

# Manifestaciones clínicas y tratamiento del trastorno bipolar en niños y adolescentes, una actualización basada en la evidencia

Alejandro Vargas-Soberanis,<sup>1</sup> Patricia Zavaleta-Ramírez,<sup>2</sup> Francisco de la Peña Olvera,<sup>1</sup> Pablo Mayer Villa,<sup>1</sup> Joaquín Gutiérrez-Soriano,<sup>1</sup> Lino Palacios Cruz<sup>1</sup>

Artículo original

## SUMMARY

The phenomenology of pediatric bipolar disorder is different from the classical presentation of this disorder in adults as indicated by high rates of psychotic symptoms, episodes and rapid cycling, longer duration of episodes and the presence of subsyndromatic symptoms for long periods. The long-term outcome of patients with pediatric onset is worse than those with adult onset. In the last decade, pharmacological research has increased, showing that the response to treatment in children and adolescents is different from that of adults, being better with the combination of psychotropic drugs. Psychosocial interventions involve psychoeducation and skills training can be an alternative treatment for children and adolescents at risk for bipolar disorder.

**Key words:** Bipolar disorder, children, adolescents, diagnosis, treatment.

## RESUMEN

La fenomenología del trastorno bipolar pediátrico es distinta a la presentación clásica de este trastorno en adultos como lo indican las altas tasas de síntomas psicóticos, episodios de ciclaje rápido, alta duración de los episodios, así como la presencia de síntomas subsindromáticos por períodos largos. El pronóstico de los pacientes que inician la enfermedad durante la infancia y/o adolescencia es peor que para aquellos que la inician en la vida adulta. En la última década se ha incrementado la investigación farmacológica para este trastorno, los ensayos clínicos han mostrado que la respuesta de niños y adolescentes es distinta a la de los adultos, ofreciéndose mejores resultados con la combinación de psicofármacos. Las intervenciones psicosociales involucran a la psicoeducación y el entrenamiento en habilidades, pueden ser una alternativa de tratamiento para los niños y adolescentes con riesgo de desarrollar un trastorno bipolar.

**Palabras clave:** Trastorno bipolar, niños, adolescentes, diagnóstico, tratamiento.

## ANTECEDENTES

La psicopatología debe estudiarse a lo largo de la vida de las personas, y es preciso identificar las diferentes manifestaciones en cada etapa del ciclo vital, en especial en la infancia y en la adolescencia, donde se debe tener en consideración la perspectiva del desarrollo y el concepto dinámico de los síntomas y su cambio en el tiempo.

Los primeros datos acerca de la prevalencia del trastorno bipolar (TBP) en la edad pediátrica, y especialmente en los adolescentes, surgieron con el primer estudio epidemiológico conducido por Lewinsohn en los años 1990,<sup>1</sup> el cual fue realizado en población escolar abierta. Encontraron una prevalencia del 1%; en este mismo estudio se propuso que las manifestaciones clínicas en los menores no se presentan de igual manera que en los adultos ya que una proporción de la población de adolescentes (5.4%) presentaban lo que denominó «síntomas nucleares» (irritabilidad, euforia y cualquier otro síntoma de elevación del estado de ánimo), pero no cumplían los criterios categóricos del DSM para manía/hipomanía. Más interesante aún fue que este subgrupo de adolescentes tenía una historia familiar y un nivel de disfunción similar a la población clínica de pacientes con diagnóstico de TBP, sin cumplir con los criterios categóricos para realizar el diagnóstico.<sup>1</sup> Este hallazgo de Lewinsohn abrió la discusión acerca de las manifestaciones sintomáticas del padecimiento y constituye la base de lo que se conoce en la actualidad como TBP no especificado (TBNE), subtipo que es muy frecuente en la población de niños y adolescentes.

## HISTORIA DEL CONSTRUCTO TRASTORNO BIPOLAR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES (TBPNA)

En el 2001 el grupo de expertos en el TBPNA del Instituto de Salud Mental de los Estados Unidos de América (NIMH por

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de La Fuente Muñiz.

