

Asociación de comorbilidades y funcionamiento global en hijos de padres con trastorno bipolar

Alfredo Licona-Martínez,¹ Lino Palacios-Cruz,¹ Miriam Fera-Aranda,¹ Patricia Zavaleta-Ramírez,² Alejandro Vargas-Soberanis,¹ Claudia Becerra-Palars,³ Francisco de la Peña-Olvera¹

Artículo original

SUMMARY

The presence of a psychiatric disorder in parents is associated with increased frequency of psychopathology in their offsprings. Children of parents diagnosed with bipolar disorder (BD) are at greater risk and lower function. However, it has not yet been determined precisely which clinical and sociodemographic factors are associated with the presentation of psychiatric disorders in this group of children and adolescents at risk. Under this framework, the aim of this study was to determine the clinical and sociodemographic variables associated with a lower function. We recruited 61 children and adolescents with ages ranging from six to 17. All of them were the children of parents with BD who were patients attended at the National Institute of Psychiatry Ramón de la Fuente Muñiz. Clinical evaluation was developed by the *Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children Present and Lifetime Version* (K-SADS-PL), and *Children's Global Assessment Scale* (C-GAS) scale was used to established the overall functioning. Of the 61 evaluated 62.3% were women, the lowest function (defined by <81 points C-GAS) was found in 44.3% of women vs. 18% men ($\chi^2=3.29$, $p<0.043$). Comorbidity with major depressive disorder or attention deficit hyperactivity disorder or oppositional defiant disorder conferred ten times greater risk of lower global function. Being a woman gives three times higher risk for a lower global function.

Conclusion

We found that the comorbid externalizing disorders and depression, as well as the female gender characteristics are linked to lower function in children and adolescents of parents with BD.

Key words: Offsprings, bipolar disorder, comorbidity, function.

RESUMEN

La presencia de un trastorno psiquiátrico en los padres se asocia con una mayor frecuencia de psicopatología en sus hijos. Así, los hijos de padres con diagnóstico de Trastorno Bipolar (TB) comparados con aquellos hijos de padres sin psicopatología tienen mayor riesgo de presentar distintos trastornos psiquiátricos, a edades más tempranas, así como disminución en su funcionamiento global, sin embargo aún no se han determinado con precisión cuáles son los factores clínicos y socio demográficos asociados a la presentación de trastornos psiquiátricos en este grupo de niños y adolescentes en riesgo. El objetivo del presente estudio fue determinar y comparar las variables clínicas y socio demográficas asociadas a un menor funcionamiento global en una muestra de niños y adolescentes hijos de padres con TB. Previo asentimiento y consentimiento informado se reclutaron 61 menores de entre seis y 17 años de edad, hijos de padres con TB que fueran pacientes de la Clínica de Trastornos Afectivos del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. El diagnóstico de los menores se estableció mediante entrevista clínica utilizando el K-SADS-PL, y con la escala C-GAS se determinó el funcionamiento global. De los 61 evaluados, 62.3% fueron mujeres, el menor funcionamiento (definido por una puntuación <81) se encontró en el 44.3% de las mujeres vs. el 18% de los hombres ($\chi^2=3.29$, $p<0.043$). Al evaluar la comorbilidad se encontró que los sujetos con trastorno depresivo mayor (TDM), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y trastorno negativista desafiante (TND) presentaron 10 veces mayor riesgo de cursar con menor funcionamiento global. Ser mujer confiere tres veces mayor riesgo para un menor funcionamiento.

Conclusión

Se encontró que la comorbilidad con trastornos externalizados y depresión, así como el género femenino, son las características vinculadas al menor funcionamiento global en hijos de padres con TB.

Palabras clave: Hijos, trastorno bipolar, comorbilidad, funcionamiento.

¹ Clínica de la Adolescencia. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

² Servicios Clínicos. INPRFM.

³ Clínica de Trastornos Afectivos. INPRFM.

Correspondencia: Dr. Francisco de la Peña-Olvera. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, 14370. México, D.F. E-mail: adolesc@imp.edu.mx

Recibido primera versión: 9 de noviembre de 2012. Segunda versión: 29 de octubre de 2013. Aceptado: 12 de noviembre de 2013.

