

# GUÍAS CLÍNICAS

## Trastorno Bipolar en Niños y Adolescentes



## ÍNDICE

Introducción	3
Definición	4
Epidemiología	4
Anatomía Patológica	5
Fisiopatología	6
Etiología	7
Cuadro clínico	9
Clasificación	11
Historia Natural de la Enfermedad	13
Diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	14
Comorbilidad	15
Manejo integral	15
Pronóstico	22
Niveles de Atención en Salud Mental	
Infantil y de la Adolescencia	23
Bibliografía	24

## AUTORES

### **Edith Padrón Solomón**

Médico Especialista en Psiquiatría y en Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia  
Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"

### **Araceli Aquino Sosa**

Médico Especialista en Psiquiatría y en Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia.  
Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"

### **Claudia Tejeda Romero**

Médico Especialista en Psiquiatría y en Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia.  
Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"

### **Gregorio Chan Díaz**

Médico Especialista en Psiquiatría y en Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia.  
Hospital de psiquiatría "Gustavo Leon Mojica García"  
Aguascalientes, Ags.

### **Inés Nogales Imaca**

Médico Especialista en Psiquiatría y en Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia.  
Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"

### **José Antonio Cárdenas Zetina**

Médico Especialista en Psiquiatría y en Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia.  
Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"

### **Jorge Ramírez Ahuja**

Psicólogo  
Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"

### **Juan Carlos Alvarez Mejía**

Médico Especialista en Psiquiatría y en Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia.  
Hospital General de Zona No. 48, IMSS

### **Lino Palacios Cruz**

Médico Especialista en Psiquiatría y en Psiquiatría del Adolescente.  
Instituto Nacional de Psiquiatría "Dr. Ramón de la Fuente Muñiz"

### **Rocío Osorio Espinoza**

Médico Especialista en Psiquiatría y en Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia.  
Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"

### **Rolando Lemus Rodas**

Médico Especialista en Psiquiatría y en Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia.  
Servicios de Salud Mental de Guatemala, CA

### **Dra. Rosa Elena Ulloa Flores**

Médico Especialista en Psiquiatría  
Doctora en Ciencias  
Psicofarmacología del Desarrollo  
Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"

### **Dr. Rodrigo Patiño Duran**

Médico Especialista en Psiquiatría y en Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia.  
Instituto Nacional de Psiquiatría "Dr. Ramón de la Fuente Muñiz"

### **SECRETARÍA DE SALUD, MÉXICO**

## INTRODUCCIÓN

El Trastorno Bipolar, antiguamente conocido como enfermedad maniaco-depresiva, es un trastorno del estado del ánimo, en el que se presentan fases de depresión con otras de euforia. Es una de las psicopatologías menos frecuentes en la Infancia, debido en parte a que durante muchos años se pensó que era una enfermedad de adultos o adolescentes tardíos y hasta hace muy poco tiempo se le consideró como una enfermedad mental de aparición en la infancia. Este trastorno representa un problema grave de salud mental, tanto por su evolución tórpida como por el hecho de que no es fácil su diagnóstico por la similitud en sus síntomas con el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) y el Trastorno de Conducta.<sup>1</sup>

El Trastorno Bipolar en la infancia y adolescencia entorpece el desarrollo emocional, cognitivo y social, ya que dificulta las relaciones interpersonales, se presentan problemas de conducta, con frecuencia existe mal rendimiento escolar, hospitalizaciones, proclividad hacia el consumo de tabaco, alcohol y drogas, además de asociarse a mayor riesgo de suicidio.<sup>2</sup>

Por lo anterior se hace necesario tener criterios bien definidos para realizar un diagnóstico temprano y certero de la enfermedad a fin de poder llevar a cabo un abordaje terapéutico interdisciplinario que favorezca la recuperación del menor y disminuya los riesgos y las consecuencias negativas a lo largo de su desarrollo.

La presente guía es un documento cuyo objetivo es proporcionar criterios diagnósticos para su identificación, así como el procedimiento y canalización indicados para su tratamiento en el ámbito adecuado. Esta dirigido a médicos generales y especialistas de cualquier profesión relacionada con la atención de niños y adolescentes, personal de enfermería, psicología, trabajo social y educación, con la finalidad de proporcionar información en lo que se refiere a las causas y síntomas del trastorno y orientación en cuanto a las intervenciones terapéuticas.