<sup>2</sup> Hospital Psiquiátrico Samuel Ramírez Moreno.

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, DF. E-mail: adolesc@imp.edu.mx

sus siglas en inglés), con base en los reportes de estudios epidemiológicos, las series de casos, así como el creciente número de niños y adolescentes diagnosticados con TBP, propuso la existencia de esta patología mental en población pediátrica, afirmando que los criterios del DSM-IV eran suficientes para elaborar el diagnóstico, siempre y cuando éstos se adecuaron a las distintas fases del desarrollo.<sup>2</sup>

En el 2003, Leibenluft propuso que, debido a la diversidad con la que se presenta el TBPNA, éste debía ser dividido en tres fenotipos: *El fenotipo estrecho*, el cual corresponde al que cumple todos los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico para los trastornos mentales en su cuarta edición (DSM-IV-TR por sus siglas en inglés), *el fenotipo intermedio* el cual se refiere a la presencia de hipomanía/mania no especificada, con síntomas clave pero modificando el criterio de tiempo a sólo dos a tres días de duración, o bien la presencia de hipomanía/mania irritable sin euforia.<sup>3</sup> Este último fenotipo, aunque con variaciones mínimas, es consistente con las descripciones de otros autores del TBPNE.<sup>4</sup> Finalmente, *el fenotipo amplio*, el cual en la actualidad corresponde al constructo llamado «*desregulación severa del afecto*».<sup>3,5</sup> A su vez, dicha autora propuso la modificación del criterio de tiempo de duración de los síntomas, mencionando que el episodio de alteración en los síntomas del estado de ánimo debía tener una duración mínima de cuatro horas, esto debido a la alta tasa de ciclaje en ésta población.<sup>3</sup>

### SÍNTOMAS CARDINALES O NUCLEARES (IRRITABILIDAD/EUFORIA)

Ha existido una controversia con respecto a los síntomas que se consideran como «cardinales» con respecto a los diferentes grupos de estudio. Por ejemplo, la población de niños y adolescentes con el fenotipo pre-puberal del TBP, como lo llamó Bárbara Geller, tiene la característica de ser una población muy seleccionada, evaluada con la entrevista llamada WASH-U-KSADS, la cual es una modificación del K-SADS-PL.<sup>6</sup> El WASH-U-KSADS tiene una mayor adecuación de los síntomas de manía para las diferentes etapas del desarrollo, además de caracterizar las diferentes formas de ciclaje.<sup>7</sup> Esta población en estudio consistió en niños y adolescentes con el diagnóstico de TBP-I, que tenían como síntoma cardinal la «*euforia*»,<sup>6</sup> mientras que la irritabilidad no la consideraron como un síntoma «cardinal» de manía debido a que ésta es compartida por varios trastornos de inicio en la infancia, por lo que puede ser un síntoma altamente sensible pero poco específico, en especial para aquellos niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).<sup>8</sup> De esta manera Geller evitó incluir pacientes con TDAH sin TBP en su muestra.

De manera contraria a esta visión, otros grupos de estudio han considerado que la irritabilidad puede ser un síntoma cardinal de manía/hipomanía y le dan a este síntoma

el mismo peso que a la euforia.<sup>9,10</sup> Lo anterior estuvo basado en los resultados de un estudio que mostró que aunque la irritabilidad es un síntoma heterogéneo con distintos niveles de gravedad, en el caso del TBP la irritabilidad, que se denomina en inglés «*super grumpy cranky*», es distinta de la irritabilidad que se presenta en niños con TDAH y/o trastorno negativista y desafiante (TND) más depresión, y de los que tienen la comorbilidad TDAH/TBPNA.<sup>9</sup> Es así que tanto el grupo de Harvard como el de Pittsburgh también tienen estudios al respecto, en los que describen una muestra de pacientes con TBPNA pediátrico, los cuales en sus episodios de elevación presentan irritabilidad como síntoma principal.<sup>9,10</sup>

