

**Caracterización cognitiva de hijos de pacientes con
esquizofrenia, trastorno bipolar y casos controles con rasgos
de TDAH.**

Autora: Sarabia Virón, Ana

Tutor/a académico/a: Rodríguez Toscano, Elisa

Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Gregorio
Marañón, Madrid

2016-2017

AUTORIZACIÓN DE LA TUTORA DE TRABAJO DE FIN DE MÁSTER PARA SU PRESENTACIÓN.

Dra. ELISA RODRÍGUEZ TOSCANO, doctora en Psicología por el programa de doctorado de neurociencia, es investigadora postdoctoral en el Grupo de investigación del Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

INFORMA:

Que ANA SARABIA VIRÓN ha realizado bajo su dirección y tutela el trabajo que presenta como trabajo de fin de máster titulado **“Caracterización cognitiva de hijos de pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y casos controles con rasgos de TDAH”**, cumpliendo con los requisitos necesarios.

AUTORIZA:

La presentación del citado trabajo de fin de máster.

En Madrid, a 31 de agosto de 2017

Fdo. Dra. Elisa Rodríguez Toscano

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no podría haberse realizado sin los conocimientos adquiridos en el presente Máster; aportándome todas sus asignaturas las nociones necesarias para llevar a cabo este estudio.

La realización del presente trabajo final del Máster es fruto de las orientaciones y sugerencias de la Dra. Elisa Rodríguez Toscano, quien me ha conducido durante estos meses con un talante abierto y generoso, guiándome sin ser directivo y mostrando en cada momento una inmejorable disposición ante las dudas que durante la realización del mismo me surgieron, aportando valiosas observaciones que en todo momento guiaron esta investigación.

También, quiero agradecer al Grupo de investigación del Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, por permitir realizar las prácticas con ellos aportándome conocimientos y haciéndome sentir como en casa.

Y, por supuesto a mi pareja que supo respetar durante este tiempo mis horas de estudio y siempre me apoyó al máximo.

INDICE

1. RESUMEN	6
2. PALABRAS CLAVE	7
3. INTRODUCCIÓN	8
3.1 Trastorno bipolar y esquizofrenia.....	8
3.2 Hijos de personas con Trastorno bipolar o esquizofrenia: una población de alto riesgo	10
3.3.1. Trastorno por Déficit de Atención e hiperactividad en hijos de personas con esquizofrenia o trastorno bipolar	11
3.3.2. Rendimiento cognitivo en hijos de personas con esquizofrenia o trastorno bipolar	12
4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS DEL TRABAJO	15
5. METODOLOGÍA	17
5.1 Muestra	18
5.1.1 Criterios de inclusión y exclusión del estudio	18
5.1.2 Consideraciones de género	20
5.2 MATERIALES	21
5.2.1 Evaluación sociodemográfica y clínica	21
5.2.2 Evaluación neuropsicológica	22
5.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	25

6 RESULTADOS.....	26
6.1 Descripción sociodemográfica y clínica de la muestra.....	26
6.2 Comparación del rendimiento cognitivo entre los hijos de pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y casos controles	28
6.3 Influencia de las variables sexo, edad, estatus y hermanos en el estudio en la comparación del rendimiento cognitivos entre los tres grupos.	30
7. DISCUSION	32
7.1 Limitaciones y puntos fuertes del estudio.....	34
8. CONCLUSIONES	35
9. BIBLIOGRAFIA	37
10. ANEXOS	42

1. RESUMEN

Los descendientes de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno bipolar se consideran una población de alto riesgo para desarrollar síntomas psicopatológicos. En literatura previa se ha observado que en comparación con la descendencia de controles sanos, los hijos de personas con esquizofrenia o trastorno bipolar han demostrado déficit cognitivo y una mayor probabilidad de desarrollar Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH). Por lo tanto, el estudio del perfil cognitivo de SzOff y BDOff con sintomatología del TDAH podría servir para detectar marcadores o perfiles sintomáticos de poblaciones vulnerables. Este estudio cuenta con una muestra de 74 personas para comparar los perfiles cognitivos de tres muestras con sintomatología de TDAH (24 SzOff, 25 BDOff, 25 CcOff). Se utilizó una amplia batería neuropsicológica para evaluar seis dominios cognitivos: atención, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, memoria y aprendizaje, función ejecutiva y memoria visual. Se observaron diferencias significativas en la cognición global ($F_{2, 68} = 8,09$, $p=0,001$) y en dos dominios específicos como la memoria de trabajo ($F_{2, 71} = 7,74$, $p = 0,001$) y la memoria visual ($F_{2, 73} = 4,48$, $p= 0,015$). El grupo de SzOff con síntomas de TDAH tiene un desempeño cognitivo global inferior en comparación con los otros dos grupos. Estos resultados sugieren que los síntomas del TDAH podrían aumentar la vulnerabilidad de otras características clínicamente relevantes, como la capacidad cognitiva en el grupo de hijos de pacientes con esquizofrenia.

2. PALABRAS CLAVE

Descendientes, esquizofrenia, trastorno bipolar, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), cognición.

3. INTRODUCCIÓN

3.1 Trastorno bipolar y esquizofrenia

El trastorno bipolar es una enfermedad mental severa. Las personas que la sufren experimentan cambios de ánimo extremos, en los que intercalan periodos de manía y de depresión. Un episodio de manía es un período bien definido de estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento exacerbado de la actividad o la energía dirigida a un objetivo. Para que se considere un episodio de manía, dicho estado debe durar como mínimo una semana y estar presente la mayor parte del día, casi todos los días (o cualquier duración si se necesita hospitalización). Un periodo de depresión mayor implica un estado de ánimo deprimido o pérdida de interés o de placer durante el mismo período de dos semanas (DSM-V, 2015).

En España se estima una prevalencia de 70 casos por 100.000 habitantes. (Roy, 2015). En estudios previos, en los hombres el trastorno aparece a una edad más temprana que en las mujeres y se ha observado una edad de inicio, con una frecuencia máxima entre los 28 y 44 años, y una disminución del riesgo a partir de los 50 años. Sin embargo, los últimos estudios han destacado una alta prevalencia de la enfermedad con inicio precoz (entre los 20-25 años), habiendo incluso un 25% de los casos se diagnostican antes de los 17 años (Roy, 2015).

Las personas que sufren esta enfermedad presentan periodos de pérdida de interés en sus actividades habituales, falta de concentración, intensa apatía y alteraciones del sueño y apetito (tanto en sentido de aumento como de disminución). Las personas cuya sintomatología comienza antes de los 18 años

tienden a experimentar un curso prospectivo peor de la sintomatología del estado de ánimo y tasas más altas de enfermedad psiquiátrica comórbida en comparación con aquellos con inicio adulto. (Roy, M. 2015). Es importante poder mejorar la identificación del trastorno bipolar en la infancia y en la adolescencia ya que puede aumentar la oportunidad de observar síntomas prodrómicos, es decir, los síntomas iniciales que preceden al desarrollo de una enfermedad y mejorar el curso y los resultados a largo plazo.

Por otro lado, la psicosis o trastorno psicótico constituye un grupo de trastornos mentales caracterizados por la presencia, en grado heterogéneo y variable, de alteraciones del pensamiento (síntomas positivos, en forma de delirios, alucinaciones o desorganizaciones del discurso y/o forma del pensamiento), alteraciones de la funciones volitivas (en forma de los llamados síntomas negativos, como abulia, apatía o anhedonia), problemas de regulación de la afectividad y alteración de las funciones cognitivas (sobre todo atención, memoria y lenguaje). (Van Os et al., 2010).

En España se estima que la padecen unas 400.000 personas y se cree que muchas otras están sin diagnosticar. La tasa de incidencia de esquizofrenia es ligeramente mayor en hombres que en mujeres y además, la edad de presentación se sitúa entre los 15 y los 35 años (50% por debajo de los 25 años), siendo infrecuente después de los 40 años. (Caldas, JM et al., 2005)

El análisis de las características psicopatológicas de la esquizofrenia sugieren que los síntomas pueden agruparse en cuatro categorías principales: síntomas positivos (que abarca los delirios y alucinaciones); síntomas negativos (falta de motivación, reducción espontánea habla y el aislamiento

social), alteraciones en cognición (dificultades en la memoria, atención y funcionamiento ejecutivo); y alteraciones afectivas (Van Os et al., 2009).