## **DEFINICIÓN**

En el DSM-IV-TR y el ICD-10 el trastorno bipolar se incluye dentro de los trastornos del estado de ánimo, caracterizándose por la presencia en forma alternada de episodios de depresión y de manía o hipomanía de uno o más episodios de manía, usualmente acompañada de episodios de depresión mayor.<sup>3</sup>

## **EPIDEMIOLOGÍA**

Se estima que la prevalencia de TB en adultos es 1%, pero un análisis realizado en 2003 reveló una prevalencia del 6.4% del espectro de bipolaridad en la comunidad. La prevalencia real en niños y adolescentes no se ha determinado debido a que los datos actuales están basados principalmente en encuestas efectuadas en la comunidad con muestras relativamente pequeñas o en datos retrospectivos. La prevalencia a lo largo de la vida es de 0.4 a 1.6 % en trastorno bipolar tipo I, 0.5 % en trastorno bipolar II, y de 0.4% a 1% en ciclotimia.

En los bipolares tipo I la enfermedad inicia de forma temprana (promedio de 18 años), su frecuencia aumenta hasta los 35 años y disminuye; sin embargo, el 20 % se inicia después de los 50 años.

Se estima que si el padre o la madre tienen el trastorno bipolar de algún tipo, el riesgo de cada niño para presentar el trastorno es del 15% al 30%. Cuando ambos padres de familia padecen de trastorno bipolar, el riesgo aumenta a 50% aproximadamente en relación a eventos sintomáticos. De acuerdo con la Academia Americana de Psiquiatría en Niños y Adolescentes, hasta una tercera parte de los 3.4 millones de niños y adolescentes con Depresión en Estados Unidos pueden estar experimentando el inicio temprano del trastorno bipolar.

Conclusiones sobre estos puntos epidemiológicos:

- El trastorno bipolar ocurre en al menos 1 - 2% de la población adulta y adolescente, en trastornos del espectro bipolar (como ciclotimia leve y depresión recurrente) ocurre en un 5 - 7%.
- 59% de los adultos con enfermedad bipolar encuestados por la Asociación Nacional de Depresión y Enfermedad Maníaco-Depresiva (DMDA) en 1993

informaron que los síntomas de su enfermedad aparecieron durante o antes de la adolescencia.

- Aunque hasta ahora no se han realizado investigaciones epidemiológicas a gran escala en cuanto a niños y adolescentes, la Child and Adolescent Bipolar Foundation (CABF) estima que por lo menos medio millón de niños y adolescentes en los Estados Unidos sufren actualmente de la enfermedad bipolar, la mayoría de ellos no diagnosticado.
- Según el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos, más de 1,5 millones de niños menores de 15 años están en alguna fase depresiva. Y casi la mitad de los niños con depresión mayor antes de la pubertad presentarán un episodio maníaco antes de los 20 años de edad.

## **ANATOMÍA PATOLÓGICA**

### **Hallazgos estructurales**

Las hiperintensidades en sustancia blanca (HSB)<sup>4</sup> reportadas en 50% a 67% de los adolescentes con trastorno bipolar,<sup>5</sup> constituyen el hallazgo estructural más consistentemente reportado. El sitio donde es más común encontrar estas alteraciones es el lóbulo frontal. Sin embargo, es importante recalcar que estos hallazgos no son específicos para el trastorno bipolar y parece que se presentan en similares proporciones en otros trastornos psiquiátricos.<sup>6</sup> Aunque el significado preciso de dichas hiperintensidad no ha sido esclarecido, estas anomalías apuntan a una conectividad deficiente de la corteza hacia regiones subcorticales.