INTRODUCCIÓN

La presencia de un trastorno psiquiátrico en los padres se asocia con mayor frecuencia de presentación del mismo en los hijos.¹ Se ha visto que la presencia de un trastorno afectivo en los padres aumenta el riesgo de padecer un trastorno similar en los hijos.² Específicamente, los hijos de padres con trastorno bipolar (TB) tienen un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar un trastorno afectivo y 2.7 veces mayor probabilidad de desarrollar cualquier trastorno psiquiátrico, que los hijos de padres sin un trastorno psiquiátrico.³ Además se ha reportado que, independientemente de la carga familiar para el TB, los eventos estresantes incrementan el riesgo a lo largo de la vida para presentar un trastorno del ánimo en hijos de padres con TB.⁴

La interacción de los factores genéticos con los ambientales (interacción gen-ambiente) participa en el desarrollo de psicopatología en este grupo de alto riesgo, ya que no es sólo la carga genética conferida por el trastorno mismo la que actúa, sino que además intervienen factores tales como los conflictos maritales, la calidad en la crianza, los periodos de ausencia de los padres durante las hospitalizaciones, entre otros.⁵

Birmaher et al. han reportado que los hijos de pacientes con TB presentan 13.4 veces mayor riesgo de desarrollar TB que los hijos de los padres sanos, así como 5.2 veces mayor riesgo para cualquier trastorno del ánimo y 2.3 veces mayor riesgo para cualquier trastorno de ansiedad. Los mismos autores tienen el primer reporte en preescolares, los cuales presentaron ocho veces mayor prevalencia a lo largo de la vida de TDAH, especialmente para los mayores de cuatro años y mayor frecuencia de síntomas depresivos y maníacos subumbrales. Estos resultados fueron ajustados para psicopatología en uno o ambos padres.^{6,7} Hirshfeld et al. reportaron en hijos de padres con TB una elevada frecuencia de trastornos de ansiedad incluyendo el trastorno de ansiedad de separación o el trastorno de ansiedad generalizada, concluyendo que los trastornos de ansiedad podrían ser un probable marcador de riesgo para el desarrollo de TB en los propios hijos de padres con TB.⁸

El funcionamiento global es una variable latente que intenta determinar el conjunto de funcionalidad en diferentes áreas de una persona, involucra diversas áreas como la propia rutina semanal, el repertorio social, académico y las tendencias personales (como las reacciones ante situaciones de frustración, espera, autocontrol) y motivacionales (como el estado biológico general y el funcionamiento intelectual).⁹ Se ha reportado que un buen funcionamiento global premórbido en los hijos de padres con TB es un factor predictor para el éxito del tratamiento de los mismos.¹⁰

Otras investigaciones muestran que el nivel total de funcionamiento del adolescente hijo de padre o madre con TB no se diferencia del de los adolescentes de la población general;¹¹ mientras que otras dos investigaciones describen lo contrario, una reporta que los hijos de padres con TB definitivamente presentan un nivel más bajo en el funciona-

miento global,¹² y otra concluyó que los hijos de padres con TB presentan menor funcionamiento sobre todo psicosocial, el cual parece atribuible tanto al padecimiento del padre como a la propia psicopatología del hijo.¹³

En un estudio que evaluó eventos de estrés crónico y agudo en una muestra de hijos de padres con TB se reportó que estos pacientes experimentan mayores dificultades en distintos ámbitos de funcionamiento interpersonal aun si se controla un trastorno afectivo asociado, observando que resulta muy común que estos pacientes puedan presentar eventos estresantes en el ámbito interpersonal de moderada a severa intensidad.¹⁴

Revisando la bibliografía en México, y hablando sobre la prevalencia de pacientes con TB como un dato a tener en consideración, tenemos que los estudios recientes reportan 2.0 para TB I y un 0.9 para TB II. En los últimos años se reporta un 2% de pacientes en edad escolar que han presentado depresión destacando un promedio de siete episodios a lo largo de la vida comparado con tres episodios de depresión pero en la edad adulta.^{15,16}

