

Álvaro Frías^{1,2}
Carol Palma^{1,2}
Núria Farriols^{1,2}
Ana Salvador²

Caracterización de los descendientes de padres con trastorno bipolar: Una revisión de la literatura

¹ FPCEE Blanquerna, University of Ramon-Llull, Barcelona, Spain

² Adult Outpatient Mental Health Center, Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, Spain

Los descendientes de padres con trastorno bipolar (O-BP *offspring of parents with bipolar disorder*) son una cohorte de alto riesgo para la enfermedad mental en general y el trastorno bipolar en particular. Esta revisión tiene como objetivo delimitar las principales características clínicas de los O-BP, incluyendo su psicopatología, funcionamiento interpersonal, características temperamentales y de personalidad, los déficits neurocognitivos y las disfunciones neurobiológicas. La evidencia indica que varios síntomas/trastornos internalizantes y externalizantes son más frecuentes en O-BP que en hijos de padres sanos (O-HC *offspring of healthy control parents*). Por otra parte, los O-BP exhiben peor funcionamiento interpersonal que los O-HC. Por otra parte, los O-BP también presentan mayor nivel de actividad, emotividad y desinhibición conductual en comparación con los O-HC. Además, los O-BP muestra mayores déficits de memoria, flexibilidad cognitiva y cognición social en comparación con los O-HC. Por último, los O-BP exhiben una modulación disfuncional de áreas córtico-subcorticales, anomalías de la sustancia blanca y niveles de cortisol basal más elevados en comparación con los O-HC. En general, estos resultados son discutidos en relación a los factores de riesgo, curso natural y potenciales endofenotipos para los trastornos del estado de ánimo en general y el trastorno bipolar específicamente.

Palabras clave: Descendencia, Trastorno bipolar, Sintomatología, Neurocognición, Neuroanatomía

Actas Esp Psiquiatr 2015;44(6):221-34

Characterizing offspring of bipolar parents: a review of the literature

Offspring of parents with bipolar disorder (O-BP) is a high-risk cohort for mental illness in general and bipolar disorder (BD) specifically. This review aims to delineate the main clinical features of O-BP, including the psychopathology, interpersonal functioning, temperamental and personality features, neurocognitive deficits and neurobiological dysfunctions. Evidence indicates that several internalizing and externalizing symptoms/disorders are more prevalent in O-BP than in offspring of healthy control parents (O-HC). Furthermore, O-BP exhibits poorer interpersonal functioning than O-HC. Moreover, O-BP also endorses higher activity level, emotionality and behavioral disinhibition compared to O-HC. Besides, O-BP displays greater deficits on memory, cognitive flexibility and social cognition compared to O-HC. Finally, O-BP exhibits dysfunctional modulation in cortico-subcortical areas, more white matter abnormalities and higher cortisol basal levels compared to O-HC. Overall, these findings are discussed regarding the natural course and potential risk factors or endophenotypes for major mood disorders in general and BD specifically.

Keywords: Offspring, Bipolar disorder, Symptomatology, Neurocognition, Neuroanatomy

Correspondencia:
Álvaro Frías
Consorci Sanitari del Maresme
Ctra. Cirera, s/n,
08304 Mataró, España
Correo electrónico: afrias@csgm.cat

INTRODUCCIÓN

Los descendientes de padres con trastorno bipolar (O-BP *offspring of parents with bipolar disorder*) son una cohorte de alto riesgo para la enfermedad mental en general y el trastorno bipolar (BD) en particular¹. Dentro de esta muestra, las tasas de prevalencia de BD desde la niñez a la adolescencia oscilan entre el 8,5% y el 16%, con una odds ratio (OR) de hasta 16.0 en comparación con los hijos de padres sanos (O-CP *offspring of healthy control parents*)²⁻⁵.

En general, el mayor riesgo de aparición temprana de BD entre los O-BP ha sugerido que el subconjunto de O-BP sanos podría ser una muestra adecuada para abordar algunas cuestiones intrigantes y no resueltas en BD, a saber: síntomas prodrómicos, factores de riesgo psicosociales y psicopatológicos, así como endofenotipos potenciales⁶. Por otra parte, mediante la aclaración de estas preocupaciones, los clínicos serían capaces de ofrecer intervenciones tempranas dirigidas a retrasar o prevenir la aparición del BD, así como mejorar su curso a largo plazo^{7,8}.

Por lo tanto, a pesar de ser una muestra que se ha descuidado durante el siglo pasado^{9,10}, una creciente literatura ha surgido durante los últimos 8 años arrojando algo de luz sobre ello. Partiendo del hecho de que las revisiones sistemáticas previas han incluido resultados de períodos limitados de tiempo^{11,12}, consideramos la necesidad de integrar los nuevos hallazgos en una revisión actualizada de la literatura sobre este tema.

OBJETIVOS

Nuestro principal objetivo fue definir exhaustivamente a los O-BP en relación a su (i) psicopatología, (ii) funcionamiento interpersonal, (iii) características temperamentales y de personalidad, (iv) funciones neurocognitivas y (v) perfil neurobiológico.

MÉTODO

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de PsycINFO y PubMed entre 1990 y junio de 2014. Los términos empleados incluyeron palabras indexadas (MeSH) y texto libre: [(descendiente O familiares O alto riesgo O hijo) Y (juvenil O pediátrica O niño o adolescente) Y (trastorno bipolar)].

Criterios de selección

Los criterios de inclusión incluyeron los jóvenes que eran hijos de al menos un padre diagnosticado con trastorno

bipolar (TB) tipo I o II de acuerdo con los criterios del DSM-IV-TR (APA, 2000). Se excluyeron los estudios de tratamiento en O-BP, ya que iban más allá del alcance de esta revisión sistemática. Al final, 112 manuscritos cumplieron los criterios de inclusión. Seis de ellos eran revisiones parciales y otros 3 eran revisiones completas. Los textos restantes eran artículos originales. Debemos subrayar que los O-BP de estos estudios fueron generalmente sujetos de entre 2-20 años de edad, aunque 5 estudios reclutaron jóvenes adultos también (hasta 30 años).

Extracción de datos

Se registraron las siguientes variables para todos los manuscritos: i) tipo de metodología (estudio transversal vs prospectivo); ii) instrumentos de evaluación utilizados (entrevista diagnóstica, pruebas psicométricas/neuropsicológicas, registros médicos); iii) grupos comparativos utilizados (hijos de padres sanos, O-HC; descendientes de padres con esquizofrenia, O-SZP; descendientes de padres con depresión unipolar, O-DP; jóvenes con trastorno bipolar pediátrico, PBD); y iv) medidas de resultado (psicopatología, funcionalidad interpersonal, temperamento y personalidad, neuropsicología y neurobiología).

RESULTADOS

Psicopatología de los descendientes de padres con trastorno bipolar

El primer objetivo de esta revisión sistemática fue determinar qué síntomas y trastornos mentales se evidencian en O-BP. Los principales hallazgos psicopatológicos relacionados con estos temas se organizaron tanto a nivel dimensional como categorial (ver Tablas 1 y 2).

Psicopatología dimensional

Sintomatología psicofisiológica

En cuanto a los trastornos del sueño y quejas somáticas, un estudio transversal que comprendía niños en edad preescolar encontró una mayor severidad de estos síntomas entre los hijos de O-BP en comparación con los hijos de O-HC a través del *Child Behavior Checklist* (CBCL) y del inventario de la Primera Infancia (ECI-4)¹³. Del mismo modo, tres estudios prospectivos llevados a cabo dentro de la misma cohorte (niños Amish) durante 7, 10 y 16 años mostraron que los O-BP que desarrollaban BD habían mostrado más alteraciones del sueño y quejas somáticas de la niñez a la adolescen-

