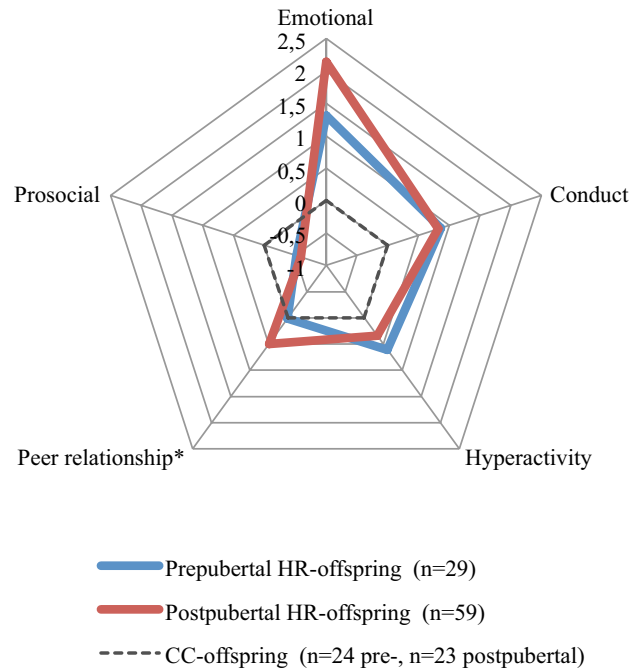


Fig. 2 Dimensions of the Strengths and Difficulties Questionnaire in child and adolescent offspring of parents with bipolar disorder according to developmental stage^a. *HR-offspring* high-risk offspring, *ES* effect size, *SDQ* Strengths and Difficulties Questionnaire. *Pre- vs post-pubertal HR-offspring (with sex and any current Axis I diagnosis as covariates): Peer relationship—SDQ ($\chi^2 = 8.24$, $ES^\dagger = 0.31$, $p = 0.004$). ^aZ-scores based on scores of community control offspring without any lifetime Axis I diagnosis in each developmental stage. ^bEffect sizes reported as *r*

the SOPS, although these differences seem to be driven mostly by the presence of higher rates of current psychopathology in the HR-offspring sample.

In longitudinal pediatric BD studies, subthreshold hypomania has been described as a risk factor for mania/hypomania [29], and major depressive episodes and disruptive disorders as predictors of BD in at-risk offspring [4, 20, 52]. In addition, anxiety disorders often precede the development of BD [8, 20, 53]. The higher prevalence of threshold and subthreshold affective psychopathology and disruptive and anxiety disorders in our HR-offspring sample could represent an early manifestation of the increased genetic predisposition for the development of BD in HR-offspring [15].

The prevalence of lifetime disruptive disorders and comorbidity was higher in pre-pubertal HR-offspring than in CC-offspring, while lifetime mood disorders and comorbidity were more frequent and psychosocial functioning poorer in post-pubertal HR-offspring. The high rates of non-mood psychopathology, mostly in younger children, and comorbidity in HR-offspring may also reflect this increased predisposition, since early manifestations of severe mental disorders are usually unspecific and seem to be general markers of vulnerability, rather

than indicators of specific trajectories [32, 54]. Similarly, the dimensional profiles suggest the presence of more prominent externalizing symptoms in pre-pubertal HR-offspring than in pre-pubertal CC-offspring (Conduct and Prosocial subscales of the SDQ), while internalizing signs are more prominent in post-pubertal HR-offspring than in post-pubertal CC-offspring (HDRS, Emotional SDQ, Peer relationship SDQ).

Within the HR-offspring sample, differences between developmental periods show more prodromal symptoms as measured by the SOPS in the post-pubertal group, mainly owing to negative symptoms, as well as greater difficulties in peer relationships. Negative symptoms, attenuated psychotic syndrome and cluster A personality traits have been described in the early stages of BD in youth at familial risk of chronic psychotic spectrum disorders or atypical BD [6, 55]. Previous studies suggest that the clinical characteristics of family members and response to specific treatments may shape psychopathological trajectories in offspring [11]. Additionally, after controlling for potential confounders, scores in the depressive and manic dimensions were higher and functioning poorer among post-pubertal HR-offspring than pre-pubertal HR-offspring.