Así, el primer estudio que evaluó en nuestro país la psicopatología en los hijos de pacientes con TB mostró que la mayoría de los hijos de padres con TB han presentado algún trastorno psiquiátrico a lo largo de la vida, con una interferencia moderada en su funcionamiento global.¹⁷

Con base en lo anterior existe controversia sobre los factores clínicos y socio demográficos vinculados a un menor funcionamiento global en hijos de padres con TB. Dicha inconsistencia en los resultados puede ser atribuible a diferencias metodológicas, al tipo de informantes, a los tiempos en la evaluación, al origen y tamaño de las muestras, y al hecho de que algunos evaluadores tuvieron conocimiento del diagnóstico parental.¹⁸

El objetivo principal de esta investigación fue determinar cuáles son las variables clínicas y socio demográficas asociadas a un menor funcionamiento global en el presente, en los hijos de padres con TB.

MATERIAL Y MÉTODOS

Participantes

La muestra estuvo constituida por 61 sujetos y los criterios de inclusión fueron: niños y adolescentes de entre seis y 17 años de edad, hijos biológicos de padre o madre con TB que fueran pacientes de la consulta externa de la Clínica de Trastornos Afectivos (CTA) del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM). El padre o la madre cumplieron criterios diagnósticos establecidos por un psiquiatra certificado, de acuerdo al Texto Revisado de la IV edición del Manual Diagnóstico y Estadístico (DSM-IV-TR), de la Asociación Psiquiátrica Americana, para TB I y TB II, y que los hijos aceptaran participar bajo asentimiento y consentimiento informado del padre y/o la madre.

Instrumentos

Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children Present and Lifetime Version (K-SADS-PL). Es una entrevista semi-estructurada que brinda la posibilidad de evaluar transversal y longitudinalmente la psicopatología de niños y adolescentes, así como evaluar alteraciones del funcionamiento tanto global (por medio del C-GAS) como de diagnósticos específicos. También proporciona información sobre historia del desarrollo, antecedentes familiares y patológicos del sujeto.

Evalúa la presencia de 46 diferentes diagnósticos del Eje I de acuerdo a los criterios del DSM-IV en sus versiones DSM-III y IV, tanto en el momento actual como a lo largo de la vida. Los diagnósticos se codifican como definitivos (más del 75% de criterios diagnósticos), probables ($\geq 75\%$ de los criterios diagnósticos de un trastorno y existe deterioro funcional) o ausentes.¹⁹ En México fue traducida al español y evaluada en su confiabilidad inter-evaluador; se reportaron coeficientes kappa para TDAH de 0.91, para TDM 0.76; para el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) 0.53, para TND 0.71 y en general para cualquier trastorno internalizado en 0.84 y para cualquier trastorno externalizado en 0.87.²⁰

Children's Global Assessment Scale. Es un instrumento para la valoración del funcionamiento global o general en sujetos, que califica el clínico, después de la entrevista del K-SADS-PL. El C-GAS ofrece ejemplos de funcionamiento cada diez puntos. La escala se puede evaluar del 1 al 100. El 100 está reservado para aquellos individuos que no sólo están exentos de psicopatología sino que muestran rasgos considerados como de salud mental positiva como un funcionamiento superior, elevados intereses, integridad, calidez, etc, y el 1 cuando se manifiestan ideas de muerte. La puntuación de cero se reserva para cuando la información no es adecuada. Se ha considerado como un *mayor funcionamiento* cuando se reporta una puntuación por arriba de 81, mientras que cuando se reportan puntuaciones iguales y/o por debajo de 80 se considera un *menor funcionamiento* o un deterioro en el funcionamiento global; finalmente cabe recordar que conforme va disminuyendo la puntuación en la escala se considera que equivale a una interferencia moderada hasta severa, donde puntuaciones por debajo de 30 se traducen como una incapacidad para funcionar en la mayoría de las áreas.²¹ Se ha demostrado que la traducción al idioma español presenta validez y confiabilidad adecuada (test-retest e interevaluador), reportándose un coeficiente de correlación intraclase de 0.61 a 0.91.²²