Nosotros consideramos que el término de «*síntomas cardinales*» tiene limitaciones en su uso debido a que en un meta análisis en donde se evaluó la fenomenología del TBPNA, ni la euforia ni la irritabilidad constituyeron los síntomas más frecuentes de manía/hipomanía.<sup>11</sup> Por otra parte, aunque en los diversos estudios se describe la frecuencia de estos síntomas en las distintas poblaciones, no se han calculado la sensibilidad, la especificidad ni el valor predictivo positivo o negativo de estos dos síntomas como para denominarles «*cardinales*».<sup>4,9,11</sup> Se considera que un mejor término aplicable para estos dos síntomas sería el de «*nucleares*», proviene del estudio de Lewinsohn.<sup>1</sup>

### CRITERIO DE TIEMPO Y DURACIÓN DE LOS EPISODIOS (CICLAJE)

El DSM-IV-TR establece como criterio de tiempo para cada episodio al menos la presencia de cuatro días con los síntomas de elevación para el TBP II y al menos una semana o menos si se requiere la hospitalización para el TBP I.<sup>12</sup>

En población pediátrica existe controversia en cuanto a la duración que deberían tener los síntomas de elevación del estado de ánimo para ser considerados como un episodio de manía, hipomanía o no especificado. En este aspecto, el grupo de Geller incluyó en su muestra pacientes que han tenido síntomas de manía por un periodo mínimo de 15 días,<sup>13</sup> otros autores incluso han incluido pacientes con el criterio de duración de dos días.<sup>14</sup> de tal manera que no existe en la actualidad un consenso con respecto a la duración mínima que debería tener un episodio de manía para ser categorizado como tal.

En cuanto al término de ciclaje rápido, el DSM-IV especifica que los cambios en el estado de ánimo se deben presentar cuatro veces por año.<sup>12</sup> La evidencia actual indica que los niños y adolescentes con TBP presentan una alta frecuencia de ciclaje, pues el cambio en la polaridad del estado de ánimo ocurren entre 21.1 a 59.2 veces por año,<sup>15</sup> mostrando así altas tasas de ciclaje ultradiano, en algunos casos mayores a 66%.<sup>6</sup> Cabe señalar que éste se presenta con mayor frecuencia cuando se pregunta por él en la evaluación dirigida.

Por otro lado hay que considerar que los estudios longitudinales no incluyen como variable de estudio el tratamiento farmacológico, lo cual podría ser un factor que influya en la evolución de los síntomas, por lo que algunos resultados deberían ser interpretados en función de reportes recientes de la condición terapéutica en estos pacientes.<sup>16</sup>

## ESPECIFICADORES

### Edad de inicio

El estudio de cohorte realizado en la ciudad de Pittsburgh ha evidenciado que los pacientes con TBPNA de inicio previo a los 12 años, tienen una menor probabilidad de recuperación del episodio índice.<sup>4</sup> Existen otros estudios en TBPNA que muestran que un inicio más temprano está asociado a una mayor gravedad y duración de los síntomas, mientras que los reportes retrospectivos en adultos muestran que aquellos que se iniciaron en edades tempranas tienen una mayor gravedad de la enfermedad en la etapa adulta.<sup>17</sup> Por lo tanto, sería recomendable en la nueva taxonomía del DSM-V y de la clasificación internacional de enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (CIE-11) la creación de un especificador de inicio antes de los 12 años, lo cual se referiría a que el paciente haya presentado un episodio depresivo o de manía/hipomanía o no especificado previo a esta edad.