La etiología de ambas enfermedades está relacionada con factores genéticos y ambientales. En la esquizofrenia desde la perspectiva genética no han detectado un único gen responsable sino más bien una vulnerabilidad genética que se manifiesta cuando hay una copresencia de factores ambientales desencadenantes (Van Os, 2009). En el trastorno bipolar Goetz et al. (2017) refirieron que el trastorno bipolar tiene un factor genético de hasta el 85% y que puede desencadenarse mediante acontecimientos estresantes o enfermedades físicas que pueden provocar cambios en el estado de ánimo.

3.2 Hijos de personas con Trastorno bipolar o esquizofrenia: una población de alto riesgo

Una historia familiar con psicopatología grave comprende uno de los predictores para el trastorno bipolar y otras patologías psiquiátricas. Los estudios que examinan descendientes de padres con esquizofrenia o trastorno bipolar han observado un mayor riesgo de desarrollar otros trastornos psiquiátricos a lo largo de la vida. En particular, el Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) se ha destacado como un diagnóstico frecuente en esta población (Duffy, 2012). Es por ello que a los hijos de personas con esquizofrenia o trastorno bipolar se les considera población de alto riesgo.

Además del diagnóstico de TDAH en esta población de alto riesgo de hijos de pacientes con patología psiquiátrica se han observado otras alteraciones. Las alteraciones clínicas y cognitivas como la angustia emocional

o las dificultades en la memoria de trabajo han sido descritas anteriormente (Morón-Nozaleda, 2016; De la Serna, 2015).

3.3.1. Trastorno por Déficit de Atención e hiperactividad en hijos de personas con esquizofrenia o trastorno bipolar

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) presenta comorbilidad con respecto al trastorno bipolar, es decir, los hijos de personas con trastorno bipolar tienen mayor prevalencia de padecer TDAH. (Álvarez, MJ., et al 2010).

El trastorno por déficit de atención/hiperactividad es un desorden neuroconductual de inicio en la infancia, definido por la presencia de tres síntomas nucleares: inatención, hiperactividad e impulsividad (Puddu et al, 2017).

El TDAH tiene una prevalencia del 3-7% de la población en edad escolar, es más común en varones que en mujeres y tiende a persistir un 50% en la adultez. Además, cursa con problemas académicos y se caracteriza por afectación del funcionamiento cognitivo, como disfunciones ejecutivas, u otros como la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva, la atención y la inhibición (Perote, 2012).

Algunos estudios han sugerido que el trastorno bipolar y el TDAH frecuentemente presentan comorbilidad en la juventud (Axelson, 2011). Además, las características de la sintomatología del TDAH han sido sugeridas como marcadores tempranos para el futuro desarrollo de psicopatología más

severa, en el que los síntomas inespecíficos en los niños avanzan hacia un diagnóstico más severo y específico en la adolescencia (Van Os, 2013).

Es difícil predecir la aparición de los síntomas psicóticos en pacientes con TDAH, pero se ha visto que es común el antecedente de TDAH en pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar (Artigas-Pallarés, 2003). Además, los hijos de pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar que además tienen sintomatología de TDAH pueden desarrollar otras enfermedades más graves y deben ser objeto de estudio para prevenir dichas afecciones.

3.3.2. Rendimiento cognitivo en hijos de personas con esquizofrenia o trastorno bipolar

Con respecto a la carga genética y ambiental que esta enfermedad conlleva los hijos de personas que padecen esquizofrenia o trastorno bipolar presentan déficits cognitivos en diferentes áreas como el nivel general de inteligencia, la memoria verbal y la velocidad de procesamiento (Roy, M. 2005).

Otros estudios destacan alteraciones más comunes en las áreas cognitivas de la atención (implica tener la habilidad de focalizar el esfuerzo mental en determinados estímulos, y a la vez, excluir otros), velocidad de procesamiento (capacidad que establece la relación entre la ejecución cognitiva y el tiempo invertido en realizar una tarea), funciones ejecutivas (función cognitiva de orden superior por la que podemos llevar a cabo tareas compleja. De esta manera, incluye la posibilidad de mantener la atención sostenida, la capacidad de retener información durante el desarrollo de una actividad, la resolución de

problemas, la supervisión de realizar correctamente la tarea y la flexibilidad para adaptarse a los requerimientos de dicha tarea) y memoria espacial (capacidad de recordar la posición de los objetos en el espacio) (Serna, 2016).

Podría existir un desarrollo lento inicial durante la infancia marcada por una deficiencia hasta los primeros años de la adolescencia. En diferentes estudios, señalan la importancia del inicio temprano de las alteraciones cognitivas como, por ejemplo, en la memoria visual ya que indicaría un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.

Los hijos de pacientes con esquizofrenia tienen más probabilidades de presentar deficiencias cognitivas en la atención, la memoria verbal, memoria de trabajo y funciones ejecutivas (Serna, 2016).

Sin embargo, existen numerosas variables con un gran efecto sobre las patologías de esquizofrenia o trastorno bipolar así como el rendimiento cognitivo en esta población. Algunas de ellas son la edad, el estatus socioeconómico, el sexo, o la patología psiquiátrica en otros miembros de la familia (Chiao, 2017).

Con respecto a la edad en individuos diagnosticados de trastorno bipolar y esquizofrenia como adultos han demostrado que entre el 30% y el 60% de ellos informan de su estado de salud antes de los 20 años de edad (Goetz, 2016). Otro estudio refiere que más del 75% de la descendencia de hijos de personas con trastorno bipolar, que desarrolló dicho trastorno, tuvo su primer episodio antes de los 12 años cumpliendo los criterios de trastorno bipolar no especificado. (Birmaher, 2009).

Con respecto al estatus socioeconómico se observa que los hijos de personas con trastorno bipolar tienen un nivel socioeconómico más bajo que los casos controles pero además la esquizofrenia es la enfermedad mental que tiene dicho estatus más limitado (Revheim, 2014).

En relación con el sexo se observó que la descendencia afectada en la esquizofrenia es más frecuente entre los hombres y que en la descendencia afectada en el trastorno bipolar es más frecuente en mujeres. (Laia, 2010)

Se han observado un aumento de riesgo de patología psiquiátrica en los hermanos frente a otros parientes de segundo grado (Larsson, 2013). Las altas tasas de trastornos mentales entre los familiares de los participantes y el número elevado de factores de riesgo ambientales que pueden compartir los participantes de los estudios y sus parientes cercanos (hermanos), hacen que la inclusión de varios hermanos de una misma familia en un estudio pueda influir en los resultados del mismo.

Teniendo en cuenta lo anterior, los estudios de evaluación de hijos de pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar que muestran la sintomatología clínica de TDAH proporcionan una oportunidad única para examinar una subpoblación más grave dentro dicho grupo. El estudio específico de las características cognitivas de dicho subgrupo frente a otros sujetos con los que comparten diagnóstico de TDAH pueden contribuir en la detección de un estado prodrómico o servir como marcadores de pronóstico.

Por todo lo mencionado con anterioridad, se recomienda hacer un examen exhaustivo previo en la población de riesgo para observar síntomas prodrómicos de estas enfermedades (Masías-Arias et al., 2014)

4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS DEL TRABAJO

De acuerdo a los hallazgos previos y teniendo en cuenta la importancia de investigar sobre las personas que están en alto riesgo de padecer una enfermedad mental, con este estudio se quisieron responder a unas determinadas preguntas:

¿Los hijos de pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar que además presentan sintomatología de TDAH presentan alteraciones en la cognición con respecto a los hijos de casos controles con el mismo diagnóstico de TDAH? Si es así ¿qué dominios cognitivos pueden estar más afectados?