Tabla 1		Hallazgos sobre psicopatología dimensional en descendientes de padres con trastorno bipolar (O-BP)	
Psicopatología	Autores	Tipo de estudio	Hallazgos
Alteraciones del sueño	Egeland et al., 2003	Prospectivo (7 años)	Mayor en O-BP que en O-HC
	Shaw et al., 2005	Prospectivo (10 años)	Mayor en O-BP que en O-HC
	Egeland et al., 2013	Prospectivo (16 años)	Mayor riesgo de BD en O-BP
	Maoz et al., 2014	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC
Quejas somáticas	Egeland et al., 2003	Prospectivo (7 años)	Mayor en O-BP que en O-HC
	Shaw et al., 2005	Prospectivo (10 años)	Mayor en O-BP que en O-HC
	Egeland et al., 2013	Prospectivo (16 años)	Mayor riesgo de BD en O-BP
	Maoz et al., 2014	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC
Inestabilidad emocional	Egeland et al., 2003	Prospectivo (7 años)	Mayor en O-BP que en O-HC
	Findling et al., 2005	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC
	Shaw et al., 2005	Prospectivo (10 años)	Mayor en O-BP que en O-HC
	Diler et al., 2011	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC
	Birmaher et al., 2013	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC
	Maoz et al., 2014	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC
Síntomas ansioso/ depresivos	Dienes et al., 2002	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC
	Egeland et al., 2003	Prospectivo (7 años)	Mayor en O-BP que en O-HC
	Shaw et al., 2005	Prospectivo (10 años)	Mayor en O-BP que en O-HC
	Giles et al., 2007	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC
	Petresco et al., 2009	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC
	Simeonova et al., 2009	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC
	Diler et al., 2011	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC
	Egeland et al., 2012	Prospectivo (16 años)	Mayor riesgo de BD en O-BP
	Birmaher et al., 2013	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC
Irritabilidad	Dienes et al., 2002	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC
	Findling et al., 2005	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC
	Farchione et al., 2007	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC
	Giles et al., 2007	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC
	Diler et al., 2011	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC
	Birmaher et al., 2013	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC
	Maoz et al., 2014	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC
	Distractibilidad	Egeland et al., 2003	Prospectivo (7 años)
Shaw et al., 2005		Prospectivo (10 años)	Mayor en O-BP que en O-HC
Giles et al., 2007		Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC. Similar entre O-BP y O-DP
Trastorno del pensamiento	Petresco et al., 2009	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC. Similar entre O-BP y O-DP
	Klimes et al., 2012	Prospectivo (15 años)	Mayor riesgo de trastornos mentales no específicos en O-BP
	Narayan et al., 2012	Revisión	Mayor en O-BP que en O-HC

BD, trastorno bipolar; O-HC, descendientes de padres sanos; O-DP, descendientes de padres con depresión unipolar

cia en comparación con los O-HC¹⁴⁻¹⁶. Cabe señalar que los síntomas psicofisiológicos identificados en estos estudios se evidenciaron en su mayoría en la infancia en lugar de en la adolescencia.

Psicopatología del estado de ánimo

En cuanto a labilidad emocional, varios estudios transversales que comprendían niños o adolescentes obtuvieron

Tabla 2		Hallazgos en psicopatología categorial en descendientes de padres con trastorno bipolar (O-BP)	
Trastorno mental	Autores	Tipo de estudio	Hallazgos
MMD	Lapalme et al., 1997	Revisión	Mayor en O-BP que en O-HC
	Duffy et al., 2007	Prospectivo (4 años)	Mayor riesgo de BD en O-BP con MDE previo
Trastornos de ansiedad	Akdemir et al., 2008	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC
	Birmaher et al., 2009	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC
	Duffy et al., 2009	Prospectivo (15 años) sin grupo control	Mayor riesgo de BD en O-BP con MDE previo
	Duffy et al., 2010	Prospectivo (15 años)	Mayor riesgo de BD en O-BP con MDE previo
	Duffy et al., 2012	Prospectivo (4 años) sin grupo control	Mayor riesgo de abuso sustancias en O-BP con MDD previo
	Vandeleur et al., 2012	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC y O-DP
	García et al., 2013	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC
	Mesman et al., 2013	Prospectivo (12 años) sin grupo control	Mayor riesgo de BD en O-BP con MDE previo
	Sparks et al., 2014	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC
	Henin et al., 2005	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC
	Hirshfeld et al., 2006	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC y O-DP
	Duffy et al., 2007	Prospectivo (4 años)	Mayor riesgo de BD en O-BP con trastorno de ansiedad previo
	Birmaher et al., 2009	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC
	Duffy et al., 2010	Prospectivo (15 años)	Mayor riesgo de MDD en O-BP con trastorno de ansiedad previo
	Vandeleur et al., 2012	Transversal	Mayor en O-BP y O-DP que en O-HC. No diferencias entre los dos primeros
Duffy et al., 2013	Prospectivo (15 años)	Mayor riesgo de MDD en O-BP con trastorno de ansiedad previo	
García et al., 2013	Transversal	Mayor en O-BP que en O-HC	
TDAH y trastornos de conducta	Henin et al., 2005	Transversal	Mayor trastorno de conducta en O-BP que en O-HC
	Hirshfeld et al., 2006	Transversal	Mayor trastorno de conducta/TDAH en O-BP que en O-HC y O-DP
	Duffy et al., 2007	Prospectivo (4 años)	Mayor riesgo de BD en O-BP con TDAH previo
	Akdemir et al., 2008	Transversal	Mayor trastorno de conducta en O-BP que en O-HC
	Birmaher et al., 2010	Transversal	Mayor TDAH en O-BP que en O-HC
	Duffy et al., 2012	Revisión (estudios prospectivos)	No claro riesgo de BD en O-BP con TDAH previo
	García et al., 2013	Transversal	Mayor ADHD en O-BP que en O-HC

TDAH, trastorno déficit atención e hiperactividad; BD, trastorno bipolar; MMD, major mood disorder; MDE, major depressive episode; O-HC, descendientes de padres sanos; O-DP, descendientes de padres con depresión unipolar

mayor labilidad emocional en los O-BP en comparación con los O-HC a través de la *Children's Affective Lability Scale* (CALs)¹⁷ y el *CBCL-Dysregulation Profile* de la escala CBCL (CBCL-DP)^{13,18,19}. Así mismo, dos estudios prospectivos llevados a cabo durante 7 y 10 años en los niños Amish mencionados anteriormente encontraron mayor labilidad emocional en O-BP que en O-HC en la etapa prepuberal^{15,16}.

Por otra parte, varios estudios transversales encontraron mayor ánimo deprimido y síntomas de ansiedad entre los O-BP en comparación con los O-HC, utilizando para ello las escalas CBCL y el *Youth Self-Report* (YSR)^{17,18,20-23}. Estos resultados se repitieron en los estudios prospectivos realizados con los menores Amish a lo largo de 7, 10 y 16 años de seguimiento. En estos últimos estudios se evidenció que

los O-BP que finalmente desarrollaban BD había exhibido mayor ansiedad y estados de ánimo depresivos de la niñez a la adolescencia en comparación con los O-HC¹⁴⁻¹⁶.

Por último, la mayoría de los estudios transversales también han encontrado mayores síntomas de irritabilidad (incluyendo agresividad) en los O-BP en comparación con O-HC utilizando varias pruebas psicométricas, a saber: el CBCL y el *Teachers' Report Forms* (TRF)^{13,18-21}, el CALS¹⁷ y el *Children's Hostility Inventory* (CHI)²⁴.

Psicopatología cognitiva

En cuanto a los problemas de atención, los estudios transversales y prospectivos han encontrado más distractibilidad entre los O-BP en comparación con los O-HC^{15,16,21,25}. Pese a ello, las muestras de los estudios prospectivos eran demasiado jóvenes para predecir la posible conversión a BD^{15,16}. Estos resultados se obtuvieron utilizando instrumentos psicométricos como el CBCL en lugar de pruebas neuropsicológicas.

En cuanto a los trastornos del pensamiento hallados a través de pruebas psicométricas (p.ej., CBCL), los estudios generalmente incluyen un tercer grupo de menores de padres depresivos (O-DP) con el fin de determinar si estos déficits están específicamente relacionadas con los O-BP. Siguiendo esta metodología, las investigaciones transversales han mostrado mayores trastornos del pensamiento entre los O-BP y O-DP que entre los O-HC^{22,26}, pero sin diferencias consistentes entre los dos primeros grupos. Del mismo modo, un estudio prospectivo de más de 15 años indicó que estos trastornos del pensamiento entre los O-BP aumentaban el riesgo de trastornos mentales en general en la edad adulta, más que el riesgo de BD en particular²⁷.