Existe un vacío en la clasificación por la confusión que pudiera surgir al categorizar un paciente con trastorno bipolar pediátrico I/II o no especificado con ciclaje rápido ultradiano vs. episodio actual mixto. En este aspecto sugerimos que para categorizar el ciclaje debe existir un cambio claro en la polaridad del estado de ánimo durante el día en comparación con un episodio mixto. El criterio de ciclaje rápido que se considera en la clasificación del DSM no describe el fenómeno del ciclaje ultrarrápido o ultradiano que presentan los pacientes con TBPNA, por lo que se ha propuesto con base en la evidencia actual, y debido a las implicaciones que esto podría tener en el tratamiento y evolución de los pacientes, especificar el ciclaje como rápido cuando hay cuatro ciclos al año, ultrarrápido cuando hay de cinco a 365 cambios en el episodio y como ultradiano cuando hay más de 365 ciclos al año y, sobre todo, cuando hay cambios en la polaridad en un día.<sup>18,19</sup> La evidencia indirecta en adultos sugiere que los estados mixtos no existen por sí mismos, siendo más adecuado describirlos como episodios de manía/hipomanía con síntomas depresivos o episodio depresivo con síntomas de manía/hipomanía, por lo que se sugiere utilizar de igual forma este especificador en niños y adolescentes en lugar de la descripción clásica de episodios mixtos.<sup>20</sup>

## Entrevistas diagnósticas

Las entrevistas diagnósticas (vgr. K-SADS-PL) que se han utilizado en la investigación del TBPNA, comprenden únicamente los criterios que se utilizan en la clasificación de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-IV-TR) y no se han realizado análisis exploratorios para verificar la presencia de nuevos síntomas que caractericen este trastorno en su inicio temprano, por consiguiente no se puede crear un nuevo listado de síntomas de manía e hipomanía para esta población.

Ha existido controversia con respecto al uso de entrevistas dimensionales como el CBCL para realizar el diagnóstico de trastorno bipolar. En este aspecto existe un meta análisis<sup>21</sup> en el que se sugiere que las dimensiones de depresión/irritabilidad, agresión y problemas de atención caracterizan el perfil del CBCL en niños y adolescentes con TBP. Algunos estudios epidemiológicos se han apoyado en este perfil para realizar el diagnóstico en población abierta.<sup>22</sup> Este instrumento podría ser de utilidad para descartar otros trastornos y como herramienta diagnóstica en poblaciones no clínicas pues su especificidad y valor predictivo negativo son altos; también se ha sugerido que el puntaje total del CBCL y la dimensión de problemas del pensamiento son más útiles en cuanto a la sensibilidad, para realizar el diagnóstico.<sup>21</sup>

## EVOLUCIÓN

El TBPNA es un trastorno con síntomas crónicos y alta comorbilidad. Los estudios observacionales sugieren que los episodios índices son más prolongados en niños y adolescentes que en adultos y pueden durar semanas o años.<sup>6</sup> Existe una elevada prevalencia de síntomas psicóticos, episodios mixtos y de ciclajes rápidos, algunos pacientes presentan ciclos ultrarrápidos o ultradianos. Debido a la larga duración de los episodios, la mayoría de los pacientes curarán con formas subsindromáticas del trastorno.<sup>23</sup>

## TRATAMIENTO

El número de ensayos clínicos en el TBPNA se ha incrementado en la última década,<sup>24-27</sup> sin embargo se considera conveniente que cuando estos estudios se interpretan o se toman en cuenta para la toma de decisiones clínicas y terapéuticas debe considerarse que:

- Los resultados que se han obtenido en estos estudios muestran una elevada variabilidad en la respuesta y la remisión.<sup>25,26</sup>
- La mayoría de los ensayos clínicos establecen como criterios de respuesta la disminución del 30 a 50% en el puntaje de la escala de manía (YMRS por sus siglas en inglés) basal,<sup>25,28</sup> lo cual implica que una población

de pacientes con altos puntajes en las escalas, pueden continuar persistentemente elevados aun después de alcanzar los criterios de respuesta.

- La mayor parte de los estudios establecen como criterio de remisión una puntuación de 16 o menos en el YMRS,<sup>29</sup> la proporción de pacientes que alcanza este criterio usualmente es mucho menor que la de los pacientes que alcanzan respuesta.
- La menor parte de los estudios se concentran en el tratamiento de mantenimiento.<sup>24</sup>
- El tipo de ciclaje no es una característica que se incluya habitualmente en los estudios, por lo cual se incluyen pacientes en una sola polaridad, lo cual podría no ser aplicable a la gran proporción de pacientes que presentan ciclaje rápido.