¿Las variables de confusión edad, sexo o estatus socioeconómico pueden tener influencia en las diferencias cognitivas entre los grupos?

Por lo tanto, en este estudio, se proponen los siguientes objetivos:

- Valorar si las hijos de personas con esquizofrenia, trastorno bipolar, y con sintomatología de TDAH presentan diferencias cognitivas con respecto a hijos de casos controles con sintomatología de TDAH
- Analizar si las variables de sexo, edad y estatus socioeconómico están influyendo en las potenciales diferencias entre los tres grupos en el rendimiento cognitivo.

Por tanto, las hipótesis en esta investigación son las siguientes:

Los hijos de personas con esquizofrenia y trastorno bipolar y además, con sintomatología de TDAH presentarán peor rendimiento cognitivo en los dominios de atención, memoria verbal, memoria de trabajo y funciones ejecutivas que los hijos de personas sin patología psiquiátrica con rasgos de TDAH. .

El déficit cognitivo que presenten los hijos de personas con esquizofrenia y trastorno bipolar se mantendrá tras corregir por el sexo, la edad y el estatus socioeconómico.

5. METODOLOGÍA

Esta investigación forma parte del Estudio de *Características en niños y adolescentes hijos de pacientes con esquizofrenia o con trastorno bipolar* (The Bipolar and Schizophrenia Young Offspring Study) cuyas siglas en inglés es (BASYS). Es un estudio observacional, multi-céntrico, naturalístico, que tiene como objetivo evaluar factores clínicos, neuropsicológicos y de neuroimagen en niños y adolescentes descendientes de pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar. La investigación se llevó a cabo en dos departamentos de psiquiatría de niños y adolescentes en España: el Hospital Clínic de Barcelona y el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

El protocolo del proyecto incluía una entrevista clínica a padres e hijos, un análisis de sangre (genética) a padres e hijos, una evaluación neuropsicológica en los hijos y una resonancia magnética cerebral en los hijos. Todas estas pruebas tenían una duración aproximada de 4 horas.

La investigación que aquí se presenta comprende unos objetivos concretos, consistiendo en una parte del proyecto global que consiste en ampliar los datos existentes sobre las diferencias en el rendimiento neuropsicológico entre niños y adolescentes de alto riesgo (hijos de pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar) y los niños y adolescentes controles (hijos de sujetos control). Este estudio se centra en una subpoblación dentro de los de alto riesgo que presentan síntomas de TDAH.

5.1 Muestra

El proyecto global cuenta con 34 hijos de pacientes con esquizofrenia, 87 hijos de personas con trastorno bipolar y 107 hijos de personas casos controles (sin patología psiquiátrica).

Para el presente estudio se escogieron a aquellos participantes de los tres grupos (hijos de pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y casos controles) con sintomatología de TDAH. Por lo que la muestra que finalmente se utilizará en este estudio es: 74 sujetos (24 hijos de pacientes con esquizofrenia con sintomatología TDAH, 25 hijos de pacientes con trastorno bipolar con sintomatología TDAH y 25 casos controles con sintomatología TDAH).

Los hijos de pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar fueron reclutados a través de las unidades de hospitalización o consultas externas de los centros de salud mental por los psiquiatras. El reclutamiento en el caso de los casos controles fue mediante anuncios publicados en centros de atención primaria de salud y otros lugares de la comunidad dentro de la misma zona geográfica que los sujetos hijos de pacientes.

5.1.1 Criterios de inclusión y exclusión del estudio

Los criterios de inclusión para los grupos de hijos de pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar (alto riesgo) fueron:

- Edad comprendida entre 8 y 17 años.

- El padre o madre con diagnóstico de trastorno bipolar, esquizofrenia o esquizoafectivo según criterios DSM-IV.
- Firma del consentimiento informado (Anexo 1), para confirmar la comprensión y aceptación de colaborar en el estudio.

Los criterios de inclusión para el grupo de hijos de casos controles fueron:

- Edad comprendidas entre 8 y 17 años.
- Firma del consentimiento informado (Anexo 1), para confirmar la comprensión y aceptación de colaborar en el estudio.

Los criterios de exclusión para ambos grupos de sujetos (hijos de pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y de casos controles) fueron:

- Presencia de discapacidad intelectual.
- Presencia de enfermedad orgánica del Sistema Nervioso Central (SNC) y antecedente de traumatismo craneoencefálico.

El presente estudio ha centrado el análisis en el estudio de una submuestra obtenida de la muestra inicial. De los tres grupos de sujetos, se seleccionaron los hijos de personas con esquizofrenia, trastorno bipolar y de casos controles que mostraran rasgos de TDAH. Dichos rasgos se definieron como la obtención de las puntuaciones 2 (rasgos) o 3 (definitivo) en el suplemento de TDAH de la escala de Trastornos afectivos y esquizofrenia para menores de edad (K-SADS-PL).

5.1.2 Consideraciones de género

En el estudio principal se parearon los participantes de los grupos hijos de pacientes con hijos de controles por edad y sexo. Sin embargo, al ser esto una submuestra con otros criterios de inclusión, no se ha podido mantener esta condición.

5.2 MATERIALES

5.2.1 Evaluación sociodemográfica y clínica

En este estudio se obtuvieron de cada uno de los participantes sus datos sociodemográficos, tales como la edad, el sexo, la etnia y el estatus socioeconómico parental (SES) estimado mediante la escala de Hollingshead (Hollingshead y Redlich, 1958).

Con el objetivo de evaluar si existía psicopatología en los padres, se utilizó la versión española de la Entrevista clínica para trastornos del DSM-IV SCID-I y CIE-10 (First et al., 1997). En base a estos diagnósticos, se llevó a cabo la clasificación de los tres grupos de la muestra del estudio. Cada valoración fue realizada por un psiquiatra con experiencia y formado en dicha escala.

La evaluación clínica de los hijos se realizó utilizando la versión en español de la escala semiestructurada de trastornos afectivos y esquizofrenia para menores de edad (K-SADS-PL) (Kaufman et al., 1997, Ulloa Et al., 2006). Se administró a los hijos y, en el caso de que fuera necesario, se completó con información proveniente de los padres. Dicha exploración se llevó a cabo por parte de psiquiatras con experiencia y ciegos al diagnóstico de los padres.

5.2.2 Evaluación neuropsicológica

Con el fin de analizar los aspectos cognitivos en cada grupo, los dominios cognitivos que se valoran en esta investigación son la atención, la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo, la memoria visual, la memoria y el aprendizaje y la función ejecutiva. Cada uno de ellos se estimó a partir de la administración de test neuropsicológicos estandarizados. Ver tabla 1.

En la evaluación la atención se utilizó Continuous Performance test de Conners (CPT II, Conners, 2000), diseñado para evaluar diferentes dimensiones de la atención.

La velocidad de procesamiento se evaluó con la escala WAIS-IV a través de 3 subtests. También se evaluó mediante la escala Continuous Performance test de Conners (CPT II, Conners, 2000).

Para evaluar la memoria de trabajo se utilizó la escala de memoria WAIS-IV ya que es una escala de aplicación individual que evalúa diferentes capacidades mnésicas como Memoria lógica, Pares de palabras, Diseños, Reproducción visual, Suma espacial, Span de símbolos y Test breve para la evaluación del estado cognitivo. (Wechsler, 1997).

Para el estudio de la memoria verbal se utilizó el TOMAL. Es una batería validada en población española (Ballesteros, Bardisa, Reales, Muñiz, 2004) diseñada para evaluar la memoria dentro del rango de edad de 5 a 19 años.

Para la evaluación de la función ejecutiva se utilizó el subíndice de interferencia de la escala STROOP que evalúa la capacidad del sujeto de inhibir una respuesta automática. Está baremado en niños a partir de 7 años.

(Golden, J. C, 2001). Además, se empleó el Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST): dedicado a evaluar la habilidad del sujeto para desarrollar y mantener las estrategias de clasificación en diferentes categorías. (Heaton R. K, et al, 2001).