Por su parte estudios sobre el complejo amígdala-hipocampo demuestran en general menores volúmenes de tanto la amígdala como en el hipocampo; en particular en aquellos niños y adolescentes con TB con un familiar de primer grado con TBP.<sup>7</sup> En cuanto a ganglios basales se han reportado mayores volúmenes del putamen. Otro hallazgo reportado es el de un menor volumen del giro temporal superior (área asociada a la patofisiología del TB) bilateral al parecer a expensas de sustancia blanca.<sup>8</sup> A diferencia de los estudios de volumen cortical en adultos que no reportan ninguna diferencia entre pacientes con TB y controles sanos, algunos estudios en pacientes con TB pediátrico reportan disminución del volumen

de la corteza prefrontal dorsolateral, orbitofrontal<sup>9</sup> y corteza del cíngulo.<sup>10</sup>

#### Hallazgos de espectroscopia

Estudios de espectroscopia por resonancia magnética han encontrado varias anomalías en la concentración de metabolitos cerebrales en pacientes con TB pediátrico. Por ejemplo, jóvenes con TB vírgenes a tratamiento muestran razones elevadas de glutamato/glutamina en el lóbulo frontal y en los ganglios basales;<sup>11</sup> adicionalmente varios estudios han reportado niveles más bajos de N-acetil-aspartato (NAA) en el lóbulo frontal.<sup>12</sup> Se han reportado niveles elevados de mio-inositol en la corteza anterior del cíngulo y estos niveles disminuyen tras el tratamiento con litio.<sup>13</sup> Estos estudios en conjunto sugieren una disregulación bioquímica en la corteza frontal y en ganglios basales de los niños con TB; el NAA bajo sugiere problemas en la integridad neuronal, la razón elevada de glutamato/glutamina sugiere un estado de excitabilidad y los niveles de mio-inositol indican el funcionamiento de segundos mensajeros.

#### Hallazgos de resonancia magnética funcional

Los estudios de resonancia magnética funcional demuestran diferencias en la activación del putamen izquierdo, tálamo, corteza anterior del cíngulo bilateral, corteza prefrontal dorsolateral izquierda, giro frontal inferior derecho, ínsula derecha y el giro superior frontal izquierdo en una variedad de paradigmas como el reconocimiento de expresiones faciales o pruebas de interferencia afectiva.<sup>14</sup> Todas estas áreas se encuentran involucradas en los circuitos neuroanatómicos involucrados en la regulación afectiva.

Tomados en conjunto, aunque falta mucho por estudiar en esta área, los hallazgos estructurales representan cambios en el neurodesarrollo o neurodegenerativos que se traducen en una disregulación bioquímica que altera el funcionamiento de circuitos neuroanatómicos particularmente asociados a la regulación afectiva.

### **FISIOPATOLOGÍA**

La comprensión de la fisiopatología del Trastorno Bipolar requiere el estudio de la neurobiología en diferentes niveles: molecular, celular y conductual. Las

anormalidades en la expresión genética subrayan la neurobiología del trastorno a un nivel molecular, el cual será más evidente a medida que se identifique el papel de ciertos genes en la susceptibilidad y protección para el Trastorno Bipolar.

Las anormalidades bioquímicas de este trastorno están aún por dilucidarse. Los sistemas de neurotransmisión monoaminérgica han recibido especial atención. El sistema monoaminérgico se encuentra ampliamente distribuido en sistema límbico, estriatal, y en los circuitos de la corteza pre frontal, los cuales están implicados en las manifestaciones conductuales de la enfermedad.

Evidencia reciente ha demostrado la existencia de disfunción en las vías de neurotransmisión, basado en la mejoría obtenida a partir del tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo y carbonato de litio.

En cuanto a la Neuroquímica y neuro - endocrinología del trastorno bipolar, todos los hallazgos reportados apuntan a que la fisiopatología es dependiente de múltiples interacciones neuroquímicas y neuro-endocrinológicas. La gran variabilidad sintomática de esta patología ha dificultado su estudio etiopatogénico. Así, más del 90% de las alteraciones biológicas bien replicadas corresponden a marcadores de estado (alteraciones sólo detectables durante los episodios sintomáticos).