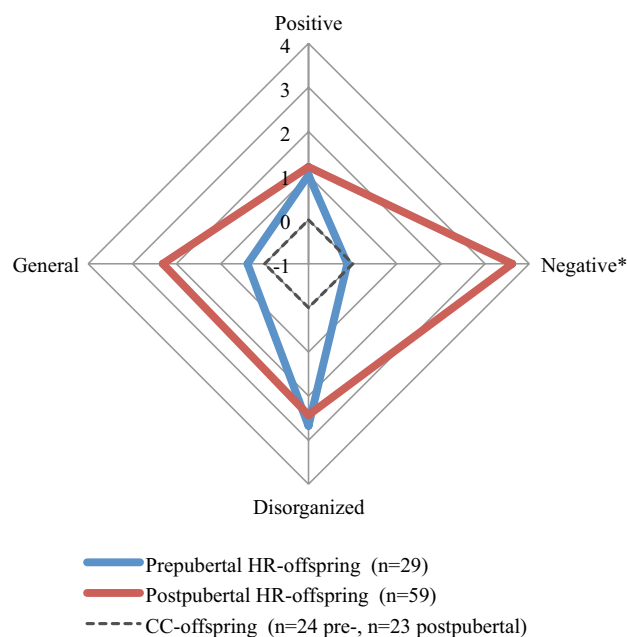


Fig. 3 Dimensions of the Scale of Prodromal Symptoms in child and adolescent offspring of parents with bipolar disorder according to developmental stage^a. *HR-offspring* high-risk offspring, *ES* effect size. *Pre- vs post-pubertal HR-offspring (with sex and any current Axis I diagnosis as covariates): SOPS Negative ($\chi^2 = 9.54$, $ES^{\dagger} = 0.38$, $p = 0.002$). ^aZ-scores based on scores of community control offspring without any lifetime Axis I diagnosis in each developmental stage. ^bEffect sizes reported as *r*

Our findings suggest that developmental status and central nervous system maturational processes might drive the clinical expression of genetic vulnerability in HR-offspring from non-mood manifestations toward more specific affective syndromes [8, 56]. This is consistent with previous retrospective and longitudinal studies, which have described a high prevalence of ADHD, disruptive disorders and impulsivity during childhood in patients with BD, which usually precede the onset of diagnosable depressive and manic episodes [2, 4, 20, 22, 57]. It is not clear whether these externalizing symptoms overlap with subthreshold manic dimensional psychopathology (irritability, poor concentration, invasion of personal space) [58] or represent general expressions of vulnerability, modeled by the stage of development [32, 54, 59]. The gene–environment interaction approach could further improve our understanding of the effect of mediating and moderating factors that interact with genetic risk on the expression of psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder during their development [60]. Psychosocial risk factors with potential effects on the development of psychopathology in genetically at-risk youth include the impact of family dysfunction [61], social risk [62], early-life adversity, mother–child interactions and trauma [63, 64].

Our finding of non-specific syndromes in pre-pubertal HR-offspring—expressed mostly as behavioral symptoms and lack of social effectiveness—and mood disorders, negative syndrome and decline in functioning among post-pubertal HR-offspring is also consistent with current clinical staging models of BD [11, 33]. From a different perspective, non-specific syndromes at early stages might configure the prodromal phase of BD, whereas subsyndromal BD-NOS (two cases in our sample) and major depression episodes found in adolescents could already be considered a syndromal phase of BD [3].

In spite of these developmental differences, symptom distribution seems to be very similar in pre- and post-pubertal HR-offspring, especially in the emotional dimension, although symptoms are more intense in the post-pubertal sample, with medium to large effect size differences with CC-offspring in prodromal symptoms and peer relationship problems. Moreover, psychosocial functioning appears to be strongly influenced by the presence of emotional disturbances in HR-offspring at any stage, while prodromal and social manifestations are also correlated with functionality only in older HR-offspring. This relatively stable pattern might constitute a vulnerability profile in HR-offspring.

This study is subject to several limitations. First, cross-sectional assessments do not allow us to track the symptom dimensions or developmental trajectories over time. Second, bipolar and community control families were recruited in different ways, so we may have incurred a selection bias. Furthermore, 24% of CC-offspring in our sample present with threshold or subthreshold ADHD symptoms, more than previous studies using healthy controls as a comparison group. Third, we have not controlled for family clustering, which may affect our results to some extent. Fourth, even though Tanner staging is a better indicator than age for determination of developmental stage, the fact that it was self-reported means that it might be not as accurate as direct medical observation. Finally, small sample sizes could have limited our ability to detect significant differences, particularly in the developmental profiles.