Psicopatología categorial

Trastornos del estado de ánimo (MMD)

En general, varios estudios transversales han señalado un mayor porcentaje de *Major mood disorders* MMD (incluyendo BD) entre los O-BP en comparación con los O-HC²⁸⁻³² y los O-DP³² según la *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children* (K-SADS). Para los primeros, el rango de MMD variaba entre un 10% y un 34.5%, siendo en promedio 4 veces mayor que lo evidenciado en O-HC³³. Del mismo modo, los estudios prospectivos de hasta 12-15 años de seguimiento han encontrado elevadas tasas de MMD entre los O-BP (hasta 54%)^{25,34-36}, aunque no siempre fueron incluidos en estos estudios grupos comparativos^{34,35}. Adicionalmente, la presencia de MMD entre los

O-BP aumentaba el riesgo de desarrollar posteriormente trastornos por uso de sustancias (OR=2.4)^{36,37}. Del mismo modo, los estudios prospectivos han demostrado que la mayoría de los O-BP, que cumplieron criterios BD previamente, habían sido diagnosticados con trastorno depresivo mayor (TDM)^{25,34-36}.

Trastornos de ansiedad

En cuanto a los trastornos de ansiedad, las investigaciones transversales ha hallado un porcentaje más alto de trastorno de ansiedad entre los O-BP que entre los O-HC^{29,30,32,38,39}. Para el primer grupo, las tasas oscilaban entre el 14% y el 42.5% . En comparación a los O-HC, esta prevalencia presentaba una OR=2.3²⁹. Por el contrario, los datos comparativos de estudios que incluyeron un tercer grupo de O-DP revelaron ausencia de diferencias entre los dos grupos clínicos^{32,39}. Respecto a los estudios prospectivos, varias investigaciones de hasta 15 años de seguimiento han demostrado mayores tasas de trastornos de ansiedad entre los O-BP en comparación con los O-HC^{25,36,40}. En algunas investigaciones, prediciendo mayor riesgo de MMD^{36,40}. En otras, más probabilidad de BD específicamente²⁵.

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastornos de conducta

Con respecto al TDAH, los estudios transversales han encontrado tasas más altas de este trastorno mental entre los O-BP en comparación con los O-HC^{30,39} y O-DP³⁹. Estos hallazgos fueron replicados incluso en muestras de niños en edad preescolar⁴¹. Por el contrario, los estudios prospectivos arrojaron resultados inconsistentes sobre si el TDAH podría ser un factor de riesgo para BD entre los O-BP^{25,42}.

Respecto a los trastornos de conducta, varios estudios transversales han encontrado tasas más altas de este trastorno mental entre los O-BP en comparación con los O-HC^{28,38,39}.

Funcionalidad interpersonal de los descendientes de padres con trastorno bipolar

El segundo objetivo de esta revisión sistemática fue describir el funcionamiento interpersonal de los O-BP, principalmente en el entorno familiar. Con respecto a este tema, la mayoría de los estudios transversales realizados durante los últimos años han evidenciado un menor funcionamiento interpersonal entre los O-BP en comparación con los O-HC, utilizando principalmente para su evaluación la *Adolescent Longitudinal Interval Follow-Up Evaluation* (A-LIFE)^{43,44}. Sin embargo, estos resultados han sido más consistentes en muestras de niños que de adolescentes^{45,46}.

Varias variables mediadoras se han postulado en relación a este resultado principal. Sobre ello, un único estudio prospectivo⁴⁷ y muchos otros estudios transversales^{43,48-54} han obtenido que los rasgos personalidad paternos (alto neuroticismo superior y baja afabilidad) como los problemas de los menores podrían ser responsables de una inadecuada entorno familiar (baja cohesión) y de un estilo de crianza disfuncional (rechazo), que a la larga conducirían a una menor funcionamiento interpersonal entre los O-BP.

En última instancia, los estudios transversales y prospectivos han puesto de manifiesto un mayor riesgo de MMD (incluyendo BD) entre los menores que han sufrido estrés psicosocial, independientemente de su estado de riesgo (O-BP vs O-HC). Esta relación es más fuerte entre los jóvenes con más síntomas depresivos o ansiosos previos^{55,56}.

Características temperamentales y de personalidad en descendientes de padres con trastorno bipolar

Los temperamentos afectivos tales como hipertimia o ciclotimia se han asociado con el trastorno bipolar⁵⁷. Por lo tanto, una gran cantidad de investigación se ha centrado en los O-BP con el fin de determinar si algunos temperamentos afectivos pudieran ser potenciales precursores de BD. En cuanto a las variables temperamentales, los estudios transversales han encontrado mayor "emocionalidad"⁵⁸, "nivel de actividad"⁵⁹ y "desinhibición conductual"⁶⁰ entre los O-BP en comparación con los O-HC. Además, un estudio prospectivo mostró un mayor riesgo de desarrollar MMD (incluyendo BD) entre los O-BP que evidenciaban mayor emotividad⁽⁶¹⁾. Por el contrario, no se obtuvieron diferencias inter-grupales en "búsqueda de sensaciones"⁶², "sensibilidad a la recompensa y el castigo"⁶² y "temperamento hipomaniaco"⁶³.

En cuanto a las variables de personalidad, las investigaciones transversales no han mostrado diferencias significativas entre O-BP y O-HC en varias variables, a saber, "estilo atribucional"⁶³, "neuroticismo"⁶⁴, "estilo de afrontamiento"^{62,65} y "autoestima"^{62,65}.

Perfil neurocognitivo en descendientes de padres con trastorno bipolar

Atención sostenida

En cuanto a la atención sostenida, los estudios han arrojado resultados inconsistentes utilizando el *Continuous Performance Test* (CPT) (ver Tabla 3). Por una parte, varios estudios mostraron menor atención sostenida entre los O-BP en comparación con los O-HC^{66,67}. Por otro lado, otras in-

vestigaciones no encontraron diferencias significativas entre los O-BP y los O-HC⁶⁸⁻⁷⁰. Además, los estudios que incluían un tercer grupo de descendientes de un padre con esquizofrenia (O-SZP) no mostraron diferencias consistentes entre los dos grupos clínicos padres^{67,69}.

Memoria verbal y viso-espacial

Con respecto a la memoria verbal y viso-espacial, los estudios encontraron mayor déficit en los O-BP y los O-SZP en comparación con los O-HC a través del *California Verbal Memory Test* (CVMT) y el *Rey complex figure test*⁷¹.

Funciones ejecutivas

En cuanto a las funciones ejecutivas, los resultados relativos a la memoria de trabajo (WM *working memory*) fueron inconsistentes. Por un lado, dos investigaciones encontraron mayores déficit entre los O-BP en comparación con los O-HC a través del *Attention Network Test-Short version* (ANT-S)⁷² y el test de Stroop⁷⁰. Por otro lado, otros estudios no encontraron diferencias significativas entre O-BP y O-HC en esta variable neurocognitiva utilizando también el test de Stroop⁶⁸, una prueba de memoria espacial demorada⁶⁷, la tarea *WM N-back*⁷³ y la subprueba de retención de dígitos⁶⁹. Además, los estudios que incluyeron un tercer grupo de O-DP/O-SZP no mostraron diferencias concluyente entre los grupos clínicos^{67,69,72}.

Con respecto a la flexibilidad cognitiva, los estudios encontraron mayores deficiencias entre los O-BP en comparación con los O-HC y los O-SZP utilizando para ello la *Eriksen Flanker task*⁷⁴ y el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST)^{68,69}.

Por último, algunas investigaciones se han centrado en la inhibición de respuesta. En general, los resultados han sido poco consistentes. Algunos estudios encontraron un peor rendimiento en O-BP que en O-HC mediante el CPT^{66,67} y la *stop signal task*⁷⁰. Por el contrario, otros estudios no han evidenciado diferencias entre O-BP y O-HC utilizando las mismas pruebas neuropsicológicas^{68,69,75}. Además, los estudios que incluyeron un tercer grupo de O-SZP no encontraron diferencias concluyentes entre ambos grupos clínicos^{67,69}.