## **ETIOLOGÍA**

Existe evidencia confiable que asigna al componente genético un rol central en esta patología. Esta proviene de estudios familiares, de adopción y en gemelos mono y dicigóticos. De esta forma, se ha demostrado que los familiares de primer grado de pacientes bipolares tendrían una probabilidad de 8% de desarrollar la enfermedad y que la concordancia en gemelos monocigotos versus dicigotos sería de 61% y 23% respectivamente. A pesar de la aplicación de complejas aproximaciones matemáticas, no ha sido posible identificar un modelo de herencia único que explique la forma de distribución del trastorno bipolar en las numerosas familias estudiadas. Finalmente, a partir de los estudios de ligamiento, tampoco ha sido posible identificar localizaciones cromosómicas que se asocien de un modo replicable al trastorno bipolar. Las siguientes son algunas de las localizaciones

cromosómicas para las cuales existen trabajos de ligamiento con resultados contradictorios: Xq28, 11p15, Xq27, 5q35, 21q22, 12q23, 18p, 18q, 16p13 y 4p16. Existen varias hipótesis basadas en estudios retrospectivos, las cuales plantean que la interacción entre las complicaciones obstétricas y cambios tempranos en el proceso de maduración del cerebro están implicados en el desarrollo de diversos trastornos mentales, tales como la esquizofrenia y el Trastorno Bipolar. Strober y cols encontraron rangos elevados de trastorno afectivo bipolar y trastorno depresivo mayor en todos los familiares de primer grado de los pacientes con TB, pero la prevalencia era más alta en aquellos familiares de los pacientes con trastorno afectivo bipolar de inicio temprano (29.4%) comparado con el resto (7.4%).<sup>15</sup>

Neuman y cols. También observaron un patrón similar, en el cual, los familiares de personas con TB de inicio temprano tenían una frecuencia dos veces mayor que los familiares de pacientes con TB de inicio posterior a los 21 años.<sup>16</sup>

Un polimorfismo en el gen codificador para el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) mostró una asociación significativa con el TB pediátrico en una muestra de 53 tríos padre-probando juvenil, donde la media de los probando era de 10.7 años de edad, dado que este polimorfismo ha sido implicado en el desarrollo del TB del adulto este hallazgo nos podría sugerir que algunas alteraciones son compartidas entre ambos tipos del TB (inicio temprano y en la vida adulta).

Existe una tendencia familiar y genética para la co-ocurrencia de TDAH y TB de inicio pediátrico. Primero: El riesgo es bidireccional, el TDAH es 3 veces más frecuente en hijos de un padre con TB que en hijos de controles; y el TB es el doble de frecuente en los familiares de los probados con TDAH que en los familiares de los controles.<sup>17</sup>

A lo anterior se suma el hallazgo de que la frecuencia de TB sin comorbilidad no aumenta en los familiares de probando con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) sin comorbilidad. Existe evidencia de cosegregación de los dos trastornos: la prevalencia del 12% de comorbilidad TDAH/TB en los familiares de los probados con ambos trastornos, la edad de inicio del TB en los familiares



de los probados con comorbilidad TDAH/TB era de 11 años, menos de la mitad (24 años) de los familiares con TB, familiares de los probados con TDAH puro; estos resultados han sido replicados en dos estudios genéticos en familias.<sup>1</sup>

A la fecha, es difícil aclarar si estas características son factores de riesgo específicos para el TB pediátrico o bien son secundarias al padecimiento y más bien son marcadores de la severidad en general.

## **CUADRO CLÍNICO**

### **Los síntomas relacionados con episodios de depresión grave son:**

- Anhedonia, que se manifiesta algunas veces con aburrimiento.
- Agitación e irritabilidad
- Hipersomnias o insomnio
- Cambios significativos en el apetito
- Cambios en el nivel de actividad observado (por lo general lentitud o desgano)
- Anergia
- Incapacidad para concentrarse
- Tristeza o llanto frecuente
- Ideas de culpa o minusvalía
- Deseos de morir, pensamientos suicidas o conductas autodestructivas

### **Los síntomas relacionados con la manía son:**

- Estado de ánimo exaltado, agitado o irritable
- Autoestima exagerada o magnificada
- Una disminución significativa de la necesidad de sueño
- Mayor locuacidad verbal o hablar de manera apresurada
- Pensamiento apresurado o fuga de ideas

- Distractibilidad
- Participación excesiva en múltiples proyectos y actividades
- Participación en actividades de alto riesgo.

La combinación de episodios de manía - depresión grave es lo que constituye el TB clásico. Sin embargo, existe más de un tipo de este trastorno. En los adolescentes, la forma de presentación se asemeja a la observada en adultos. En el caso de los niños el curso de la afección parece ser más crónico, e incluye más irritabilidad, inestabilidad en el estado de ánimo y estallidos de mal humor.