In spite of these limitations, our approach enabled us to overcome some of the caveats of previous studies. Since manifestations of psychopathology in young people are more likely non-specific [6, 30, 32] and both diagnosable disorders and subthreshold features may have a negative impact in adulthood [37], we explored both threshold and subthreshold diagnoses from a developmental perspective. We also presented an integrated dimensional model that accounts for the classic features associated with BD (depression, mania and psychosis) [57, 65, 66], early and current psychosocial functioning and adjustment, as well as a dimensional measure of continuity such as the SDQ, taking into account parental and offspring reports as well

as clinical evaluations performed by experienced child and adolescent psychiatrist and psychologists.

In conclusion, our results highlight the differences in clinical manifestations in HR-offspring according to developmental stage. While pre-pubertal HR-offspring have a high frequency of non-affective externalizing psychopathology, represented mainly by behavioral disturbances and lack of positive social skills, the post-pubertal HR-offspring present more specific affective symptoms, which are mainly depressive but also manic, together with subsyndromal psychotic and negative features potentially leading to functional impairment. The description of early subsyndromal psychopathology sensitive to developmental status in genetically at-risk youth may help design prevention and early intervention programs for high-risk populations that can also take into account wider contextual difficulties.

Acknowledgements/Funding sources This work was supported by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, Instituto de Salud Carlos III (PI070066; PI07/0853; PI1100683, PI11/02283) and co-financed by the *European Regional Development Funds* from the European Commission, "A way of making Europe," CIBERSAM and Fundació La Marató de TV3 (091630, 091631).

Compliance with ethical standards

Conflict of interest/disclosures María Goretti Morón-Nozalea received a grant awarded from Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (ISCIII) and honoraria from Janssen Cilag and Shire. Covadonga M. Díaz-Caneja obtained grants awarded from ISCIII, and Fundación Alicia Koplowitz (FAK). Elisa Rodríguez-Toscano received grant awarded from ISCIII. Celso Arango obtained consultancy/honoraria/grants from Abbot, AMGEN, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Caja Navarra, CIBERSAM, FAK, Forum, ISCIII, Janssen Cilag, Lundbeck, Merck, Ministerio de Ciencia e Innovación, Ministerio de Sanidad, Ministerio de Economía y Competitividad, Mutua Madrileña, Otsuka, Pfizer, Roche, Servier, Shire, Schering Plough and Takeda. Vanessa Sánchez-Gistau received honoraria from Otsuka. Inmaculada Baeza: honoraria from Otsuka and Janssen, and grants from FAK and ISCIII. Gisella Sugranyes obtained honoraria from Adamed. Carmen Moreno received consultancy/honoraria from Janssen, Servier and Lundbeck and grants or research support from the European Union Funds, CIBERSAM, ISCIII and FAK. Dolores Moreno obtained consultancy/honoraria from Janssen Cilag, Shire and Rovi. The rest of authors declare no conflicts of interest.