Para el estudio de la memoria visual se utilizó la escala de Weschler Memory Scale y la Escala de la figura compleja del Rey. Ambas pruebas consisten en la reproducción de la figura observada de forma inmediata y con un tiempo de demora determinado. (Cortés, 1996)

Por último, se calculó un índice de cognición global a partir de la media de todos los dominios cognitivos. Cada una de las variables fue transformada en puntuaciones Z en base a la media y desviación estándar del grupo control (niños y adolescentes sin patología psiquiátrica ni antecedentes familiares de la muestra inicial del proyecto). Para reducir la influencia de la variable edad, se realizó dicha transformación en tres rangos de edad: 7-14, 15-16, 17-18, en base a la categorización propuesta por estudios previos (Bombín, 2013). Todas las variables fueron transformadas de manera que a mayor puntuación, mejor rendimiento.

Las evaluaciones neuropsicológicas de esquizofrenia, trastorno bipolar y casos controles fueron realizadas por neuropsicólogos clínicamente experimentados tras haber demostrado una fiabilidad interevaluador mayor a 0.9.

Tabla 1.

Test Neuropsicológicos y variables agrupadas por dominios cognitivos.

Dominios cognitivos	Test neuropsicológico: índice
Atención global	○ WAIS-IV: cantidad de dígitos inversos ○ CPT: tiempo medio de reacción ○ CPT: omisiones ○ CPT: comisiones ○ CPT: D' ○ CPT: variabilidad
Velocidad de procesamiento	○ WAIS-IV: velocidad de procesamiento directa ○ CPT: tiempo medio de reacción
Memoria de trabajo	○ WAIS-IV: cantidad de dígitos directo ○ WAIS-IV: letras y números
Memoria verbal y aprendizaje	○ TOMAL: historias recuerdo inmediato directo ○ TOMAL: historias recuerdo demorado directo ○ TOMAL: Aprendizaje inmediato directo ○ TOMAL: Aprendizaje demorado directo
Funciones ejecutivas	○ STROOP: Puntuación de interferencia ○ WCST: número de errors perseverativos ○ WCST: Numero de errores ○ WCST: Respuestas correctas ○ WCST: Perseveraciones ○ WCST: Categorías
Memoria visual	○ WMS-III: memoria visual inmediata directa ○ WMS-III: memoria visual demorada directa ○ ROCF: Figura compleja del rey copia ○ ROCF: Figura compleja del rey memoria
○ Abr. WCST, Wisconsin Card Sorting Test (Test de clasificación de tarjetas Wisconsin) CPT, Continuous Performance Test. (Prueba de rendimiento continuo) ○ ROCF: Figura compleja del Rey	

5.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

La comparación de las variables sociodemográficas y clínicas entre los tres grupos de sujetos se realizaron mediante la prueba chi-cuadrado para las variables categóricas y mediante análisis de varianza (ANOVA) o Kruskal Wallis para las variables cuantitativas. Se utilizaron tests paramétricos o no paramétricos en función de la distribución de los datos de acuerdo con el test de Kolmogorov-Smirnov.

La comparación de las pruebas neuropsicológicas entre los tres grupos de sujetos se realizaron mediante ANOVAs y análisis de covarianza (ANCOVA) controlando por las variables influyentes: edad, sexo y estatus socioeconómico. Además, el mismo modelo se repitió incluyendo como covariable “tener un diagnóstico definitivo de TDAH (frente a rasgos)”.

Por último, se quiso controlar el hecho de se contara con hermanos de la misma familia en el estudio. Para ello, se utilizaron modelos mixtos en los que se incluyó: el dominio cognitivo como variable dependiente, el grupo (hijo de paciente con esquizofrenia, trastorno bipolar o control) como factor fijo, la edad, el sexo, el estatus socioeconómico como covariables y el hecho de tener un hermano en el mismo estudio (identificado por el número de familia) se incluyó como una variable aleatoria. Los tamaños del efecto se informarán mediante la D de Cohen.

A fin de controlar por comparaciones múltiples, se utilizó la corrección de Bonferroni. Se consideraron diferencias significativas en los resultados que mostraron un valor de $p < 0,05$. Para realizar el análisis estadístico y la gestión de información se utilizó el programa IBM SPSS STATISTICS versión 19.

6 RESULTADOS

6.1 Descripción sociodemográfica y clínica de la muestra

La muestra incluida en el presente estudio comprende 24 de hijos de personas con esquizofrenia (un 32.43% de la muestra total), 25 de hijos de personas con trastorno bipolar (un 33.79% de la muestra total) y 25 de hijos de personas sin patología (un 33.79% de la muestra total).

Los grupos de hijos de pacientes con esquizofrenia y de trastorno bipolar tuvieron un menor ratio de mujeres que en el grupo de hijos de casos controles. El grupo de hijos de pacientes con esquizofrenia contenía una menor edad media y menor ESE que el grupo de hijos de pacientes con trastorno bipolar. No se observaron diferencias en el grupo control con respecto a los otros dos grupos en dichas variables.

Para concluir, en el grupo de hijos de pacientes con esquizofrenia había un mayor porcentaje de sujetos con diagnóstico definitivo de TDAH frente al grupo de hijos de controles. En el grupo control la mayor parte de los sujetos mostraron rasgos de TDAH sin ser considerados con un diagnóstico definitivo. Todos los datos sociodemográficos y clínicos pueden verse en la tabla 2.

Tabla 2.

Descripción sociodemográfica y clínica de la muestra del estudio

Alto riesgo y rasgos ADHD.	HD ESQ (n=24)	HD TB (n=25)	HD Cc (n=25)	Chi ² /ANOVA	Post hoc
Edad, media (DE)	10.00 (3.34)	12.84 (2.82)	11.04 (3.69)	F _{2,73} = 4.66 p=0.013	HD ESQ<HD TB (p=0.010)
Sexo, mujeres n (%)	4 (16.67)	2 (8.00)	14 (56.00)	Chi ² = 16.54 p<0.001	HD ESQ < HD Cc (p=0.004) HD TB< HD Cc (p<0.001)
Estatus socioeconómico, media (DE)	26.67 (12.53)	51.54 (12.78)	47.68 (12.55)	F _{2,66} = 22.23 p<0.0001	HD ESQ<HD TB (p<0.001)
Raza, caucásicos n (%)	21 (87.50)	25 (100.00)	23 (92.00)	Chi ² = 10.38, p=0.239	
Hermanos en el estudio n (%)	6 (25.00)	6 (24.00)	2 (8.00)	Chi ² = 2.94, p= 0.230	
Diagnóstico de TDAH definitivo, n (%)	18 (75.00)	11 (44.00)	5 (20.00)	Chi ² = 15.36, p<0.001	HD ESQ > HD Cc (p< 0.001)

Nota. Comparación de proporciones o media de las variables sociodemográficas y clínicas entre los hijos de pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y casos controles con sintomatología de TDAH.

Abr. DE, desviación estándar; HD ESQ= hijos de pacientes con esquizofrenia con sintomatología de TDAH; HD TB hijos de pacientes con trastorno bipolar con sintomatología de TDAH; HD Cc: hijos de casos controles sin patología con sintomatología de TDAH

6.2 Comparación del rendimiento cognitivo entre los hijos de pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y casos controles

Las comparaciones entre los tres grupos de sujetos mostraron diferencias significativas en los dominios cognitivos de atención, memoria de trabajo, memoria y aprendizaje, memoria visual, y en el índice de cognición global. Los análisis de comparación por pares mostraron que los hijos de personas con esquizofrenia obtuvieron una puntuación menor que los otros dos grupos en los dominios cognitivos de memoria de trabajo, memoria visual y el índice de cognición global con un tamaño del efecto alto. Además, el grupo de hijos de pacientes con esquizofrenia mostraron menor rendimiento que los controles en atención y que los hijos de pacientes con trastorno bipolar en memoria y aprendizaje con un tamaño del efecto medio. La descripción y comparación de los dominios cognitivos puede verse en la tabla 3 y de todos los tests neuropsicológicos en el anexo suplementario 2.