La mayor parte de estos ensayos clínicos reportan buenas tasas de respuesta y remisión de los episodios agudos, sin embargo esto no sucede cuando se continúa con el mismo tratamiento en la terapia de mantenimiento.<sup>24</sup>

En la actualidad, los fármacos que se han utilizado para el tratamiento del TBPNA son los estabilizadores del estado de ánimo: carbonato de litio,<sup>24</sup> valproato,<sup>25</sup> lamotrigina<sup>30</sup> y carbamazepina,<sup>31</sup> y antipsicóticos de segunda generación: Risperidona,<sup>32</sup> olanzapina,<sup>26</sup> quetiapina,<sup>33</sup> ziprasidona<sup>34</sup> y aripiprazol.<sup>35</sup>

### Tratamiento de los episodios de manía

La mayor parte de los estudios del tratamiento de TBPNA se centran en esta fase del trastorno, los fármacos más estudiados son los estabilizadores del estado de ánimo.

La tasa de respuesta para estabilizadores del estado de ánimo en esta polaridad, va de 30% a 50%,<sup>36</sup> la respuesta al carbonato de litio como monoterapia es de 42% a 63%,<sup>36,37</sup> otros estudios se centran en el tratamiento que utiliza el carbonato de litio en combinación con el valproato con lo cual suele incrementarse la tasa de respuesta y remisión.<sup>38,39</sup> A su vez, el carbonato de litio ha mostrado ser eficaz en la reestabilización de pacientes que habían sido estabilizados previamente con este fármaco y que presentaron una recurrencia.<sup>38</sup>

Los resultados de los estudios que han evaluado la eficacia del valproato han sido variables. En un ensayo clínico abierto a seis meses la tasa de respuesta fue de 73.5%,<sup>40</sup> el valproato de liberación inmediata ha mostrado porcentajes de respuesta equiparables a la respuesta con litio,<sup>24</sup> sin embargo en el estudio llevado a cabo por Dineen et al. no existieron diferencias en las tasas de respuesta y remisión en el grupo tratado con valproato de liberación extendida vs. el grupo placebo.<sup>41</sup>

La respuesta a la carbamazepina y a la lamotrigina va de 34% a 54%, aunque los estudios que respaldan su uso son limitados en comparación con los de otros estabilizadores.<sup>30,31</sup>

El uso de antipsicóticos de segunda generación se ha extendido para esta población; las tasas de respuesta son variables y en algunos casos han mostrado superioridad cuando se les compara con los estabilizadores del ánimo,<sup>42</sup> aunque es importante para la elección de estos fármacos tomar en cuenta los cambios que pueden provocar en el metabolismo de los pacientes.<sup>43</sup> El fármaco más estudiado de este grupo es la quetiapina, la cual ha mostrado las tasas de respuesta más altas, superiores al 80%. Le siguen en número de estudios la olanzapina y el aripiprazol, para los cuales la tasa de respuesta es de 40%<sup>44,45</sup> y mayor a 70%,<sup>46</sup> respectivamente. Otros fármacos estudiados son la risperidona<sup>47</sup> y la ziprasidona,<sup>48</sup> los cuales han mostrado respuestas alrededor de 50% y 30%, respectivamente.

Un meta análisis recientemente publicado por Liu et al.<sup>49</sup> estableció que la disminución en el puntaje de la YMRS fue mayor cuando se utilizaba el tratamiento a base de antipsicóticos de segunda generación, en comparación con los estabilizadores del ánimo.

### Terapia de mantenimiento

Los resultados obtenidos para esta fase del tratamiento son limitados y se centran en el estudio del carbonato de litio y el valproato como monoterapia o en combinación. En un estudio clásico de tratamiento con carbonato de litio, Strober et al. mostraron en un seguimiento a 18 meses que 92.3% de los pacientes que suspendieron el tratamiento tuvieron una recurrencia y sólo el 37.5% de quienes continuaron con el uso del fármaco.<sup>50</sup> Posteriormente Findling et al. realizaron un estudio de seguimiento a 18 meses en pacientes que recibieron monoterapia con litio o con valproato. No existieron diferencias para ambos fármacos en el tiempo de recurrencias con una media de 114 días y la tasa de deserción fue mayor de 63% debido a recurrencias o efectos secundarios de los fármacos.<sup>24</sup>

### Tratamiento de los episodios depresivos

La seguridad y eficacia de los antidepresivos en la fase depresiva del TBPNA no ha sido establecida. Se infiere por la información indirecta que pueden tener efectos deletéreos en las manifestaciones del trastorno.