Procedimiento

Se realizó una invitación directa a los pacientes de la consulta externa de la CTA del INPRFM que tenían el diagnóstico de TB y tuvieran hijos biológicos con edades de entre seis y 17 años de edad, para formar parte de este proyecto. Se

participó en los grupos psicoeducativos de los pacientes con TB, donde también se realizaron invitaciones para integrarse a la investigación. A aquellos padres que aceptaron se les explicó en qué consistía la investigación y posteriormente se les otorgó Carta de Consentimiento Informado para ellos y Carta de Asentimiento Informado para los niños y adolescentes donde firmaron su participación. Una vez que aceptaron participar en el estudio se procedió a su evaluación mediante la entrevista K-SADS-PL, así como con la escala C-GAS. Las evaluaciones fueron realizadas por tres investigadores, médicos especialistas en psiquiatría capacitados para la realización del K-SADS y del C-GAS. Los casos identificados fueron atendidos dentro de la consulta externa de la Clínica de la Adolescencia del INPRFM.

Una vez completadas las evaluaciones se procedió a la recopilación e interpretación de resultados mediante análisis estadístico.

Análisis estadístico

Se utilizaron medidas de tendencia central para la descripción de las variables socio demográficas y clínicas, se utilizó χ^2 para comparar porcentajes. Se calcularon las razones de momios (OR) para la asociación de riesgos, además de que se efectuó un análisis multivariado por medio de regresión logística para predecir el comportamiento de las variables clínicas y socio demográficas como factores de riesgo o protectores para el funcionamiento global. La significancia estadística se estableció con $p < 0.05$. La captura y análisis de la información se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 17.0.

RESULTADOS

Datos demográficos

Se entrevistaron a 61 niños y adolescentes hijos de pacientes con diagnóstico de TB. Del total de la muestra, 62.3% fueron mujeres y 37.7% hombres; 47.5% escolares (seis a 12 años de edad) y 52.5% adolescentes (13 a 17 años de edad), 59% tenía familia biparental y 41% monoparental.

Los detalles en cuanto a las variables clínicas se muestran en el cuadro 1.

Funcionamiento global en el presente

Se analizó por género, grupo de edad y tipo de familia.

Por género, el mayor funcionamiento global (definido por > 81 puntos) se encontró en el 19.7% de los hombres *vs.* el 18% de las mujeres. El menor funcionamiento (definido por ≤ 81 puntos) se encontró con una diferencia significativa en el 44.3% de las mujeres *vs.* el 18% de los hombres ($\chi^2 = 3.29$, $p < 0.043$).

Cuadro 1. Porcentaje diagnóstico, media y DE* de la edad de inicio en hijos de padres con TB

Diagnósticos Eje I	% encontrado N=61	Edad inicio	
		X	DE
Trastorno:			
• Depresivo Mayor	21.3	10.56	2.506
• Ansiedad Generalizada	24.6	8.00	2.697
• Ansiedad de Separación	29.5	5.17	1.472
• Por Déficit de Atención con Hiperactividad	59.0	6.11	1.537
• Negativista Desafiante	49.2	7.60	1.897
Fobia social	13.1	7.20	2.049
Fobia específica	27.9	7.50	2.380

*DE=desviación estándar.

En cuanto al grupo de edad, se observó un menor funcionamiento en el 24.6% de escolares y en el 37.7% de los adolescentes, sin diferencias estadísticamente significativas.

Respecto al tipo de familia, la monoparental reportó el 13.1% con mayor funcionamiento y 27.9% con menor funcionamiento, mientras que las familias biparentales reportaron 24.6% y 34.4% de mayor y menor funcionamiento, respectivamente.

Sólo se obtuvieron diferencias significativas entre los porcentajes de hombres y mujeres con menor funcionamiento global.

Los detalles de los porcentajes de mayor y menor funcionamiento según las variables clínicas se muestran en el cuadro 2.

Asociación de riesgos

El TDM, el TDAH y el TND mostraron una razón de momios (RM) mayor de 10, sólo el TAS y la fobia social no mostraron RM significativos. Los detalles se muestran en el cuadro 3.