References

- Singh MK (2015) Is there validity to the bipolar prodrome? *J Clin Psychiatry* 76:e655–e656
- Correll CU, Hauser M, Penzner JB et al (2014) Type and duration of subsyndromal symptoms in youth with bipolar I disorder prior to their first manic episode. *Bipolar Disord* 16:478–492
- Faedda GL, Serra G, Marangoni C et al (2014) Clinical risk factors for bipolar disorders: a systematic review of prospective studies. *J Affect Disord* 168:314–321
- Axelson D, Goldstein B, Goldstein T et al (2015) Diagnostic precursors to bipolar disorder in offspring of parents with bipolar disorder: a longitudinal study. *Am J Psychiatry* 172:638–646
- Hafeman DM, Merranko J, Axelson D et al (2016) Toward the definition of a bipolar prodrome: dimensional predictors of bipolar spectrum disorders in at-risk youths. *Am J Psychiatry* 173:695–704
- Duffy A, Horrocks J, Doucette S et al (2014) The developmental trajectory of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 204:122–128
- Kapczinski F, Magalhães PVS, Balanzá-Martinez V et al (2014) Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta Psychiatr Scand* 130:354–363
- Duffy A, Alda M, Hajek T et al (2010) Early stages in the development of bipolar disorder. *J Affect Disord* 121:127–135
- Fusar-Poli P, Yung AR, McGorry P, van Os J (2014) Lessons learned from the psychosis high-risk state: towards a general staging model of prodromal intervention. *Psychol Med* 44:17–24
- McGorry PD, Hickie IB, Yung AR et al (2006) Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry* 40:616–622
- Duffy A (2014) Toward a comprehensive clinical staging model for bipolar disorder: integrating the evidence. *Can J Psychiatry* 59:659–666
- Duffy A, Jones S, Goodday S, Bental R (2015) Candidate risks indicators for bipolar disorder: early intervention opportunities in high-risk youth. *Int J Neuropsychopharmacol* 19:1
- Duffy A (2012) The nature of the association between childhood ADHD and the development of bipolar disorder: a review of prospective high-risk studies. *Am J Psychiatry* 169:1247–1255
- Keown-Stoneman CD, Horrocks J, Darlington GA et al (2015) Multi-state models for investigating possible stages leading to bipolar disorder. *Int J Bipolar Disord* 3:5
- Gottesman II, Laursen TM, Bertelsen A, Mortensen PB (2010) Severe mental disorders in offspring with 2 psychiatrically ill parents. *Arch Gen Psychiatry* 67:252–257
- Lapalme M, Hodgins S, LaRoche C (1997) Children of parents with bipolar disorder: a metaanalysis of risk for mental disorders. *Can J Psychiatry* 42:623–631
- DelBello MP, Geller B (2001) Review of studies of child and adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord* 3:325–334
- Henin A, Biederman J, Mick E et al (2005) Psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder: a controlled study. *Biol Psychiatry* 58:554–561
- Chang KD, Steiner H, Ketter TA (2000) Psychiatric phenomenology of child and adolescent bipolar offspring. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:453–460
- Nurnberger JI Jr, McInnis M, Reich W et al (2011) A high-risk study of bipolar disorder. Childhood clinical phenotypes as precursors of major mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 68:1012–1020
- Birmaher B, Axelson D, Monk K et al (2009) Lifetime psychiatric disorders in school-aged offspring of parents with bipolar disorder: the Pittsburgh Bipolar Offspring study. *Arch Gen Psychiatry* 66:287–296
- Birmaher B, Axelson D, Goldstein B et al (2010) Psychiatric disorders in preschool offspring of parents with bipolar disorder: the Pittsburgh Bipolar Offspring Study (BIOS). *Am J Psychiatry* 167:321–330
- Kim J-W, Yu H, Ryan ND et al (2015) Longitudinal trajectories of ADHD symptomatology in offspring of parents with bipolar disorder and community controls. *J Clin Psychiatry* 76:599–606