Cognición social

En cuanto a la cognición social, los estudios encontraron un mayor deterioro en O-BP que en O-HC⁷⁶. Este hallazgo se obtuvo utilizando la *Social Responsiveness Scale*⁷⁷, la *Emotional Expression Multimorph Task*⁷⁸ y la *Diagnostic Analysis of Nonverbal Accuracy* (DANVA) scale⁷⁹. Adicionalmente, los estudios que incluían un tercer grupo de menores

Tabla 3		Hallazgos neuropsicológicos en descendientes de padres con trastorno bipolar (O-BP)	
Dominio	Autores	Prueba neuropsicológica	Hallazgo
Atención sostenida	Klimes-Dougan et al., 2006	CPT	Menor en O-BP que en O-HC
	Brotman et al., 2009	CPT	Menor en O-BP y PBD que en O-HC
	Maziade et al., 2009	CPT	No diferencias entre O-BP y O-HC/O-SzP
	Singh et al., 2009	CPT	No diferencias entre O-BP y O-HC
	Diwadkar et al., 2011	CPT	Menor en O-BP que en O-HC y O-SzP
	Karakurt et al., 2013	CPT	Menor en PBD que en O-HC/O-BP. No diferencias entre los dos últimos
	Memoria verbal y visual-espacial	Klimes-Dougan et al., 2006	Figura compleja de Rey
Maziade et al., 2009		CVLT Figura compleja de Rey	Menor en O-BP y O-SzP que en O-HC. No diferencias entre los dos primeros
Maziade et al., 2011		CVLT Figura compleja de Rey	No diferencias entre O-HC, O-SzP y O-HC
Memoria de trabajo	Maziade et al., 2009	Digit span subtest	No diferencias entre O-HC, O-SzP y O-HC
	Singh et al., 2009	Test de Stroop	Menor en O-BP que en O-HC
	Diwadkar et al., 2011	Delayed spatial memory test	No diferencias entre O-BP y O-HC. O-SzP peor que ambos
	Thermenos et al., 2011	N-back WM task	No diferencias entre O-BP y O-HC
	Belleau et al., 2013	ANT-S	No diferencias entre O-BP, O-DP y O-HC
	Karakurt et al., 2013	Test de Stroop	No diferencias entre O-BP y O-HC. PBD peor que los dos primeros
Flexibilidad cognitiva	Klimes-Dougan et al., 2006	WCST	Peor en O-BP que en O-HC
	Maziade et al., 2009	WCST	Peor en O-BP que en O-HC y O-SzP
	Karakurt et al., 2013	WCST	No diferencias entre O-BP y O-HC. PBD peor que los dos primeros
	Patino et al., 2013	Eriksen flanker task	Peor en O-BP que en O-HC
Inhibición de respuesta	Frangou et al., 2005	Hayling Sentence Completion Task	Peor en O-BP que en O-HC
	Brotman et al., 2009	CPT	Peor en O-BP/PBD que en O-HC. Similar en los dos primeros
	Maziade et al., 2009	CPT	No diferencias entre O-BP, O-HC y O-SzP
	Singh et al., 2009	Stop signal task	Peor en O-BP que en O-HC
	Diwadkar et al., 2011	CPT	Peor en O-BP que en O-HC y O-SzP
	Deveney et al., 2012	Stop signal task	No diferencias entre O-BP, O-HC y PBD
	Karakurt et al., 2013	CPT	No diferencias entre O-BP y O-HC. PBD peor que los dos primeros
Cognición social	Brotman et al., 2008a	EEMT	Menor en O-BP y PBD que en O-HC. Similar entre los dos primeros
	Brotman et al., 2008b	DANVA	Menor en O-BP y PBD que en O-HC. Similar entre los dos primeros
	Whitney et al., 2013	Social responsiveness scale	Menor en O-BP que en O-HC
	Brotman et al., 2014	Facial emotion discrimination task	Menor en O-BP y PBD que en O-HC. Similar entre los dos primeros

ANT-S, Attention Network Test-Short version; CPT, Continuous Performance Test; CVLT, California Verbal Learning Test; DANVA, Diagnostic Analysis of Nonverbal Accuracy scale; EEMT, Emotional Expression Multimorph Task; O-DP, descendientes de padres con trastorno depresivo mayor; O-HC, descendientes de padres sanos; O-SzP, descendientes de padres con esquizofrenia; PBD, trastorno bipolar pediátrico; WCST, Wisconsin Card Sorting Test.

con trastorno bipolar pediátrico (PBD) no revelaron diferencias entre éstos últimos y los O-BP^{76,78,79}.

Perfil neurobiológico de los descendientes de padres con trastorno bipolar

Para mejorar la comprensión de los resultados sobre endofenotipos neurobiológicos, organizamos los resultados dentro de tres secciones: neurofuncionalidad, neuroanatomía y neuroendocrinología.

Hallazgos neurofuncionales

Respecto a los resultados de neuroimagen funcional (fMRI), varios estudios encontraron que los O-BP y los PBD, en comparación con los O-HC, mostraban mayor disfuncional en la modulación de la amígdala y el giro frontal inferior en respuesta a una tarea de discriminación de emociones faciales^{76,80}. Del mismo modo, otro estudio demostró que los O-BP y los PBD presentaban una activación disfuncional del cuerpo estriado durante una tarea de inhibición de respuesta motora. Sin embargo, las regiones específicas implicadas fueron diferentes en los O-BP y los PBD⁷⁵. Por otra parte, un estudio reveló que, en comparación con los O-HC, los O-BP exhibían una activación disfuncional en la corteza frontopolar, en el vermis cerebeloso y en la ínsula durante la ejecución de la tarea *N-back WM*⁷³. Además, un estudio reciente indicó que los O-BP tenían una menor activación de la corteza cingulada pregenual cuando anticipaban pérdidas durante una tarea de incentivos monetarios demorados. Por el contrario, al recibir recompensas los O-BP tenían una mayor activación de la corteza orbitofrontal lateral izquierda⁸¹. Por último, otro estudio comparativo entre O-BP y O-HC reveló que el primer grupo presentaba una disminución de las conexiones entre (i) la amígdala izquierda y la corteza cingulada pregenual, (ii) entre la corteza cingulada subgenual y la corteza motora suplementaria, y entre (iii) corteza prefrontal ventrolateral izquierda (CPFVL) y el caudado⁸².

Hallazgos neuroanatómicos

En cuanto al volumen de la amígdala medida a través de resonancia magnética estructural, los estudios coincidieron en encontrar diferencias significativas entre O-BP y O-HC⁸³⁻⁸⁷. Además, algunas investigaciones también han hallado una mayor reducción de volumen de la amígdala en menores con BPD en comparación con O-BP⁸⁵. Por otro lado, la investigación centrada en el cuerpo estriado no ha encontrado un menor volumen del caudado en O-BP vs O-HC^{87,88}. Por último, los estudios destinados a evaluar el tálamo, la corteza prefrontal, la pituitaria y la corteza cingulada subgenual no han arrojaron diferencias entre O-BP, PBD y O-HC^{87,89,90}.

Debemos subrayar que las muestras empleadas en estos estudios eran controladas respecto a los efectos "contaminantes" derivados de las medicaciones psicotrópicas.

Por otro lado, con una excepción⁹¹, los O-BP han presentado más anomalías que los O-HC en la sustancia blanca evaluada con imágenes con tensor de difusión (DT) y recuperación de inversión atenuada de fluido (FLAIR) en el fascículo longitudinal superior bilateral⁹², el cuerpo caloso y la corteza visual asociativa del lóbulo temporal⁹³.

Hallazgos neuroendocrinos

La investigación destinada a evaluar el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) en O-BP ha estudiado tanto los niveles de cortisol basal como la reactividad del cortisol ante el estrés psicosocial⁹⁴ (ver Tabla 4). En primer lugar, un estudio piloto encontró que los O-BP exhibían mayores niveles vespertinos de cortisol que los O-HC⁹⁵. Del mismo modo, otro estudio mostró que los O-BP tenían niveles más altos de cortisol durante el día que los O-HC⁹⁶. Por el contrario, no se encontraron diferencias entre los mismos grupos en la respuesta del cortisol a un estresor psicosocial inducido experimental en laboratorio. Dos años más tarde, los niveles vespertinos de cortisol seguían siendo más elevados entre los O-BP⁹⁷. Con respecto a las variables moduladoras, un estudio demostró que los O-BP con niveles altos de disputas interpersonales mostraban niveles vespertinos de cortisol inferiores a los O-BP con bajos niveles de disputas interpersonales⁹⁸. Además, un estudio encontró que los O-BP que experimentaban alto estrés interpersonal subjetivo presentaban un aumento de los niveles matutinos cortisol en comparación a los O-BP con bajo estrés interpersonal subjetivo⁹⁹. Curiosamente, no se detectó esta diferencia en los O-HC. Por último, un estudio prospectivo reveló que bajos niveles de estructura proporcionados por los padres predecían un mayor nivel matutino de cortisol y durante la inducción de estrés psicosocial en laboratorio, independientemente del estado de riesgo de dichos menores (O-BP o O-HC)¹⁰⁰. En cuanto a los niveles de los metabolitos, la investigación transversal y prospectiva coincide en no encontrar diferencias significativas entre O-BP, PBD y O-HC en las concentraciones de *n*-acetil aspartato y de *myo*-inositol en la corteza prefrontal dorsolateral utilizando para su medición la espectroscopia por resonancia magnética de protón (*H-MRS*)¹⁰¹⁻¹⁰⁴. Por el contrario, un estudio halló menores concentraciones de *myo*-inositol en el vermis de los O-BP en comparación a los O-HC¹⁰¹. Por último, siguiendo la misma metodología, otro estudio evidenció menores concentraciones de glutamato en la corteza cingulada de los PBD en comparación a los O-BP y O-HC¹⁰⁵. Debemos destacar que algunos de estos estudios no controlaron la exposición a la medicación como una variable contaminadora para los resultados referidos^{103,104}.