Cuadro 2. Comparación de las variables clínicas de acuerdo al nivel de funcionamiento global en el presente

Variable	Funcionamiento		χ^2	p
	Mayor* N(%)	Menor** N(%)		
Trastorno:				
• Depresivo Mayor	1 (1.6)	12(19.7)	6.33	0.0090
• Ansiedad Generalizada	2 (3.3)	13(21.3)	5.03	0.0190
• Ansiedad de Separación	4 (6.6)	14(23.0)	2.60	0.6500
• Por Déficit de Atención con Hiperactividad	6 (9.8)	30(49.2)	16.55	0.0001
• Negativista Desafiante	4 (6.6)	26(42.6)	14.92	0.0001
Fobia social	2 (3.3)	6 (9.8)	0.63	0.2370
Fobia específica	2 (3.3)	15(24.6)	6.75	0.0070
Historia de Abuso	7(11.5)	24(39.3)	6.13	0.0100

*Mayor funcionamiento: puntuaciones por arriba de 81 puntos en la escala C-GAS.

**Menor funcionamiento: puntuaciones iguales y/o por debajo de 80 puntos en la escala C-GAS.

Cuadro 3. Riesgo de presentar un menor funcionamiento en presencia de un trastorno psiquiátrico

Variable	RM (IC 95%)	Valor de p
Trastorno:		
• Depresivo Mayor	10.14 (1.22 - 84.38)	0.0090
• Ansiedad Generalizada	5.46 (1.10 - 26.98)	0.0190
• Ansiedad de Separación	2.77 (0.78 - 9.80)	0.6500
• Por Déficit de Atención con Hiperactividad	10.62 (3.15 - 35.78)	0.0001
• Negativista Desafiante	10.29 (2.87 - 36.90)	0.0001
Fobia social	1.96 (0.36 - 10.69)	0.2370
Fobia específica	6.84 (1.39 - 33.56)	0.0070
Historia de cualquier tipo de abuso	3.91 (1.29 - 11.84)	0.0100

Finalmente se realizó un análisis multivariado donde se reafirmó que el género femenino presenta un riesgo tres veces mayor de exhibir un menor funcionamiento global, al igual que existe un mayor riesgo para el TDAH y TND, mostrándose los detalles en el cuadro 4.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los trastornos internalizados, específicamente el TDM, el TAG y la fobia específica, así como los externalizados: el TDAH y el TND, así como el género femenino y la historia de abuso se asociaron con un menor funcionamiento global. El TDM, el TDAH y el TND se asocian en más de diez veces con el riesgo de presentar un menor funcionamiento global.

Encontramos que las variables clínicas como el TDM, el TAG, el TDAH, el TND, la fobia específica y la historia de abuso tienen una mayor frecuencia de presentación en los sujetos evaluados. En otras investigaciones estas variables se han visto asociadas de manera específica con un menor funcionamiento interpersonal;²³ los datos previos concuerdan con lo ya reportado en investigaciones anteriores.¹¹

Se concluye que los hijos de pacientes con TB constituyen un grupo de alto riesgo para el desarrollo tanto de trastornos afectivos como de trastornos de conducta.²⁴ En este estudio no se encontraron asociaciones significativas entre

Cuadro 4. Modelo de regresión logística para las variables clínicas y el género en relación al menor funcionamiento

Variable	χ^2 Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Género femenino	2.106	1	.147	3.559
Trastorno:				
• Depresivo Mayor	.014	1	.906	1.206
• Ansiedad Generalizada	.370	1	.543	2.226
• Déficit de Atención con Hiperactividad	3.618	1	.057	4.758
• Negativista Desafiante	5.768	1	.016	9.018
Fobia específica	1.629	1	.266	3.215
Historia de abuso	2.972	1	.202	2.593

el género masculino y las variables clínicas como el TDAH, el TDM o el TND, y un menor funcionamiento global.