Tabla 3.

Comparación de los dominios cognitivos en hijos de pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y casos controles.

	TDAH SzOff (n=24)	TDAH BDOff (n=25)	TDAH CcOff (n=25)	ANOVA/	Post hoc
MEMORIA VERBAL	-1.06 (0.91) [-1.45 - -0.66]	-0.33 (1.00) [-0.78 - 0.11]	-0.43 (0.92) [-0.81 - 0.04]	$F_{2,73} = 4.16$ p=0.02	SczO<BpO (p<0.023) SczO=Cc (p=0.073) BpO=CcO (p=0.88)
MEMORIA VISUAL	-1.29 (0.85) [-0.46 - 0.28]	-0.22 (0.88) [-0.61 - 0.17]	-0.25 (0.79) [-0.58 - 0.09]	$F_{2,73} = 10.44$ p<0.001	SczO<BpO (p<0.001) SczO<Cc (p=0.001) BpO=CcO (p=0.894)
FUNCIONES EJECUTIVAS	-0.09 (0.85) [-0.46 - 0.28]	0.07 (0.70) [-0.24 - 0.37]	0.13 (0.67) [-0.16 - 0.41]	$F_{2,70} = 0.61$ p=0.54	
MEMORIA DE TRABAJO	-1.37 (0.57) [-1.62 - -1.12]	-0.15 (0.90) [-0.55 - 0.25]	-0.25 (1.02) [-0.68 - 0.18]	$F_{2,71} = 13.93$ p<0.001	SczO<BpO (p<0.001) SczO<Cc (p<0.001) BpO=CcO (p=0.683)
ATENCIÓN	-0.31 (0.75) [-0.63 - 0.01]	-0.19 (0.57) [-0.43 - 0.06]	0.09 (0.44) [-0.10 - 0.27]	$F_{2,73} = 3.31$ P=0.042	SczO<BpO(p=0.05) SczO=Cc (p=0.990) BpO<CcO (p=0.024)
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO	-0.72 (1.26) [-1.27 - -0.018]	-0.40 (1.02) [-0.85 - 0.05]	-0.06 (0.67) [-0.32 - 0.20]	$F_{2,73} = 2.52$ p=0.088	
PUNTUACION GLOBAL	-0.79 (0.43) [-0.97 - -0.60]	-0.19 (0.44) [-0.38 - 0.002]	-0.18 (0.43) [-0.36 - 0.004]	$F_{2,68} = 14.82$ p<0.001	SczO= BpO (p=0.500) SczO<Cc (p=0.011) BpO=CcO (p=0.156)

Todas las variables tienen una distribución normal de acuerdo con el test Kolmogorov; Por lo tanto se utilizaron pruebas paramétricas. Solamente las categorías en la variable de la prueba de WCST no fueron distribuidas normalmente y sus resultados fueron confirmados usando la prueba no.parametrica (K-W =, p =)

Todas las varianzas del grupo fueron homogéneas. Análisis post hoc realizado con la prueba de Tukey.

6.3 Influencia de las variables sexo, edad, estatus y hermanos en el estudio en la comparación del rendimiento cognitivos entre los tres grupos.

El modelo lineal general tras controlar por las variables de sexo, edad y ESE mostró que la variable grupo (pertenecer al grupo de hijos de pacientes con esquizofrenia) explica las diferencias cognitivas en el índice de cognición global, con un tamaño del efecto medio ($d'=0.650$) y un porcentaje de varianza explicada del 38.70% y muestra tendencia a la significación en los dominios cognitivos de atención y memoria visual.

Los modelos que incluían los factores de sexo, edad, estatus socioeconómico, diagnóstico de TDAH y hermanos en el estudio mantuvieron la significación en el índice de cognición global, con un tamaño del efecto alto ($d'=0.807$) y un porcentaje de la varianza explicada del modelo de 38.50%, pero no en el resto de dominios. Véase en tabla 4.

Tabla 4.

Comparación de dominios cognitivos junto con variables de confusión de hijos de pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y casos controles.

	Modelo lineal general; μ^2 ; r^2 (% vz del modelo)		Modelos mixtos
Variables neuropsicologicas: dominios cognitivos	ANCOVA	ANCOVA	Modelos mixtos
Atención	$F_{2,66}=2.91$, $p=0.062$; 0.09 (d=0.531); 41.00%	$F_{2,66}=2.73$, $p=0.074$; 0.083 (d=0.601); 26.00%	$F_{2,61}=2.91$, $p=0.062$
Velocidad de procesamiento			
Memoria de trabajo	$F_{2,64}=2.29$, $p=0.110$; 0.072 (d=0.442); 29.90%	$F_{2,64}=2.10$, $p=0.132$; 0.067 (d=0.536); 28.80%	$F_{2,58}=2.06$, $p=0.140$
Memoria y aprendizaje	$F_{2,66}=1.53$, $p=0.230$; 0.05 (d=0.361); 14.80%	$F_{2,66}=1.43$, $p=0.250$; 0.045 (d=0.434); 13.60%	$F_{2,59}=1.30$, $p=0.280$
Función ejecutiva			
Memoria visual	$F_{2,66}=2.89$, $p=0.063$; 0.087(d=0.500); 34.00%	$F_{2,66}=2.11$, $p=0.130$; 0.066 (0.532); 35.90%	$F_{2,60}=2.83$, $p=0.067$
Global	$F_{2,61}=4.92$, $p=0.011$; 0.149 (d=0.650); 38.70%	$F_{2,61}=4.50$, $p=0.016$; 0.140 (d=0.807); 38.50%	$F_{2,56}=4.92$, $p=0.011$
	Controlado por sexo, edad, ESE	Controlado por sexo, edad, ESE, diagnóstico	Controlado por sexo, edad, ESE factor aleatorio de hermanos en el estudio

NOTA.

ABR. Sex: sexo, ESE: estatus socioeconómico

La comparación de las pruebas neuropsicológicas entre los tres grupos de sujetos se utilizaron ANOVAs y análisis de covarianza (ANCOVA);

Todas las variables del grupo fueron homogéneas. Análisis post hoc realizado con la prueba de Tukey. ANCOVA para realizar análisis de covarianza

7. DISCUSION

Este estudio se ha centrado en la investigación de posibles diferencias en déficits cognitivos en hijos de pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y casos controles con sintomatología de TDAH. Se considera importante el análisis de diferentes alteraciones de esta población, para poder llegar a identificar síntomas prodrómicos o perfiles de riesgo.

El principal hallazgo de este estudio es que los hijos de pacientes con esquizofrenia con sintomatología de TDAH tienen afectadas áreas cognitivas en comparación con hijos de casos controles y de pacientes con trastorno bipolar. Estas dificultades se presentan principalmente en los dominios cognitivos de atención, memoria visual y memoria de trabajo, así como en el rendimiento cognitivo global (que implicaba la afectación de todos los dominios a la vez).

Diversos estudios han investigado también estas diferencias y han descubierto que hay diferencias cognitivas entre hijos de pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar con respecto a los casos controles.

Con respecto al estudio (De la Serna et al, 2016) se observan diferencias en los déficits cognitivos ya que, no obtienen alteración en la memoria de trabajo. Por el contrario, en la memoria visual ambos estudios encuentran significación entre los hijos de pacientes con esquizofrenia y los hijos de casos controles.

En comparación con el estudio (Groom et al, 2008) los hermanos de hijos de pacientes con esquizofrenia se utilizó como un factor sociodemográfico y no como un grupo de muestra. En el estudio anteriormente citado, obtuvieron una significación en la atención al compararla con hijos de casos controles al igual que en nuestro estudio.

Además, en el estudio de (Klemm et al, 2006) señalaron que los sujetos con riesgo de esquizofrenia tienen alteraciones en las funciones ejecutivas, memoria de trabajo, atención y flexibilidad cognitiva. En comparación con nuestro estudio sí que se obtuvo una alteración en hijos de pacientes con esquizofrenia y sintomatología de TDAH en la memoria de trabajo y en el rendimiento cognitivo de manera general.