24. Maoz H, Goldstein T, Axelson DA et al (2014) Dimensional psychopathology in preschool offspring of parents with bipolar disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 55:144–153
25. Diler RS, Birmaher B, Axelson D et al (2011) Dimensional psychopathology in offspring of parents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 13:670–678
26. Giles LL, DelBello MP, Stanford KE, Strakowski SM (2007) Child behavior checklist profiles of children and adolescents with and at high risk for developing bipolar disorder. *Child Psychiatry Hum Dev* 38:47–55
27. Dienes KA, Chang KD, Blasey CM et al (2002) Characterization of children of bipolar parents by parent report CBCL. *J Psychiatr Res* 36:337–345
28. Egeland JA, Endicott J, Hostetter AM et al (2012) A 16-year prospective study of prodromal features prior to BPI onset in well Amish children. *J Affect Disord* 142:186–192
29. Axelson DA, Birmaher B, Strober MA et al (2011) Course of subthreshold bipolar disorder in youth: diagnostic progression from bipolar disorder not otherwise specified. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50(1001–16):e3
30. Rutter M (2003) Categories, dimensions, and the mental health of children and adolescents. *Ann NY Acad Sci* 1008:11–21
31. Hudziak JJ, Achenbach TM, Althoff RR, Pine DS (2007) A dimensional approach to developmental psychopathology. *Int J Methods Psychiatr Res* 16(Suppl 1):S16–S23
32. van Os J (2013) The dynamics of subthreshold psychopathology: implications for diagnosis and treatment. *Am J Psychiatry* 170:695–698
33. Benarous X, Consoli A, Milhiet V, Cohen D (2015) Early interventions for youths at high risk for bipolar disorder: a developmental approach. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 25:217–233
34. Sanchez-Gistau V, Romero S, Moreno D et al (2015) Psychiatric disorders in child and adolescent offspring of patients with schizophrenia and bipolar disorder: a controlled study. *Schizophr Res* 168:197–203
35. Kaufman J, Birmaher B, Brent D et al (1997) 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* 36:980–988
36. Ulloa RE, Ortiz S, Higuera F et al (2006) Interrater reliability of the Spanish version of schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL). *Actas Esp Psiquiatr* 34:36–40
37. Copeland WE, Wolke D, Shanahan L, Costello EJ (2015) Adult functional outcomes of common childhood psychiatric problems: a prospective, longitudinal study. *JAMA Psychiatry* 27710:892–899
38. Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:56–62
39. Youngstrom EA, Danielson CK, Findling RL et al (2002) Factor structure of the Young Mania Rating Scale for use with youths ages 5 to 17 years. *J Clin Child Adolesc Psychol* 31:567–572
40. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA (1978) A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 133:429–435
41. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL et al (2003) Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull* 29:703–715
42. Lemos S, Vallina O, Fernandez P et al (2006) Predictive validity of the Scale of Prodromal Symptoms (SOPS). *Actas Esp Psiquiatr* 34:216–223
43. Goodman R, Meltzer H, Bailey V (1998) The Strengths and Difficulties Questionnaire: a pilot study on the validity of the self-report version. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 7:125–130
44. Pavuluri MN, Henry DB, Devineni B et al (2006) Child mania rating scale: development, reliability, and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45:550–560
45. Shaffer D, Gould MS, Brasic J et al (1983) A children's global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry* 40:1228–1231
46. Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ (1982) Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 8:470–484
47. Tanner JM (1986) 1 Normal growth and techniques of growth assessment. *Clin Endocrinol Metab* 15:411–451
48. Tanner JM (1962) Growth at adolescence. 2nd edn. Thomas: Springfield, III
49. Hollingshead AB, Redlich FC (1958) Social class and mental illness: a community study. Wiley, New York
50. Quade D (2012) Rank analysis of covariance. *J Am Stat Assoc* 62:1187
51. Correll CU, Manu P, Olshansky V et al (2009) Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 302:1765–1773
52. Mesman E, Nolen WA, Reichart CG et al (2013) The Dutch bipolar offspring study: 12-year follow-up. *Am J Psychiatry* 170:542–549
53. Duffy A, Horrocks J, Doucette S et al (2013) Childhood anxiety: an early predictor of mood disorders in offspring of bipolar parents. *J Affect Disord* 150:363–369
54. Insel TR (2010) Rethinking schizophrenia. *Nature* 468:187–193
55. Alda M (2004) The phenotypic spectra of bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 14(Suppl 2):S94–S99
56. Zalsman G, Oquendo MA, Greenhill L et al (2006) Neurobiology of depression in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 15:843–868
57. Fergus EL, Miller RB, Luckenbaugh DA et al (2003) Is there progression from irritability/dyscontrol to major depressive and manic symptoms? A retrospective community survey of parents of bipolar children. *J Affect Disord* 77:71–78
58. Pan PM, Salum GA, Gadelha A et al (2014) Manic symptoms in youth: dimensions, latent classes, and associations with parental psychopathology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 53(625–634):e2
59. Rutter M, Kim-Cohen J, Maughan B (2006) Continuities and discontinuities in psychopathology between childhood and adult life. *J Child Psychol Psychiatry* 47:276–295
60. Moffitt TE, Caspi A, Rutter M (2005) Strategy for investigating interactions between measured genes and measured environments. *Arch Gen Psychiatry* 62:473–481
61. Rutter ML (1999) Psychosocial adversity and child psychopathology. *Br J Psychiatry* 174:480–493
62. Rice F, Sellers R, Hammerton G et al (2016) Antecedents of new-onset major depressive disorder in children and adolescents at high familial risk. *JAMA Psychiatry* 74:153–160
63. Duffy A, Jones S, Goodday S, Bentall R (2015) Candidate risks indicators for bipolar disorder: early intervention opportunities in high-risk youth. *Int J Neuropsychopharmacol* 19:pyv071
64. Doucette S, Levy A, Flowerdew G et al (2016) Early parent-child relationships and risk of mood disorder in a Canadian sample of offspring of a parent with bipolar disorder: findings from a 16-year prospective cohort study. *Early Interv Psychiatry* 10:381–389
65. Wright AG, Krueger RF, Hobbs MJ et al (2013) The structure of psychopathology: toward an expanded quantitative empirical model. *J Abnorm Psychol* 122:281–294
66. Howes OD, Lim S, Theologos G et al (2011) A comprehensive review and model of putative prodromal features of bipolar affective disorder. *Psychol Med* 41:1567–1577