Tabla 4		Hallazgos neuroendocrinos en descendientes de padres con trastorno bipolar (O-BP)		
Sustancia	Autores	Tipo de metodología	Hallazgo	
Cortisol	Ellenbogen et al., 2004	Transversal	O-BP exhiben más niveles vespertinos que los O-HC	
	Ellenbogen et al., 2006	Transversal	O-BP exhiben más niveles diarios que los OHC, pero no diferencias en cortisol reactivo al estrés	
	Ellenbogen et al., 2009	Prospectivo (2 años)	O-BP exhiben más niveles vespertinos que los O-HC	
	Ellenbogen et al., 2010	Transversal	O-BP con mayores (vs menores) niveles de disputas interpersonales presentan niveles vespertinos inferiores	
	Ostiguy et al., 2011	Transversal	O-BP con alto (vs bajo) estrés interpersonal presentan mayores niveles matutinos	
	Ellenbogen et al., 2013	Prospectivo (8 años)	En conjunto, baja estructura por padres predice mayores niveles matutinos y de cortisol de reactivo ante el estrés	
N-acetyl aspartato & myo-inositol	Gallelli et al., 2005	Transversal	No diferencias entre O-BP, O-HC y PBD en el DLPFC	
	Hajek et al., 2008	Transversal	No diferencias entre O-BP, O-HC y PBD en el DLPFC	
	Singh et al., 2011	Transversal	Menores niveles en O-BP que O-HC en el vermis	
	Singh et al., 2013	Transversal	No diferencias entre O-BP, O-HC y PBD en el DLPFC	
Glutamato	Singh et al., 2010	Prospectivo (5 años)	No diferencias entre O-BP y O-HC. PBD mayores niveles que ambos.	

DLPFC, corteza prefrontal dorsolateral; O-HC, descendientes de padres sanos; PBD, trastorno bipolar pediátrico.

DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática se ha centrado en delimitar las principales características clínicas de los O-BP, mostrando para ello las principales conclusiones sobre (i) la psicopatología, (ii) el funcionamiento interpersonal, (iii) las características temperamentales y de personalidad, (iv) el perfil neurocognitivo, y (v) los hallazgos neurobiológicos. En primer lugar, la evidencia indica que los O-BP tienden a exhibir mayores tasas de problemas clínicos en comparación con los O-HC y, en la mayoría de los casos, en relación con O-DP. Con respecto a la psicopatología dimensional, los O-BP muestran más quejas somáticas, alteraciones de sueño, ánimo ansioso/depresivo y distractibilidad en la infancia (vs adolescencia), mientras que otras alteraciones psicopatológicas aparecen principalmente en la adolescencia (p.ej., irritabilidad, labilidad emocional, trastornos del pensamiento). Es de destacar que los estudios prospectivos en O-BP indican que los síntomas inespecíficos de la infancia aumentan el riesgo de BD mucho tiempo después. En cuanto a la psicopatología

categorial, los O-BP presentan más MMD, trastornos de ansiedad, trastornos de conducta y TDAH. Cabe reseñar que los estudios prospectivos en O-BP resaltan que los trastornos de ansiedad tienden a preceder a los MMD, mientras que éstos son anteriores a la aparición de trastornos por uso de sustancias. Así mismo, algunos O-BP diagnosticados de episodio depresivo mayor presentan un mayor riesgo relativo de desarrollar la enfermedad bipolar en la adolescencia tardía o la adultez temprana. En segundo lugar, los O-BP manifiestan peor funcionamiento interpersonal que los O-HC debido a la influencia recíproca entre la psicopatología paterna y de los menores, especialmente en el período de la infancia (vs adolescencia). Es de destacar que los estudios prospectivos revelan que un entorno familiar disfuncional aumenta la probabilidad de MMD entre los jóvenes, independientemente de su estado de riesgo (O-BP vs O-HC). En tercer lugar, en lo que respecta a las características temperamentales y de personalidad, los O-BP muestran mayor nivel de actividad, emotividad y desinhibición conductual en comparación con los O-HC. Además, los estudios prospectivos indican que la alta

emocionalidad aumenta el riesgo de desarrollar MMD entre los O-BP. Adicionalmente, entre los O-BP sólo el subconjunto que acaba desarrollando BD (vs no-BD) muestra menor autoestima y estrategias de afrontamiento disfuncionales en comparación con los O-HC. En cuarto lugar, en relación con los déficits neurocognitivos, los O-BP muestran un peor funcionamiento de la memoria visual/verbal, la flexibilidad cognitiva y la cognición social en comparación con los O-HC. Sin embargo, los O-BP únicamente presentan mayor déficit en flexibilidad cognitiva si son comparados con menores de O-SZP. Además, los déficits de cognición social no difieren entre los O-BP con vs sin BD. En quinto lugar, con respecto a los hallazgos neurobiológicos, los O-BP exhiben modulación disfuncional en zona córtico-subcortical, anomalías en la sustancia blanca y niveles basales de cortisol más elevados en comparación con los O-HC. Por otra parte, los déficits neurofuncionales en estructuras subcorticales son similares a los encontrados en el PBD. Además, los estudios sobre el volumen de la amígdala y las concentraciones de glutamato muestran niveles reducidos sólo en O-BP con (vs sin) BD, en comparación a los O-HC.

LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

En primer lugar, se necesitan estudios prospectivos más prolongados sobre muestras de O-BP con el fin de determinar qué síntomas y trastornos de la infancia mentales pueden preceder a los MMD en general y al BD en particular en la edad adulta. Especialmente, los esfuerzos de investigación deben centrarse en delimitar los mecanismos específicos por los que la psicopatología internalizante y externalizante de la infancia acaba derivando en determinados trastornos mentales en la edad adulta. Del mismo modo, mediante la comparación de O-BP con BP/MDD vs O-BP sanos podremos delinear algunos factores de protección (resiliencia) para los trastornos del estado de ánimo en esta cohorte de alto riesgo. En segundo lugar, la investigación neurobiológica en muestras O-BP por lo general no incluye un tercer grupo de O-SZP/O-DP. Esta restricción es notable ya que hay una gran cantidad de investigación que subraya el riesgo genético común entre BD y esquizofrenia/MDD^{106,107}. Con la inclusión de un tercer grupo de O-SZP/O-DP seríamos capaces de identificar marcadores específicos que nos ayudarían a distinguir entre los O-BP en mayor riesgo de BD o de esquizofrenia/MMD¹⁰⁸. En tercer lugar, la investigación neurocognitiva en muestras O-BP tiende a no incluir un tercer grupo de jóvenes con PBD. En consecuencia, no podemos dilucidar si estos déficits neurocognitivos en O-BP representan endofenotipos para la enfermedad bipolar. En cuarto lugar, ya que los estudios en O-BP se basan en el diagnóstico de los padres, los métodos de evaluación deberían siempre basarse en los mejores procedimientos de estimación (evaluaciones estructu-

radas) en lugar de autoinformes¹⁰⁹. Este requisito mejoraría la fiabilidad y la validez de los resultados. En quinto lugar, ya que los datos derivados de la investigación en O-BP es algo limitada y probablemente sesgada^{110,111}, animamos a los investigadores a realizar estudios comparativos entre O-BP, hermanos de personas con BD y/o familiares de segundo grado de personas con BD.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