En niños, existe una combinación de estados mixtos (mezcla de manía y depresión) y ciclos rápidos. Esto puede hacer que el diagnóstico del TB sea mucho más difícil en estos grupos de edad. En los niños más pequeños, es probable que predomine la irritabilidad crónica y la inestabilidad del ánimo.<sup>2</sup> En los niños mayores y en los adolescentes, los episodios que incluyen euforia, grandiosidad y paranoia podrían preponderar. En todos los grupos de edad se observa la hiperactividad, la distracción y el habla apresurada.

#### Curso y evolución

Curiosamente, y en contraste con los numerosos estudios que hay sobre el curso del trastorno bipolar de inicio en la adolescencia tardía o en la adultez, muy poco se sabe sobre la evolución a largo plazo en el niño.

Algunos síntomas pueden preceder en años la aparición del TB. Este puede iniciarse insidiosamente a cualquier edad (infancia, adolescencia o adultez) con mínimas variaciones anímicas (las más de las veces depresivas).

Parece ser que en la infancia y adolescencia, la manía tiene mayor comorbilidad, mayor desajuste social pre mórbido y más síntomas psicóticos, también este trastorno puede pasar inadvertido o recibir el diagnóstico de la patología comórbida, de ahí la importancia de precisar los síntomas prodrómicos de la enfermedad.

Los conceptos que actualmente se manejan en el TBP señalan que se produce

una severa alteración en todas las áreas y en cada etapa del desarrollo. En los pre-púberes hay dos fenotipos:

1.- La clásica presentación tanto del tipo I como II (episodios claramente diferenciados que duran por lo menos una semana, caracterizados por exaltación, grandiosidad y humor expansivo), no se encuentra frecuentemente en el niño. La presentación clínica cuando se inicia la pubertad cambia y comienzan a perfilarse más claramente estos ciclos.

2.- Aquellos que presentan una mayor heterogeneidad, que están severamente interferidos por la inestabilidad del humor y las conductas disruptivas. Estos niños representan el 84% de las presentaciones clínicas.

Esta presentación polimorfa, cambiante, y heterotípica, caracterizada por estados patológicamente prolongados de reactividad emocional en respuesta a desencadenantes irrelevantes, puede componerse de: a) Ciclos de corta duración que se suceden unos a otros durante horas o días. Y b) crónica, con irritabilidad como síntoma cardinal, labilidad del humor, tormentas afectivas en donde no se distinguen los estados afectivos, lo que se conoce como estados mixtos.

Se encuentran ciclos complejos dentro de un episodio prolongado, el pasaje continuo de la depresión a la exaltación, sin que puedan delinearse ni claros períodos libres de síntomas ni diferenciarse unos de otros. El ciclado es diario, pudiendo haber varios episodios en el mismo día, entendiéndose por tal los ritmos ultradianos, que son más de tres ciclos diarios.

En cualquiera de las formas mencionadas se agregan la conducta explosiva, agresiva (con destructibilidad irracional o impulsiva), la erotización precoz y períodos de intensa distractibilidad o actividad frenética. Los síntomas psicóticos tienen una muy marcada presencia.

## **CLASIFICACIÓN**

Las clasificaciones actuales utilizadas en clínica son la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10) y el DSM- IV- RT, de la Asociación Psiquiátrica Americana.

La CIE-10 incluye los trastornos bipolares dentro del grupo de trastornos del

humor (afectivos) y distingue tres apartados: a) *el trastorno bipolar*; esta clasificación diferencia el episodio actual y su severidad (hipomaniaco, maniaco con o sin síntomas psicóticos; depresivo leve, moderado, grave con o sin síntomas psicóticos; mixto), b) *episodios maníacos aislados que* de acuerdo a la severidad diferencia: hipomanía, manía sin o con síntomas psicóticos y c) la *ciclotimia* (como trastorno del humor persistente).

DSM-IV-TR incluye a los trastornos bipolares dentro de los trastornos afectivos, dividiéndolos en trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico y trastornos bipolares no especificados. Si bien estos criterios son claramente aplicables en la edad adulta, en niños y adolescentes contemplan escasamente sus aspectos evolutivos así como algunas de sus características clínicas típicas.