Es importante señalar que estos resultados se obtuvieron teniendo en cuenta variables de confusión tales como la edad, el sexo, los factores socioeconómicos y la sintomatología de TDAH. Se obtuvo significación al igual que en el estudio (De la Serna et al, 2016). Teniendo en cuenta que nuestra muestra es pequeña, el análisis de las covariables no nos permite tener la capacidad para alcanzar la significación pero la tendencia a ella se mantiene siendo significativo el dominio de la cognición global.

En comparación con otro estudio (Padullés, et al 2016) no encuentran significación en las covariables comentadas con anterioridad al comparar la descendencia de hijos de pacientes con esquizofrenia e hijos de casos controles.

Al igual que en este estudio (Keshavan et al, 2008) señala que los hijos de pacientes con patología psiquiátrica tienen mayor riesgo de desarrollar TDAH (sobre todo esquizofrenia y trastorno bipolar) y remarca la importancia, al igual que en este estudio la importancia de las manifestaciones premórbidas y del comportamiento para detectar precozmente un diagnóstico.

7.1 Limitaciones y puntos fuertes del estudio

La principal limitación de nuestro estudio es el pequeño tamaño de la muestra, sobre todo en el grupo de hijos de pacientes con esquizofrenia. Esto puede haber generado una pérdida de poder estadístico y por lo tanto ha podido impedir resultados significativos en el estudio, sobre todo al incluir en los modelos estadísticos las covariables. Es importante destacar que la muestra utilizada en el presente estudio es de difícil reclutamiento.

Además, resulta complicado discernir si las diferencias entre los tres grupos de sujetos tienen que ver con características propias de una población con fenotipos de riesgo, o exclusivamente al hecho de pertenecer a un grupo de hijos de pacientes con una patología grave.

Entre los puntos fuertes del estudio se encuentran la metodología empleada. Este estudio se ha basado en un proyecto multidisciplinar coordinado con una financiación competitiva y con una gran cantidad de datos neuropsicológicos fiables y válidos.

Los modelos estadísticos utilizados (e.g. modelos mixtos) permiten dar respuesta a las hipótesis planteadas, adecuándose a las características de la muestra y los datos utilizados. Por último, la inclusión de un grupo de hijos de controles sin patología pero con rasgos o sintomatología de TDAH nos proporciona resultados más generalizables.

8. CONCLUSIONES

Este estudio multicéntrico pretende describir las características cognitivas en los hijos de pacientes diagnosticados de esquizofrenia y trastorno bipolar con sintomatología de TDAH que les distinga de los sujetos hijos de controles sanos. Es importante señalar que los hijos de pacientes con esquizofrenia con sintomatología de TDAH tienen un peor rendimiento cognitivo que los grupos de hijos de pacientes con trastorno bipolar y casos controles con sintomatología de TDAH.

Este estudio saca a la luz que los dominios cognitivos más afectados en los grupos de hijos de personas con esquizofrenia son los de memoria visual y la memoria de trabajo. Es interesante destacar que ambos dominios son característicos de estas poblaciones, en concreto, sin ser los dominios asociados a sus rasgos de TDAH.

Es importante señalar que los hijos de personas con trastorno bipolar tienen resultados similares en cuanto al rendimiento cognitivo con los hijos de casos controles cuando todos sufren TDAH.

También hay que resaltar que los hijos de pacientes con esquizofrenia han tenido mayores complicaciones al realizar las pruebas cognitivas a pesar de que los factores como el sexo, el ESE o la edad interfieren de manera significativa lo que conlleva una incapacidad mayor al realizar cualquier aspecto de la vida diaria. A pesar de estos factores, se mantiene la tendencia de que este grupo sufre un déficit global con respecto a la cognición.

Se considera crucial realizar estudios de seguimiento de esta población de alto riesgo para la detección de perfiles sintomatológicos de riesgo, que permitan llevar a cabo intervenciones tempranas de determinadas patologías y así, evitar que estas personas sufran de estigma social en el futuro.

9. BIBLIOGRAFIA

- Artigas-Pallarés, J. (2003). Comorbilidad en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Revista de neurología*, 36, 68-78.
- Bausela, E. (2005). SPSS: Un instrumento de análisis de datos cuantitativos. *Revista de Informática Educativa y Medios Audiovisuales*, 2(4), 62-69.
- Boris Birmaher, B. Axelson, D. Monk, K. Kalas, C. Goldstein, B. Hickey, MB. Obreja, M. Ehmann, M. Lyengar, S. Shamseddeen, W. Kupfer, D. y Brent, D. (2009). Lifetime Psychiatric Disorders in School-aged Offspring of Parents With Bipolar Disorder. *Archivo general de Psiquiatría*, 66(3), 287-296. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2008.546
- Caldas, JM. Torres, F. (2005). Atención a personas con trastornos comunitarios. *Publicación técnica y científica*, 601.
- Campos, JC. (2015). La escala de Weschler cuarta edición (WMS-IV). *Facultad de psicología*. Universidad de Barcelona
- Chaio, C. (2017). General cognitive status among Baby boomers and pre-boomers in Taiwan: the interplay between mid-life socioeconomic status and city residence. Published online, doi: [10.1186/s12877-017-0503-7](https://doi.org/10.1186/s12877-017-0503-7)
- De la Serna, E. Sugranyes, G. Sanchez-Gistau, V. Rodriguez-Toscano, E. Baeza, I. Vila, M. Romero, S. Sanchez-Gutierrez, T. Penzol, MJ. Moreno, D. Castro-Fornicles, J. (2016). *Elsevier B.V*, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.11.007](https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.11.007).
- Díaz, J. (2006). Comorbilidad en el TDAH. *Revista de Psiquiatría y Psicología del niño y del adolescente*, 6(1), 44-55.
- Diwadkar, VA. Goradia, D. Hosanagar, A. Mermon, D. Montrose, DM. Birmaher, B. Axelson, D. Rajarathinem, R. Haddad, L. Amirsadri, A. Zajac-

- Benitex, C. Rajan, U. Keshavan, MS. (2011). Memoria de trabajo y déficit de atención en hijos adolescentes de esquizofrenia o pacientes bipolares : Comparación de los marcadores de vulnerabilidad. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psiquiatría*, 35(5): 1349-54
- Frías, A. Palma, C. Farriols, N. Salvador, A. Characterizing offspring of bipolar parents: a review of the literature. *Actas Esp Psiquiatr*, 44(6), 221-234.
 - Goetz, M. Sebel, A. Mohaplova, M. Ceresnakova, S. Ptacek, R y Novak, T. (2016). Psychiatric Disorders and Quality of Life in the Offspring of Parents with Bipolar Disorder. *Journal of child and adolescent Psychopharmacology*. doi: 10.1089/cap.2016.0056.
 - Gooding, DC, Coleman, MJ. Roberts, SA. Shenton, ME. Levy, D. y Erlenmeyer-Kimling, L. (2010). Thought Disorder in Offspring of Schizophrenic Parents: Findings From the New York High-Risk Project. *Schizophrenia Bulletin*, 38(2), 263–327.
 - Goldstein, BI. Shamseddeen, W. Axelson, DA. Kalas, C. Monk, K. Bent, DA. Kupfer, DJ. Birmaher, B. (2010). Clinical, Demographic, and Familial Correlates of Bipolar Spectrum Disorders among School-aged Offspring of Parents with Bipolar Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 49(4), 388-396.
 - Groom, M.J. et al. Cognitive deficits in early-onset schizophrenia spectrum patients and their non-psychotic siblings: A comparison with ADHD. *Schizophrenia Research*, Volume 99, Issue 1, 85 – 95. PMID: 18083349
 - Keshavan M, Montrose DM, Rajarethinam R, Diwadkar V, Prasad K, Sweeney JA. Psychopathology among offspring of parents with