- Los O-BP sufre mayores tasas de psicopatología internalizante y externalizante síntomas en comparación con los O-HC y los O-DP.
- Los estudios prospectivos en O-BP indican que los síntomas internalizantes tempranos, ciertos rasgos temperamentales (alta emocionalidad) y la disfuncionalidad familiar deben ser tratados con el fin de reducir el riesgo de desarrollar MMD en general y trastorno bipolar en particular¹¹².
- Los estudios prospectivos en O-BP también sugieren que la presencia de un episodio depresivo mayor puede ser una etapa temprana de la enfermedad bipolar.
- Los datos comparativos entre O-BP con vs sin BD indican que algunos rasgos de personalidad (p.ej., autoestima) y estructuras neuroanatómicas (p.ej., volumen de la amígdala) se ven afectados negativamente por el trastorno bipolar en lugar de ser un factor de vulnerabilidad para el mismo.
- Los datos comparativos entre O-BP con vs sin BD también hacen hincapié en que los déficits de cognición social y las anormalidades neurofuncionales en el cuerpo estriado y en la amígdala pueden ser posibles endofenotipos para el BD.
- O-BP y O-SZP comparten varios déficits neurocognitivos, sugiriendo marcadores de rasgos comunes para sendos trastornos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Duffy A. The early course of bipolar disorder in youth at familial risk. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;18(3):200-5.
2. Hillegers MH, Reichart CG, Wals M, Verhulst FC, Ormel J, Nolen WA. Five-year prospective outcome of psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord*. 2005;7(4):344-50.
3. Nurnberger J Jr, McInnis M, Reich W, Kastelic E, Wilcox HC, Glowinski A, et al. A high-risk study of bipolar disorder. Childhood clinical phenotypes as precursors of major mood disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(10):1012-20.
4. Reichart CG, Wals M, Hillegers MH. Children of parents with bipolar disorder. *Tijdschr Psychiatr*. 2007;49(3):179-88.
5. Singh MK, DeBello MP, Stanford KE, Soutullo C, McDonough-Ryan P, McElroy SL, et al. Psychopathology in children of bipolar parents. *J Affect Disord*. 2007;102(1-3):131-6.
6. Chang K, Steiner H, Dienes K, Adleman N, Ketter T. Bipolar

- offspring: A window into bipolar disorder evolution. *Biol Psychiatry*. 2003;53(11):945-51.
7. DelBello MP, Geller B. Review of studies of child and adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord*. 2001;3(6):325-34.
 8. Duffy A, Carlson GA. How does a developmental perspective inform us about the early natural history of bipolar disorder? *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;22(1):6-12.
 9. Hodgins S, Faucher B, Zarac A, Ellenbogen M. Children of parents with bipolar disorder. A population at high risk for major affective disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2002;11(3):533-53.
 10. Wals M, Hillegers MH, Reichart CG, Ormel J, Nolen WA, Verhulst FC. Prevalence of psychopathology in children of a bipolar parent. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(9):1094-102.
 11. Chang K, Steiner H, Ketter T. Studies of offspring of parents with bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003;123C(1):26-35.
 12. Luby JL, Navsaria N. Pediatric bipolar disorder: Evidence for prodromal states and early markers. *J Child Psychol Psychiatry*. 2010;51(4):459-71.
 13. Maoz H, Goldstein T, Axelson DA, Goldstein BI, Fan J, Hickey MB, et al. Dimensional psychopathology in preschool offspring of parents with bipolar disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2014;55(2):144-53.
 14. Egeland JA, Endicott J, Hostetter AM, Allen CR, Pauls DL, Shaw JA. A 16-year prospective study of prodromal features prior to BPI onset in well Amish children. *J Affect Disord*. 2012;142(1-3):186-92.
 15. Egeland JA, Shaw JA, Endicott J, Pauls DL, Allen CR, Hostetter AM, et al. Prospective study of prodromal features for bipolarity in well Amish children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(7):786-96.
 16. Shaw JA, Egeland JA, Endicott J, Allen CR, Hostetter AM. A 10-year prospective study of prodromal patterns for bipolar disorder among Amish youth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(11):1104-11.
 17. Birmaher B, Goldstein BI, Axelson DA, Monk K, Hickey MB, Fan J, et al. Mood lability among offspring of parents with bipolar disorder and community controls. *Bipolar Disord*. 2013;15(3):253-63.
 18. Diler RS, Birmaher B, Axelson D, Obreja M, Monk K, Hickey MB, et al. Dimensional psychopathology in offspring of parents with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2011;13(7-8):670-8.
 19. Findling RL, Youngstrom EA, McNamara NK, Stansbrey RJ, Demeter CA, Bedoya D, et al. Early symptoms of mania and the role of parental risk. *Bipolar Disord*. 2005;7(6):623-34.
 20. Dienes KA, Chang KD, Blasey CM, Adleman NE, Steiner H. Characterization of children of bipolar parents by parent report CBCL. *J Psychiatr Res*. 2002;36(5):337-45.
 21. Giles LL, DelBello MP, Stanford KE, Strakowski SM. Child behavior checklist profiles of children and adolescents with and at high risk for developing bipolar disorder. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2007;38(1):47-55.
 22. Petresco S, Gutt EK, Krelling R, Lotufo Neto F, Rohde LA, Moreno RA. The prevalence of psychopathology in offspring of bipolar women from a Brazilian tertiary center. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009;31(3):240-6.
 23. Simeonova DI, Jackson V, Attalla A, Karchemskiy A, Howe M, Adleman N, et al. Subcortical volumetric correlates of anxiety in familial pediatric bipolar disorder: a preliminary investigation. *Psychiatry Res*. 2009;173(2):113-20.
 24. Farchione TR, Birmaher B, Axelson D, Kalas C, Monk K, Ehmann M, et al. Aggression, hostility, and irritability in children at risk for bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007;9(5):496-503.
 25. Duffy A, Alda M, Crawford L, Milin R, Grof P. The early manifestations of bipolar disorder: A longitudinal prospective study of the offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord*. 2007;9(8):828-38.
 26. Narayan AJ, Allen TA, Cullen KR, Klimes-Dougan B. Disturbances in reality testing as markers of risk in offspring of parents with bipolar disorder: A systematic review from a developmental psychopathology perspective. *Bipolar Disord*. 2013;15(7):723-40.
 27. Klimes-Dougan B, Desjardins CD, James MG, Narayan AJ, Long JD, Cullen KR, et al. The development of thought problems: A longitudinal family risk study of offspring of bipolar, unipolar, and well parents. *Dev Psychopathol*. 2013;25(4 Pt 1):1079-91.
 28. Akdemir D, Gökler B. Psychopathology in the children of parents with bipolar mood disorder. *Turk Psikiyatri Derg*. 2008;19(2):133-40.
 29. Birmaher B, Axelson D, Monk K, Kalas C, Goldstein B, Hickey MB, et al. Lifetime psychiatric disorders in school-aged offspring of parents with bipolar disorder: The Pittsburgh Bipolar Offspring study. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(3):287-96.
 30. Garcia-Amador M, de la Serna E, Vila M, Romero S, Valenti M, Sánchez-Gistau V, et al. Parents with bipolar disorder: Are disease characteristics good predictors of psychopathology in offspring? *Eur Psychiatry*. 2013;28(4):240-6.
 31. Sparks GM, Axelson DA, Yu H, Ha W, Ballester J, Diler RS, et al. Disruptive mood dysregulation disorder and chronic irritability in youth at familial risk for bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(4):408-16.
 32. Vandeleur C, Rothen S, Gholam-Rezaee M, Castela E, Vidal S, Favre S, et al. Mental disorders in offspring of parents with bipolar and major depressive disorders. *Bipolar Disord*. 2012;14(6):641-53.
 33. Lapalme M, Hodgins S, LaRoche C. Children of parents with bipolar disorder: A metaanalysis of risk for mental disorders. *Can J Psychiatry*. 1997;42(6):623-31.
 34. Duffy A, Alda M, Hajek T, Grof P. Early course of bipolar disorder in high-risk offspring: Prospective study. *Br J Psychiatry*. 2009;195(5):457-8.
 35. Mesman E, Nolen WA, Reichart CG, Wals M, Hillegers MH. The Dutch bipolar offspring study: 12-year follow-up. *Am J Psychiatry*. 2013;170(5):542-9.
 36. Duffy A, Alda M, Hajek T, Sherry SB, Grof P. Early stages in the development of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2010;121(1-2):127-35.
 37. Duffy A, Horrocks J, Milin R, Doucette S, Persson G, Grof P. Adolescent substance use disorder during the early stages of bipolar disorder: A prospective high-risk study. *J Affect Disord*. 2012;142(1-3):57-64.
 38. Henin A, Biederman J, Mick E, Sachs GS, Hirshfeld-Becker DR, Siegel RS, et al. Psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder: A controlled study. *Biol Psychiatry*. 2005;58(7):554-61.
 39. Hirshfeld-Becker DR, Biederman J, Henin A, Faraone SV,