La bibliografía en esta área es limitada. En un estudio abierto realizado por Patel y su grupo, 48% de los pacientes fueron respondedores y 30% alcanzaron la remisión de los síntomas con el uso de carbonato de litio.<sup>51</sup> En otro estudio abierto con uso de carbamazepina, la tasa de respuesta fue de 43%. Otros fármacos utilizados han sido el aripiprazol, con tasa de respuesta de 60%, la olanzapina, la ziprasidona y la risperidona, con respuesta de alrededor de 50%.<sup>49</sup>

Para las fases de mantenimiento y de tratamiento de los episodios agudos, el tratamiento en combinación con

doble estabilizador del ánimo,<sup>38,39</sup> o estabilizador más antipsicótico,<sup>52</sup> ha mostrado mayores tasas de respuesta y remisión que el tratamiento en monoterapia.

## INTERVENCIONES PSICOSOCIALES

Las intervenciones psicosociales, en particular aquellas que involucran a la psicoeducación y el entrenamiento en habilidades, pueden ser una alternativa de tratamiento para los niños y adolescente con riesgo de desarrollar un trastorno bipolar, en especial en los casos en los que existen negativas hacia la medicación o en donde los efectos secundarios que se experimentan son muy importantes.<sup>53</sup> La primera intervención es la psicoeducación al paciente y a la familia, ofreciendo información sobre el padecimiento, tratamiento y estrategias de afrontamiento a los síntomas. La terapia focalizada en la familia (FFT, por sus siglas en inglés) y los grupos psicoeducativos multifamiliares han probado ser efectivos para aliviar los síntomas afectivos, prevenir recurrencias y mejorar el funcionamiento social. Los grupos psicoeducativos multifamiliares también han probado tener un efecto benéfico, reduciendo la conversión de un trastorno del espectro depresivo a un trastorno del espectro bipolar.<sup>54-57</sup> También la psicoeducación enfocada y las estrategias de modificación conductual han sido benéficas en aquellos jóvenes en riesgo de desarrollar el trastorno bipolar.<sup>58</sup>

## CONCLUSIONES

El diagnóstico y el tratamiento del TBPNA es un reto a la pericia del clínico y a la participación del paciente. Las manifestaciones clínicas requieren adecuarse a la etapa del ciclo vital para niños y adolescentes. Existen tasas variables de respuesta para los distintos psicofármacos en los episodios agudos de manía. Hay una información limitada con respecto a la fase depresiva y de mantenimiento. El impacto de la comorbilidad con otros trastornos durante el tratamiento no ha sido evaluado de forma sistemática. Cabe destacar que aunque los estudios de tratamiento farmacológico presentados se orientan en su mayoría a la monoterapia, en el curso de éstos se permite el uso de otros fármacos estabilizadores, antipsicóticos de segunda generación o benzodiazepinas, sobre todo para el control de los episodios de agitación, lo cual orienta a que aunque se opte por un tratamiento preferentemente con monoterapia, eventualmente se requerirán de otros psicofármacos durante los episodios agudos y debido a la tasa de recurrencias. La combinación de psicofármacos es una alternativa viable en una gran proporción de los pacientes.