- schizophrenia: relationship to premorbid impairments. *Schizophr Res.* 2008 Aug; 103(1-3):114-20. doi: 10.1016/j.schres.2008.03.006.
- Kim, JW. Yu, H. Ryan, ND. Axelson, DA. Goldstein, BI. Goldstein, TR. Diler, RS. Monk, K. Hickey, MB. Sakolsky, DJ. Merranko, JA. Birmaher, B. (2015). Trayectorias longitudinales de la sintomatología del TDAH en descendientes de padres con trastorno bipolar y controles comunitarios. *J Clin Psychiatry*, 76(5), 599-606.
 - Klemm S, Schmidt B, Knappe S, Blanz B. Impaired working speed and executive functions as frontal lobe dysfunctions in young first-degree relatives of schizophrenic patients. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2006 Oct;15(7):400-8. Epub 2006 May 23. PMID: 16721500
 - Kenneth, KC. Chan, EW. Ip, P. Coghill, D. Simonoff, E. Chan, PKL, Wallis, L. Schuemie, MK. Sturkenboom, M. Wong. I. (2017). Prenatal antidepressant use and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: population based cohort study. Published online, doi: 10.1136/bmj.j2350.
 - Larsson, H. Rydén, E. Boman, M. Langsrom, N. Lichtensein, P. Landén, M. (2013). Does attention deficit hyperactivity disorder share etiologic factors with bipolar disorder and schizophrenia?. Publised online, doi: [10.1192/bjp.bp.112.120808](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.120808)
 - Lozano, LM y Acosta, R. (2009). Alteraciones cognitivas en la esquizofrenia. *Revista médica*, 17(1), 87-94.
 - Masías-Arias, L. Fiestas-Teque, L. (2014). Psicosis desencadenada por metilfenidato en un adolescente con trastorno de déficit de atención e hiperactividad. *Revista neuropsiquiatria*, 77(3), 175-178.

- Orellana, G. Slachevsky, A. (2006). Trastornos neurocognitivos en la esquizofrenia. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 1 (1), 41-49.
- Padullés, C Castro-Fornieles, J. De la Serna, E. Romero, S Calvo, A , Sánchez-Gistau, V. Padrós-Fornieles, M. Baeza, I. Bargalló, N. Frangou, S. y Sugranyes, G. (2016) Altered Cortico-Striatal Connectivity in Offspring of Schizophrenia Patients Relative to Offspring of Bipolar Patients and Controls. Published online, doi: 10.1371 / journal.pone.0148045.
- Palacio, J. Zapata-Barc, AM. Aguirre-Acevedo, DC. Estrada-Jaramillo, S. Tamayo, AL. Lopera-Vásquez, JP. López, MC y López-Jaramillo, C. Hijos de pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I de una población paisa: perfil psicopatológico y neuropsicológico. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 40, 90-107.
- Perote, A. Serrano, R. (2012). TDAH Origen y desarrollo. Madrid, España: IMC.
- Puddu, G. Rothhamme, P. Carrasco, X. Aboitiz, F y Rothhammer, F. (2017). Déficit atencional con hiperactividad: trastorno multicausal de la conducta, con heredabilidad y comorbilidad genética moderadas. *Revista Médica de Chile*, 145, 368-372.
- Revheim, N. Corcoran, CM. Dias, E. Hellman, E. Martinez, A. Butler, P. Lehrfeld, JM. DiCostanzo, J. Albert, J. Javitt, DC. (2014). Reading deficits in schizophrenia and individuals at high clinical risk: relation to sensory function, course of illness, and psychosocial outcome. *AM J Psychiatry*, 171(9), 949-959.
- Roy, M. (2015). *Abordaje del trastorno bipolar: estudio de caso único*. (Trabajo de Fin de Máster publicado). Universidad Jaume I, Cataluña.

- Seidman LJ, Giuliano AJ, Smith CW, et al. Neuropsychological Functioning in Adolescents and Young Adults at Genetic Risk for Schizophrenia and Affective Psychoses: Results from the Harvard and Hillside Adolescent High Risk Studies. *Schizophrenia Bulletin*. 2006;32(3):507-524. doi:10.1093/schbul/sbj078.
- Tizóna, JL. Artiguéa, J. B. Parra, B. Gomá M., Ferrandob, J. Pareja, F. Sorribesa, M. Péreza, C. y Parés, A. (2017). La esquizofrenia en atención primaria: el estudio SASPE (señales de alerta y síntomas prodrómicos de la esquizofrenia en atención primaria). Recuperado de: <http://www.elsevier.es>

10. ANEXOS

ANEXO 1

Consentimiento informado

Yo, _____

(Nombre y apellidos)

con DNI número: _____, domiciliado en _____

padre/madre/tutor de _____

(Nombre y apellidos)

- ☐ He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- ☐ He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- ☐ He recibido suficiente información sobre el estudio.
- ☐ He hablado con _____

(Nombre del investigador)

- ☐ Comprendo que tanto mi participación como la mi hijo/a/tutelado/a es voluntaria.
- ☐ Comprendo que puedo retirarme/retirar a mi hijo/a/tutelado/a del estudio:
 - 1.- Cuando quiera.
 - 2.- Sin tener que dar explicaciones.
 - 3.- Sin que esto tenga ningún tipo de repercusión.
- ☐ Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha _____.

Firma del participante.

Firma y DNI del padre/madre/tutor/a

Firma del investigador

ANEXO 2

Tabla 3.1

Comparación detallada de los dominios cognitivos en hijos de pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y casos controles.

	TDAH SzOff (n=24)	TDAH BDOff (n=25)	TDAH CcOff (n=25)	ANOVA/	Post hoc
Memoria lógica inmediata mean (SD) [95%IC]	-1.02 (1.00) [-1.45 -- 0.60]	-0.48 (1.12) [-0.92 -- 0.02]	-0.35 (1.03) [-0.78 -- 0.07]	$F_{2,72} = 2.88$ $p=0.063$	
Memoria logica retardada mean (SD) [95%IC]	-1.10 (1.08) [-1.56 -- 0.64]	-0.49 (1.02) [-0.92 -- 0.06]	-0.35 (0.99) [-0.77 -- 0.06]	$F_{2,72} = 3.61$ $p=0.032$	SczO=BpO ($p=0.106$) SczO<Cc ($p=0.036$) BpO=CcO ($p=0.894$)
Aprendizaje verbal inmediato mean (SD) [95%IC]	-1.16 (1.40) [-1.75 -- 0.57]	-0.28 (1.39) [-0.86 -- 0.29]	-0.66 (1.06) [-1.10 -- 0.23]	$F_{2,73} = 2.79$ $p=0.68$	
Aprendizaje verbal retardado mean (SD) [95%IC]	-1.08 (1.16) [-1.57 -- 0.59]	-0.27 (1.22) [-0.77 -- 0.24]	-0.54 (1.19) [-1.03 -- 0.05]	$F_{2,73} = 2.96$ $p=0.058$	
MEMORIA VERBAL	-1.06 (0.91) [-1.45 -- 0.66]	-0.33 (1.00) [-0.78 -- 0.11]	-0.43 (0.92) [-0.81 -- 0.04]	$F_{2,73} = 4.16$ $p=0.02$	SczO<BpO ($p<0.023$) SczO=Cc ($p=0.073$) BpO=CcO ($p=0.88$)
WeschlerI Memoria inmediata mean (SD) [95%IC]	-1.82 (2.29) [-2.84 -- 0.80]	-0.27 (1.32) [-0.82 -- 0.29]	-0.34 (1.32) [-0.88 -- 0.21]	$F_{2,70} = 6.20$ $p=0.003$	SczO<BpO($p=0.024$) SczO<Cc ($p=0.031$) BpO=CcO ($p=0.981$)
Weschler Memoria a largo plazo mean (SD) [95%IC]	-1.07 (0.72) [-1.43 -- 0.72]	-0.06 (0.98) [-0.49 -- 0.38]	-0.55 (1.15) [-1.03 -- 0.06]	$F_{2,63} = 5.28$ $p=0.008$	SczO<BpO ($p=0.002$) SczO=Cc ($p=0.180$) BpO=CcO ($p=0.270$)
Copia de la figura compleja mean (SD) [95%IC]	-1.25 (1.26) [-1.78 -- 0.72]	-0.11 (1.06) [-0.55 -- 0.33]	-0.21 (1.12) [-0.67 -- 0.25]	$F_{2,73} = 7.33$ $p=0.001$	SczO<BpO($p=0.003$) SczO<Cc ($p=0.006$) BpO=CcO($p=0.950$)
Copia de la figura retardado mean (SD) [95%IC]	-1.12 (1.08) [-1.57 -- 0.67]	-0.17 (1.18) [-0.66 -- 0.31]	-0.34 (1.03) [-0.72 -- 0.12]	$F_{2,73} = 5.35$ $p=0.007$	SczO<BpO($p=0.010$) SczO<Cc ($p=0.030$) BpO=CcO ($p=0.911$)