- Dowd ST, De Petrillo LA, et al. Psychopathology in the young offspring of parents with bipolar disorder: A controlled pilot study. *Psychiatry Res.* 2006;145(2-3):155-67.
40. Duffy A, Horrocks J, Doucette S, Keown-Stoneman C, McCloskey S, Grof P. Childhood anxiety: An early predictor of mood disorders in offspring of bipolar parents. *J Affect Disord.* 2013;150(2):363-9.
 41. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Monk K, Kalas C, Obreja M, et al. Psychiatric disorders in preschool offspring of parents with bipolar disorder: The Pittsburgh Bipolar Offspring Study (BIOS). *Am J Psychiatry.* 2010;167(3):321-30.
 42. Duffy A. The nature of the association between childhood ADHD and the development of bipolar disorder: A review of prospective high-risk studies. *Am J Psychiatry.* 2012;169(12):1247-55.
 43. Bella T, Goldstein T, Axelson D, Obreja M, Monk K, Hickey MB, et al. Psychosocial functioning in offspring of parents with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2011;133(1-2):204-11.
 44. Ostiguy CS, Ellenbogen MA, Linnen AM, Walker EF, Hammen C, Hodgins S. Chronic stress and stressful life events in the offspring of parents with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2009;114(1-3):74-84.
 45. Linnen AM, aan het Rot M, Ellenbogen MA, Young SN. Interpersonal functioning in adolescent offspring of parents with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2009;114(1-3):122-30.
 46. Reichart CG, van der Ende J, Wals M, Hillegers MH, Nolen WA, Ormel J, et al. Social functioning of bipolar offspring. *J Affect Disord.* 2007;98(3):207-13.
 47. Ostiguy CS, Ellenbogen MA, Hodgins S. Personality of parents with bipolar disorder and interpersonal functioning among their offspring: A prospective 10-year study. *Dev Psychopathol.* 2012;24(2):573-87.
 48. Chang KD, Blasey C, Ketter TA, Steiner H. Family environment of children and adolescents with bipolar parents. *Bipolar Disord.* 2001;3(2):73-8.
 49. Du Rocher Schudlich TD, Youngstrom EA, Calabrese JR, Findling RL. The role of family functioning in bipolar disorder in families. *J Abnorm Child Psychol.* 2008;36(6):849-63.
 50. Ellenbogen MA, Hodgins S. The impact of high neuroticism in parents on children's psychosocial functioning in a population at high risk for major affective disorder: A family-environmental pathway of intergenerational risk. *Dev Psychopathol.* 2004;16(1):113-36.
 51. Ferreira GS, Moreira CR, Kleinman A, Nader EC, Gomes BC, Teixeira AM, et al. Dysfunctional family environment in affected versus unaffected offspring of parents with bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry.* 2013;47(11):1051-7.
 52. Reichart CG, van der Ende J, Hillegers MH, Wals M, Bongers IL, Nolen WA, et al. Perceived parental rearing of bipolar offspring. *Acta Psychiatr Scand.* 2007;115(1):21-8.
 53. Romero S, Delbello MP, Soutullo CA, Stanford K, Strakowski SM. Family environment in families with versus families without parental bipolar disorder: A preliminary comparison study. *Bipolar Disord.* 2005;7(6):617-22.
 54. Vance YH, Huntley Jones S, Espie J, Bentall R, Tai S. Parental communication style and family relationships in children of bipolar parents. *Br J Clin Psychol.* 2008;47(Pt 3):355-9.
 55. Hillegers MH, Burger H, Wals M, Reichart CG, Verhulst FC, Nolen WA, et al. Impact of stressful life events, familial loading and their interaction on the onset of mood disorders: Study in a high-risk cohort of adolescent offspring of parents with bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2004;185:97-101.
 56. Wals M, Hillegers MH, Reichart CG, Verhulst FC, Nolen WA, Ormel J. Stressful life events and onset of mood disorders in children of bipolar parents during 14-month follow-up. *J Affect Disord.* 2005;87(2-3):253-263.
 57. Aguiar Ferreira Ad, Vasconcelos AG, Neves FS, Laks J, Correa H. Affective temperaments: familiarity and clinical use in mood disorders. *J Affect Disord.* 2013;148(1):53-6.
 58. Duffy A, Alda M, Trinneer A, Demidenko N, Grof P, Goodyer IM. Temperament, life events, and psychopathology among the offspring of bipolar parents. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2007;16(4):222-8.
 59. Singh MK, DeBello MP, Strakowski SM. Temperament in child offspring of parents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2008;18(6):589-93.
 60. Hirshfeld-Becker DR, Biederman J, Henin A, Faraone SV, Cayton GA, Rosenbaum JF. Laboratory-observed behavioral disinhibition in the young offspring of parents with bipolar disorder: A high-risk pilot study. *Am J Psychiatry.* 2006;163(2):265-71.
 61. Doucette S, Horrocks J, Grof P, Keown-Stoneman C, Duffy A. Attachment and temperament profiles among the offspring of a parent with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2013;150(2):522-6.
 62. Pavlickova H, Turnbull O, Bentall RP. Cognitive vulnerability to bipolar disorder in offspring of parents with bipolar disorder. *Br J Clin Psychol.* 2014. doi: 10.1111/bjc.12051.
 63. Espie J, Jones SH, Vance YH, Tai SJ. Brief report: A family risk study exploring bipolar spectrum problems and cognitive biases in adolescent children of bipolar parents. *J Adolesc.* 2012;35(3):769-72.
 64. Rothen S, Vandeleur CL, Lustenberger Y, Jeanprêtre N, Ayer E, Fornerod D, et al. Personality traits in children of parents with unipolar and bipolar mood disorders. *J Affect Disord.* 2009;113(1-2):133-41.
 65. Jones SH, Tai S, Evershed K, Knowles R, Bentall R. Early detection of bipolar disorder: A pilot familial high-risk study of parents with bipolar disorder and their adolescent children. *Bipolar Disord.* 2006;8(4):362-72.
 66. Brotman MA, Rooney MH, Skup M, Pine DS, Leibenluft E. Increased intrasubject variability in response time in youths with bipolar disorder and at-risk family members. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009;48(6):628-35.
 67. Diwadkar VA, Goradia D, Hosanagar A, Mermon D, Montrose DM, Birmaher B, et al. Working memory and attention deficits in adolescent offspring of schizophrenia or bipolar patients: Comparing vulnerability markers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(5):1349-54.
 68. Karakurt M, Karabekiroğlu MZ, Yüce M, Baykal S, Senses A. Neuropsychological profiles of adolescents with bipolar disorder and adolescents with a high risk of bipolar disorder. *Türk Psikiyatri Derg.* 2013;24(4):221-30.
 69. Maziade M, Rouleau N, Gingras N, Boutin P, Paradis ME, Jomphe V, et al. Shared neurocognitive dysfunctions in young offspring at extreme risk for schizophrenia or bipolar disorder in eastern Quebec multigenerational families. *Schizophr Bull.* 2009;35(5):919-30.