Las edades de inicio para los trastornos externalizados se ubican en la infancia y para los internalizados, en la adolescencia.²⁵ Nuestros hallazgos vuelven a confirmar esta información. La presencia de TDAH y/o TND muestra una mayor asociación con un menor funcionamiento global, dato que difiere de lo descrito previamente en la bibliografía.²⁶ Otro hallazgo muy interesante, contrario a nuestras expectativas, y que aparentemente resulta como reportado por primera vez en muestras de hijos de pacientes con TB, es el hecho de una mayor presentación de psicopatología en pacientes del género femenino que, sin embargo, es un dato que deberá tomarse con las precauciones pertinentes dadas las características de la muestra utilizada. Contrario a lo esperado, los sujetos procedentes de familias monoparentales no presentaron un menor funcionamiento global en comparación con los de familias biparentales, sin embargo, por los datos obtenidos no se puede llegar a ninguna conclusión.

Tuvimos un elevado reporte de historia de abuso (ya sea físico, psicológico o sexual) en los participantes en esta investigación, por lo que se podría comentar que el abuso puede ser secundario a los problemas inherentes a la propia psicopatología del padre como a la psicopatología del menor que condicionan que haya una baja tolerancia con una agresión abierta, mismos que coinciden con una presentación previa de algún trastorno psiquiátrico y que recientemente se ha comentado en la literatura médica.²⁷

Así, debemos tener en cuenta lo ya sabido desde años atrás y que mantiene su vigencia hasta la actualidad en cuanto a que generalmente los hijos de padres con diagnóstico de TB tendrán los niveles más elevados de psicopatología, así como que su presentación suele ser a edades más tempranas que en el resto de la población,²⁸⁻³⁰ por lo que resulta prioritario llevar un seguimiento con la finalidad de identificar oportunamente trastornos psiquiátricos que puedan ser prevenidos y, sobre todo, para limitar su efecto en el funcionamiento global del niño o adolescente.

Limitaciones

El diseño transversal de este estudio no permite establecer causalidad, y no es posible hacer mayor seguimiento de los pacientes en cuanto a sus diagnósticos recordando la estabilidad temporal diferente en cada uno de ellos, e incluso en la evolución del propio funcionamiento ya sea a la mejoría o al empeoramiento. Se utilizó un tipo de muestreo no probabilístico por lo que el grado de representatividad o validez externa puede ser cuestionable, por lo que en investigaciones futuras deberá de buscarse expandir el universo de la población a otras instituciones que atiendan a pacientes con diagnóstico de TB. Una limitación muy importante es que no se contó con un grupo control. Finalmente, las evaluaciones diagnósticas y del funcionamiento global fueron hechas

en distintos periodos de tiempo, situación que podría influir en la distinta presentación de psicopatología en los sujetos que participaron en esta investigación.