## REFERENCIAS

1. Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:454-463.
2. National Institute of Mental Health. Research roundtable on prepubertal bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:871-878.
3. Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE, Bhangoo RK et al. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry* 2003;160:430-437.
4. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Strober M et al. Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: The course and outcome of bipolar youth (COBY) study. *Am J Psychiatry* 2009;166:795-804.
5. Stringaris A, Baroni A, Haimm C, Brotman M et al. Pediatric bipolar disorder versus severe mood dysregulation: Risk for manic episodes on follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:397-405.
6. Geller B, Tillman R, Bolhofner K, Zimmerman B. Child bipolar I disorder: prospective continuity with adult bipolar I disorder; characteristics of second and third episodes; predictors of 8-year outcome. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1125-1133.
7. Geller B, Zimmerman B, Williams M, Bolhofner K et al. Reliability of the Washington University in St. Louis Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (WASH-U-KSADS) mania and rapid cycling sections. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:450-455.
8. Geller B, Zimmerman B, Williams M, Delbello MP et al. DSM-IV mania symptoms in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype compared to attention-deficit hyperactive and normal controls. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 2002;12:11-25.
9. Mick E, Spencer T, Wozniak J, Biederman J. Heterogeneity of irritability in attention-deficit/hyperactivity disorder subjects with and without mood disorders. *Biol Psychiatry* 2005;58:576-582.
10. Jeffrey H, Birmaher B, Henrietta L, Strober M et al. Irritability without elation in a large bipolar youth sample: Frequency and clinical description. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:730-739.
11. Kowatch RA, Youngstrom EA, Danielyan A, Findling RL. Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disord* 2005;7:483-496.
12. Task Force on DSM-IV. Mood disorders. En: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*. Cuarta edición. American Psychiatric Publishing; 2007; pp. 345-428.
13. Geller B, Tillman R, Craney JL, Bolhofner K. Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:459-467.
14. Carlson GA, Kashani JH. Manic symptoms in a non-referred adolescent population. *Affective Disorder* 1988;15:219-226.
15. Birmaher B, Axelson D, Strober M, Gill MK et al. Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:175-183.
16. Geller B, Tillman R, Bolhofner K, Zimmerman B. Pharmacological and non-drug treatment of child bipolar I disorder during prospective eight-year follow-up. *Bipolar Disorder* 2010;12:164-711.
17. Ketter TA. Strategies for the early recognition of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2011;72:e22.
18. Tillman R, Geller B. Definitions of rapid, ultrarapid, and ultradian cycling and of episode duration in pediatric and adult bipolar disorders: A proposal to distinguish episodes from cycles. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13:267-271.
19. Geller B, Zimmerman B, Williams M, Bolhofner K et al. Diagnostic characteristics of 93 cases of a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype by gender, puberty and comorbid attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10:157-164.
20. Perlis RH, Dennehy EB, Miklowitz DJ, Delbello MP et al. Retrospective age at onset of bipolar disorder and outcome during two-year follow-up: results from the STEP-BD study. *Bipolar Disorders* 2009;11:391-400.
21. Mick E, Biederman J, Pandina G, Faraone S. A Preliminary meta-analysis of the child behavior checklist in pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003;53:1021-1027.