70. Singh MK, DelBello MP, Fleck DE, Shear PK, Strakowski SM. Inhibition and attention in adolescents with nonmanic mood disorders and a high risk for developing mania. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2009;31(1):1-7.
71. Maziade M, Rouleau N, Mérette C, Cellard C, Battaglia M, Marino C, et al. Verbal and visual memory impairments among young offspring and healthy adult relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder: Selective generational patterns indicate different developmental trajectories. *Schizophr Bull*. 2011;37(6):1218-28.
72. Belleau EL, Phillips ML, Birmaher B, Axelson DA, Ladouceur CD. (2013): Aberrant executive attention in unaffected youth at familial risk for mood disorders. *J Affect Disord*. 2013;147(1-3):397-400.
73. Thermenos HW, Makris N, Whitfield-Gabrieli S, Brown AB, Giuliano AJ, Lee EH, et al. A functional MRI study of working memory in adolescents and young adults at genetic risk for bipolar disorder: preliminary findings. *Bipolar Disord*. 2011;13(3):272-86.
74. Patino LR, Adler CM, Mills NP, Strakowski SM, Fleck DE, Welge JA, et al. Conflict monitoring and adaptation in individuals at familial risk for developing bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2013;15(3):264-71.
75. Deveney CM, Connolly ME, Jenkins SE, Kim P, Fromm SJ, Brotman MA, et al. Striatal dysfunction during failed motor inhibition in children at risk for bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;38(2):127-33.
76. Brotman MA, Deveney CM, Thomas LA, Hinton KE, Yi JY, Pine DS, et al. Parametric modulation of neural activity during face emotion processing in unaffected youth at familial risk for bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2014. doi: 10.1111/bdi.12193.
77. Whitney J, Howe M, Shoemaker V, Li S, Marie Sanders E, Dijamco C, et al. Socio-emotional processing and functioning of youth at high risk for bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013;148(1):112-27.
78. Brotman MA, Skup M, Rich BA, Blair KS, Pine DS, Blair JR, et al. Risk for bipolar disorder is associated with face-processing deficits across emotions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47(12):1455-61.
79. Brotman MA, Guyer AE, Lawson ES, Horsey SE, Rich BA, Dickstein DP, et al. Facial emotion labeling deficits in children and adolescents at risk for bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2008;165(3):385-9.
80. Singh MK, Kelley RG, Howe ME, Reiss AL, Gotlib IH, Chang KD. Reward processing in healthy offspring of parents with bipolar disorder. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(10):1148-56.
81. Singh MK, Chang KD, Kelley RG, Saggar M, L Reiss A, Gotlib IH. Early signs of anomalous neural functional connectivity in healthy offspring of parents with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2014. (Epub ahead of print) doi: 10.1111/bdi.12221.
82. Olsavsky AK, Brotman MA, Rutenberg JG, Muhrer EJ, Deveney CM, Fromm SJ, et al. Amygdala hyperactivation during face emotion processing in unaffected youth at risk for bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(3):294-303.
83. Hajek T, Gunde E, Slaney C, Propper L, MacQueen G, Duffy A, et al. Amygdala and hippocampal volumes in relatives of patients with bipolar disorder: A high-risk study. *Can J Psychiatry*. 2009;54(11):726-33.
84. Karchemskiy A, Garrett A, Howe M, Adleman N, Simeonova DI, Alegria D, et al. Amygdalar, hippocampal, and thalamic volumes in youth at high risk for development of bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2011;194(3):319-25.
85. Kelley R, Chang KD, Garrett A, Alegria D, Thompson P, Howe M, et al. Deformations of amygdala morphology in familial pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2013;15(7):795-802.
86. Ladouceur CD, Almeida JR, Birmaher B, Axelson DA, Nau S, Kalas C, et al. Subcortical gray matter volume abnormalities in healthy bipolar offspring: Potential neuroanatomical risk marker for bipolar disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47(5):532-9.
87. Singh MK, Delbello MP, Adler CM, Stanford KE, Strakowski SM. Neuroanatomical characterization of child offspring of bipolar parents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47(5):526-31.
88. Hajek T, Gunde E, Slaney C, Propper L, MacQueen G, Duffy A, et al. Striatal volumes in affected and unaffected relatives of bipolar patients--high-risk study. *J Psychiatr Res*. 2009;43(7):724-9.
89. Hajek T, Gunde E, Bernier D, Slaney C, Propper L, Grof P, et al. Subgenual cingulate volumes in affected and unaffected offspring of bipolar parents. *J Affect Disord*. 2008;108(3):263-9.
90. Hajek T, Gunde E, Bernier D, Slaney C, Propper L, MacQueen G, et al. Pituitary volumes in relatives of bipolar patients: High-risk study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;258(6):357-62.
91. Gunde E, Novak T, Kopecek M, Schmidt M, Propper L, Stopkova P, et al. White matter hyperintensities in affected and unaffected late teenage and early adulthood offspring of bipolar parents: A two-center high-risk study. *J Psychiatr Res*. 2011;45(1):76-82.
92. Frazier JA, Breeze JL, Papadimitriou G, Kennedy DN, Hodge SM, Moore CM, et al. White matter abnormalities in children with and at risk for bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007;9(8):799-809.
93. Versace A, Ladouceur CD, Romero S, Birmaher B, Axelson DA, Kupfer DJ, et al. Altered development of white matter in youth at high familial risk for bipolar disorder: A diffusion tensor imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(12):1249-59.
94. Duffy A, Lewitzka U, Doucette S, Andreazza A, Grof P. Biological indicators of illness risk in offspring of bipolar parents: Targeting the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune system. *Early Interv Psychiatry*. 2012;6(2):128-37.
95. Ellenbogen MA, Hodgins S, Walker CD. High levels of cortisol among adolescent offspring of parents with bipolar disorder: A pilot study. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(1):99-106.
96. Ellenbogen MA, Hodgins S, Walker CD, Couture S, Adam S. Daytime cortisol and stress reactivity in the offspring of parents with bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(10):1164-80.
97. Ellenbogen MA, Santo JB, Linnen AM, Walker CD, Hodgins S. High cortisol levels in the offspring of parents with bipolar disorder during two weeks of daily sampling. *Bipolar Disord*. 2010;12(1):77-86.
98. Ellenbogen MA, Linnen AM, Santo JB, aan het Rot M, Hodgins S, Young SN. Salivary cortisol and interpersonal functioning:

- An event-contingent recording study in the offspring of parents with bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(7):997-1006.
99. Ostiguy CS, Ellenbogen MA, Walker CD, Walker EF, Hodgins S. Sensitivity to stress among the offspring of parents with bipolar disorder: A study of daytime cortisol levels. *Psychol Med*. 2011;41(11):2447-57.
100. Ellenbogen MA, Hodgins S. Structure provided by parents in middle childhood predicts cortisol reactivity in adolescence among the offspring of parents with bipolar disorder and controls. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(5):773-85.
101. Gallelli KA, Wagner CM, Karchemskiy A, Howe M, Spielman D, Reiss A, et al. N-acetylaspartate levels in bipolar offspring with and at high-risk for bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2005;7(6):589-97.
102. Hajek T, Bernier D, Slaney C, Propper L, Schmidt M, Carrey N, et al. A comparison of affected and unaffected relatives of patients with bipolar disorder using proton magnetic resonance spectroscopy. *J Psychiatry Neurosci*. 2008;33(6):531-40.
103. Singh MK, Jo B, Adleman NE, Howe M, Bararpour L, Kelley RG, et al. Prospective neurochemical characterization of child offspring of parents with bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2013;214(2):153-60.
104. Singh MK, Spielman D, Libby A, Adams E, Acquaye T, Howe M, et al. Neurochemical deficits in the cerebellar vermis in child offspring of parents with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2011;13(2):189-97.
105. Singh M, Spielman D, Adleman N, Alegria D, Howe M, Reiss A, et al. Brain glutamatergic characteristics of pediatric offspring of parents with bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2010;182(2):165-71.
106. Maziade M, Gingras N, Rouleau N, Poulin S, Jomphe V, Paradis ME, et al. Clinical diagnoses in young offspring from eastern Québec multigenerational families densely affected by schizophrenia or bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;117(2):118-26.
107. Oquendo MA, Ellis SP, Chesin MS, Birmaher B, Zelazny J, Tin A, et al. Familial transmission of parental mood disorders: Unipolar and bipolar disorders in offspring. *Bipolar Disord*. 2013;15(7):764-73.
108. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: A population-based study. *Lancet*. 2009;373(9659):234-9.
109. Duffy A, Doucette S, Lewitzka U, Alda M, Hajek T, Grof P. Findings from bipolar offspring studies: Methodology matters. *Early Interv Psychiatry*. 2011;5(3):181-91.
110. Correll CU, Penzner JB, Lencz T, Auther A, Smith CW, Malhotra AK, et al. Early identification and high-risk strategies for bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007;9(4):324-38.
111. Doyle AE, Wozniak J, Wilens TE, Henin A, Seidman LJ, Petty C, et al. Neurocognitive impairment in unaffected siblings of youth with bipolar disorder. *Psychol Med*. 2009;39(8):1253-63.
112. McNamara RK, Strawn JR, Chang KD, DelBello MP. Interventions for youth at high risk for bipolar disorder and schizophrenia. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2012;21(4):739-51.