REFERENCIAS

1. Mardomingo MJ, Sánchez P, Parra E, Espinosa A. Trastornos psiquiátricos de los padres y psicopatología en los hijos. *Rev Psiq Inf Juv* 2005;4:2-8.
2. Wals M, Verhulst F. Child and adolescent antecedents of adult mood disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2005;18:15-19.
3. Lapalme M, Hodgind S, Laroche C. Children of parents with bipolar disorder: a meta-analysis of risk for mental disorders. *Can J Psychiatry* 1997;42:623-631.
4. Manon HJ, Huibert B, Marjolein W, Catrien G. Impact of stressful life events, familial loading and their interaction on the onset of mood disorders: study in a high-risk cohort of adolescents offspring of parents with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2004;185:97-101.
5. DelBello MP, Geller B. Review of studies of child and adolescents offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord* 2001;3:325-334.
6. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Monk K et al. Psychiatric disorders in preschool offspring of parents with bipolar disorder: The Pittsburgh Bipolar Offspring Study (BIOS). *Am J Psychiatry* 2010;167:321-330.
7. Birmaher B, Ehmann M, Axelson DA, Golstein BI et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children (K-SADS-PL) for the assessment of preschool children -A preliminary psychometry study. *J Psychiat Res* 2009;43:680-686.
8. Hirshfeld-Becker DR, Biederman J, Henin A, Faraone SV et al. Psychopathology in the young offspring of parents with bipolar disorder: A controlled pilot study. *Psychiatry Res* 2006;145:155-167.
9. Golstein BI, Shamseddeen W, Axelson DA, Kalas C et al. Clinical, demographic, and familial correlates of bipolar spectrum disorders among offspring of parents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:388-396.
10. Wals M, Hillegers MHJ, Reichart CG, Ormel J. Stressful life events and onset of mood disorders in children of bipolar parents during 14-month follow-up. *J Affect Disord* 2005;87:253-263.
11. Reichart CG, van der Ende J, Wals M, Hillegers MH et al. Social functioning of bipolar offspring. *J Affect Disord* 2007;98:207-213.
12. Singh MK, DelBello MP, Stanford KE, Soutullo C et al. Psychopathology in children of bipolar parents. *J Affect Disord* 2007;102:131-136.
13. Bella T, Golstein T, Axelson D, Obreja M et al. Psychosocial functioning in offspring of parents with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2011;133:204-211.
14. Ostiguy CS, Ellenbogen MA, Linnen AM, Walker EF et al. Chronic stress and stressful life events in the offspring of parents with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2009;114:74-84.
15. Medina-Mora ME, Borges G, Lara C, Benjet C et al. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: Resultados de la encuesta nacional de epidemiología psiquiátrica en México. *Salud Mental* 2003;26:1-16.
16. Benjet C, Borges G, Medina-Mora ME, Zambrano J et al. Youth mental health in a populous city of the developing world: results from the Mexican Adolescent Mental Health Survey. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50:386-395.
17. Zavaleta P, De la Peña F, Palacios L. Estudio comparativo de psicopatología en niños y adolescentes hijos de padres con y sin diagnóstico de trastorno bipolar. Tesis de especialidad en psiquiatría infantil y de la adolescencia. México: UNAM; 2011; pp.18-20.
18. Leverton TJ. Parental psychiatric illness: the implications for children. *Curr Opin Psychiatry* 2003;16:395-402.
19. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:980-988.

20. Ulloa R, Ortíz S, Fresán A, De La Peña F et al. Estudio de fiabilidad interevaluador de la versión en español de la Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children Present and Lifetime Version (K-SADS-PL). *Actas Esp Psiquiatr* 2006;34:36-40.
21. Schaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P et al. A children's Global Assessment Scale (C-GAS). *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:1228-1231.
22. Ezpeleta L, Granero R, De la Osa N. Evaluación del deterioro en niños y adolescentes a través de la Children's Global Assessment Scale (C-GAS). *Rev Psiquiatr Infanto-Juvenil* 1999;1:18-26.
23. Reichart CG, Wals M, Hillegers MH, Ormel J et al. Psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *J Affect Disord* 2004;78:67-71.
24. Linnen AM, aan het Rot M, Ellenbogen MA, Young SN. Interpersonal functioning in adolescent offspring of parents with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2009;114:122-130.
25. Zappitelli MC, Bordin IA, Hatch JP, Caetano SC et al. Lifetime psychopathology among the offspring of bipolar I parents. *Clinics* 2011;66:725-730.
26. Cosgrove VE, Rhee SH, Gelhorn HL, Boeldt D et al. Structure and etiology of co-occurring internalizing and externalizing disorders in adolescents. *J Abnorm Child Psychol* 2011;39:109-123.
27. Birmaher B, Axelson D, Monk K, Kalas C et al. Lifetime psychiatric disorders in school-aged offspring of parents with bipolar disorder: the Pittsburgh Bipolar Offspring study. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:287-296.
28. McLaughlin KA, Gadermann AM, Hwang I, Samson NA et al. Parent psychopathology and offspring mental disorders: results from the WHO World Mental Health Surveys. *Br J Psychiatry* 2012;200:290-299.
29. Chang KD, Steiner H, Ketter TA. Psychiatric phenomenology of child and adolescent bipolar offspring. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:453-460.
30. Diler RS, Birmaher B, Axelson D, Obreja M et al. Dimensional psychopathology in offspring of parents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2011;13:670-678.

Artículo sin conflicto de intereses