22. Holtmann M, Bölte S, Goth K, Döpfner M et al. Prevalence of the child behavior checklist-pediatric bipolar disorder phenotype in a German general population sample. *Bipolar Disorders* 2007;9:895-900.
23. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Strober M et al. Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *Am J Psychiatry* 2009;166:795-804.
24. Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Stansbrey R et al. Double-blind 18-month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:409-417.
25. Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Taylor MW et al. Divalproex sodium for pediatric mixed mania: a 6-month prospective trial. *Bipolar Disord* 2005;7:266-273.
26. Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, Delbello M et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2007;164:1547-1556.
27. Patel NC, DelBello MP, Bryan HS, Adler CM et al. Open-label lithium for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:289-297.
28. Biederman J, Mick E, Hammerness P, Harpold T et al. Open-label, 8-week trial of olanzapine and risperidone for the treatment of bipolar disorder in preschool-age children. *Biol Psychiatry* 2005;58:589-594.
29. Wagner KD, Redden L, Kowatch RA, Wilens TE et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of divalproex extended-release in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:519-532.
30. Biederman J, Joshi G, Mick E, Doyle R et al. A prospective open-label trial of lamotrigine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Neurosci Ther* 2010;16:91-102.
31. Joshi G, Wozniak J, Mick E, Doyle R et al. A prospective open-label trial of extended-release carbamazepine monotherapy in children with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010;20:7-14.
32. Haas M, Delbello MP, Pandina G, Pandina G et al. Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2009;11:687-11700.
33. Duffy A, Milin R, Grof P. Maintenance treatment of adolescent bipolar disorder: open study of the effectiveness and tolerability of quetiapine. *BMC Psychiatry* 2009;9:4.
34. Biederman J, Mick E, Spencer T, Dougherty M et al. A prospective open-label treatment trial of ziprasidone monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007;9:888-894.
35. Findling RL, Nyilas M, Forbes RA, McQuade RD et al. Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1441-1451.
36. Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, Bucci JP et al. Effect Size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:713-720.
37. Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G et al. Lithium treatment of acute mania in adolescents: A large open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:1038-1045.
38. Findling RL, McNamara NK, Gracious BL, Youngstrom EA et al. Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:895-901.
39. Findling RL, McNamara NK, Gracious BL, Youngstrom EA et al. Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:895-901.
40. Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Naylor MW et al. Divalproex sodium for pediatric mixed mania: A 6-month Prospective trial. *Bipolar Disord* 2005;7:266-273.
41. Wagner KD, Redden L, Kowatch RA, Wilens TE et al. Double blind, randomized, placebo-controlled trial of divalproex extended release in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:519-532.
42. DelBello MP, Kowatch RA, Adler CM, Stanford KE et al. A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:305-313.
43. Correl CU. Weight gain and metabolic effects of mood stabilizers and antipsychotics in pediatric bipolar disorder: a systematic review and pooled analysis of short-term trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:687-700.
44. Wozniak J, Mick E, Waxmonsky J, Kotarski M et al. A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19:539-545.
45. Frazier JA, Biederman J, Tohen M, Feldman PD et al. A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;11:239-250.
46. Tramontina S, Zeni CP, Pheula GF, De Souza CK et al. Aripiprazole in juvenile bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open clinical trial. *CNS Spectr* 2007;12:758-762.
47. Biederman J, Mick E, Wozniak J, Aleardi M et al. An open-label trial of risperidone in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15:311-317.
48. Biederman J, Mick E, Spencer T, Dougherty M et al. A prospective open-label treatment trial of ziprasidone monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007;9:888-894.
49. Liu H, Potter M, Woodworth Y, Yorks DM et al. Pharmacologic treatments for pediatric bipolar disorder: A review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50:749-762.
50. Strober M, Morrell W, Lampert C, Burroughs J. Relapse following discontinuation of lithium maintenance therapy in adolescents with bipolar I illness: a naturalistic study. *Am J Psychiatry* 1990;147:457-461.
51. Patel N, Strakowski S. Open-label lithium for the treatment of adolescent with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:289-297.
52. Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1216-1223.
53. Miklowitz DJ, Chang KD, Taylor DO, George EL et al. Early psychosocial intervention for youth at risk for bipolar I or II disorder: a one-year treatment development trial. *Bipolar Disord* 2011;13:67-75.
54. Miklowitz DJ, Axelson DA, Birmaher B et al. Family-focused treatment for adolescents with bipolar disorder: results of a 2-year randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1053-1061.
55. Fristad MA, Verducci JS, Walters K, Young ME. Impact of multifamily psychoeducational psychotherapy in treating children aged 8 to 12 years with mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1013-1021.
56. West AE, Henry DB, Pavuluri MN. Maintenance model of integrated psychosocial treatment in pediatric bipolar disorder: A pilot feasibility study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:205-212.
57. Nadkarni RB, Fristad MA. Clinical course of children with a depressive spectrum disorder and transient manic symptoms. *Bipolar Disord* 2010;12:494-503.
58. Waxmonsky J, Pelham WE, Gnagy E et al. The efficacy and tolerability of methylphenidate and behavior modification in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and severe mood dysregulation. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008;18:573-588.

Artículo sin conflicto de intereses