MEMORIA VISUAL	-1.29 (0.85) [- 0.46 – 0.28]	-0.22 (0.88) [-0.61 – 0.17]	-0.25 (0.79) [- 0.58– 0.09]	$F_{2,73} =$ 10.44 p<0.001	SczO<BpO (p<0.001) SczO<Cc (p=0.001) BpO=CcO (p=0.894)
Respuestas correctas mean (SD) [95%IC]	-0.25 (1.17) [- 0.82- 0.32]	-0.33 (1.17) [-0.82- 0.32]	-0.05 (1.04) [- 0.41- 0.51]	$F_{2,61} = 1.20$ p=0.310	
Categorías mean (SD) [95%IC]	0.07 (0.98) [-0.39 – 0.53]	-0.08 (1.18) [-0.61 – 0.47]	0.18 (0.83) [- 0.19– 0.55]	$F_{2,62} = 0.36$ p=0.702	
Errores mean (SD) [95%IC]	-0.01 (1.16) [- 0.56 – 0.53]	0.08 (1.32) [-0.52 – 0.68]	-0.25 (0.83) [- 0.62– 0.12]	$F_{2,62} = 0.49$ p=0.612	
Errores peserverativos mean (SD) [95%IC]	-0.26 (1.55) [- 0.46 – 0.99]	-0.02 (1.06) [-0.50 – 0.47]	-0.34 (0.52) [- 0.57 – - 0.11]	$F_{2,62} = 1.55$ p=0.222	
Peserveración mean (SD) [95%IC]	0.21 (1.55) [-0.51 – 0.94]	-0.02 (1.10) [-0.52 – 0.48]	0.38 (0.48) [- 0.60– - 0.17]	$F_{2,62} =$ 01.50 p=0.231	
Stroop Interferencia mean (SD) [95%IC]	-0.05 (0.91) [- 0.47 – 0.38]	0.20 (1.11) [-0.28 – 0.68]	0.03 (1.36) [- 0.54– 0.61]	$F_{2,66} = 0.26$ p=0.0770	
FUNCIONES EJECUTIVAS	-0.09 (0.85) [- 0.46 – 0.28]	0.07 (0.70) [-0.24 – 0.37]	0.13 (0.67) [- 0.16– 0.41]	$F_{2,70} = 0.61$ p=0.54	
Dígitos directos mean (SD) [95%IC]	-1.16 (0.70) [- 1.46 – - 0.87]	-0.14 (0.78) [-0.47 – 0.20]	-0.23 (1.12) [- 0.69– 0.24]	$F_{2,71} = 9.79$ P<0.001	SczO<BpO (p<0.001) SczO<Cc (p=0.003) BpO=CcO (p=0.944)
Letras y numerous directos, mean (SD) [95%IC]	-1.37 (0.96) [- 1.80 – - 0.95]	0.01 (1.36) [-0.58 – 0.60]	-0.39 (1.12) [- 0.85– 0.08]	$F_{2,69} = 8.51$ p=0.001	SczO<BpO (p<0.001) SczO<Cc (p=0.013) BpO=CcO (p=0.468)
MEMORIA DE TRABAJO	-1.37 (0.57) [- 1.62 – - 1.12]	-0.15 (0.90) [-0.55 – 0.25]	-0.25 (1.02) [- 0.68– 0.18]	$F_{2,71} =$ 13.93 p<0.001	SczO<BpO (p<0.001) SczO<Cc (p<0.001) BpO=CcO (p=0.683)
Omisiones mean (SD) [95%IC]	0.22 (0.78) [-0.17 – 0.60]	-0.22 (0.80) [-0.56 – 0.13]	0.15 (0.90) [- 0.22– 0.52]	$F_{2,65} = 1.70$ p=0.190	
Comisiones mean (SD) [95%IC]	-0.37 (0.96) [- 0.85 – 0.11]	-0.23 (1.58) [-0.91 – 0.45]	0.15 (0.93) [- 0.24– 0.53]	$F_{2,65} = 1.10$ p=0.340	
Tiempo de reacción mean (SD) [95%IC]	0.69 (0.82) [-0.29 – 1.10]	-0.01(1.39) [-0.61 – 0.61]	0.01 (0.90) [- 0.36– 0.38]	$F_{2,65} = 2.69$ p=0.076	

Varibilidad mean (SD) [95%IC]	0.31 (0.61) [0.00 – 0.61]	-0.35 (0.62) [-0.61 – -0.08]	0.27 (0.92) [-0.11– 0.65]	$F_{2,65} = 5.35$ p=0.007	SczO=BpO (p=0.106) SczO<Cc (p=0.036) BpO=CcO (p=0.894)
D' mean (SD) [95%IC]	-0.20 (0.90) [-0.64 – 0.25]	-0.13 (1.51) [-0.78 – 0.53]	0.16 (1.10) [-0.30– 0.61]	$F_{2,65} = 0.53$ p=0.59	
Numero de digitos inverso mean (SD) [95%IC]	-1.35 (0.68) [-1.63 – -1.06]	-0.27 (0.89) [-0.65 – 0.12]	-0.29 (1.29) [-0.83– 0.24]	$F_{2,71} = 9.23$ p=0.59	
ATENCIÓN	-0.31 (0.75) [-0.63 – 0.01]	-0.19 (0.57) [-0.43 – -0.06]	0.09 (0.44) [-0.10– 0.27]	$F_{2,73} = 3.31$ P=0.042	SczO<BpO(p=0.05) SczO=Cc (p=0.990) BpO<CcO (p=0.024)
Velocidad de procesamiento mean (SD) [95%IC]	-1.38 (1.49) [-2.01 – -0.77]	-0.91 (1.67) [-1.60 – -0.22]	-0.12 (1.26) [-0.65– 0.39]	$F_{2,73} = 4.53$ p=0.014	SczO=BpO (p=0.106) SczO<Cc (p=0.036) BpO=CcO (p=0.894)
Tiempo de reacción mean (SD) [95%IC]	0.69 (0.82) [-0.29 – 1.10]	-0.01(1.39) [-0.61 – 0.61]	0.01 (0.90) [-0.36– 0.38]	$F_{2,65} = 2.69$ p=0.076	
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO	-0.72 (1.26) [-1.27 – -0.018]	-0.40 (1.02) [-0.85 – 0.05]	-0.06 (0.67) [-0.32– 0.20]	$F_{2,73} = 2.52$ p=0.088	
PUNTUACION GLOBAL	-0.79 (0.43) [-0.97 – -0.60]	-0.19 (0.44) [-0.38 – 0.002]	-0.18 (0.43) [-0.36– 0.004]	$F_{2,68} = 14.82$ p<0.001	SczO= BpO (p=0.500) SczO<Cc (p=0.011) BpO=CcO (p=0.156)
Todas las variables tienen una distribución normal de acuerdo con el test Kolmogorov; Por lo tanto se utilizaron pruebas paramétricas. Solamente las categorías en la variable de la prueba de WCST no fueron distribuidas normalmente y sus resultados fueron confirmados usando la prueba no.parametrica (K-W =, p =) Todas las varianzas del grupo fueron homogéneas. Análisis post hoc realizado con la prueba de Tukey.					