Dentro del trastorno bipolar I se diferencia el episodio maníaco único de los episodios recurrentes. Este trastorno se caracteriza por uno o más episodios maníacos o mixtos y uno o más episodios depresivos mayores.

El trastorno bipolar II se caracteriza por presentar uno o más episodios depresivos mayores acompañado de al menos un episodio hipomaniaco, pero nunca episodios previos maníacos.

Esta subdivisión en bipolar I y II tiene gran importancia por la presencia de características diferenciales de tipo clínico, genético, evolutivo que hace pensar en dos formas distintas de enfermedad. De este modo, en estudios recientes se menciona que el trastorno bipolar tipo I es una forma clínicamente más severa, con mayor importancia de síntomas psicóticos y de episodios mixtos, así como con una menor respuesta al efecto profiláctico del litio y mayor riesgo de trastornos afectivos en la familia.

La ciclotimia se define como una alteración del estado de ánimo crónica (duración de al menos dos años).

La clasificación de la OMS (CIE-10), no incluye la ciclotimia en el epígrafe de trastornos bipolares y los casos de manía unipolar y de trastorno bipolar II se clasifican en la categoría «Otros trastornos bipolares».

## **HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD**

Se conoce muy poco sobre la historia natural de la enfermedad. Los estudios retrospectivos de adultos portadores de TB describen el inicio de la sintomatología antes de los 20 años y entre el 10 al 20% lo relata antes de los 10 años. Hay una disminución de la edad de inicio de la sintomatología que puede corresponder al uso de antidepresivos y de estimulantes, o a un mecanismo incierto de anticipación genética.

Estos síntomas prodrómicos de irritabilidad, hipersensibilidad a la crítica o al rechazo, exaltación, tristeza, trastornos de la conducta, incluso teniendo episodios cíclicos, anteceden muchos años al diagnóstico.

El paciente adulto con un ciclado rápido tiene una mayor probabilidad de haber comenzado su enfermedad antes de los 17 años. Estos pacientes representan a su vez la gran mayoría en las presentaciones de inicio precoz, tienen una mayor morbilidad depresiva con intentos de suicidas graves y frecuentes a lo largo de su vida.

## **DIAGNÓSTICO**

El proceso de evaluación diagnóstica debe incluir:

1. Historia clínica psiquiátrica y médica general, puede hacerse a través de una entrevista diagnóstica como el K-SADS-PL<sup>18</sup> el MINI Kid<sup>19</sup> o la Entrevista Semiestructurada para Niños o para Adolescentes.<sup>20</sup>
2. Examen mental.
3. Evaluación física que incluya exploración neurológica.
4. Evaluación de la severidad de la enfermedad por medio de escalas específicas, como la escala de manía de Young<sup>21</sup> o las escalas para evaluar depresión: Depression Rating Scale (DSRS),<sup>22</sup> el inventario de depresión de Beck o la escala de Kovacs.<sup>23,24</sup> También pueden utilizarse instrumentos dimensionales para evaluar psicopatología en general, como el BPRS-C y el Child Behavior Checklist (CBCL).<sup>25,26</sup>

5. Valoración del riesgo de auto o heteroagresión.
6. Evaluación del riesgo suicida.
7. Evaluación de las habilidades para el autocuidado.
8. Estudios de laboratorio y gabinete: Biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, perfil de lípidos, electrocardiograma, prueba de embarazo.

Aunque los exámenes de laboratorio y gabinete no son útiles para realizar el diagnóstico de trastorno bipolar, proporcionan información sobre el estado de salud de los pacientes antes de iniciar tratamiento farmacológico y ayudan a descartar patología somática que condicione los síntomas afectivos.

### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

En la evaluación de un posible caso de trastorno bipolar, es importante descartar otro tipo de trastornos, como se muestra en la tabla siguiente:

**Tabla 1. Diagnóstico diferencial del trastorno bipolar en niños y adolescentes:**

<b>Sospecha Diagnóstica</b>	<b>Procedimiento</b>
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.	Reevaluación clínica por medio de entrevistas diagnósticas, considerar la duración de los síntomas y la presencia de afecto expansivo, ideas de grandeza, fuga de ideas, hipersexualidad y disminución en la necesidad de dormir.
Esquizofrenia.	Reevaluación clínica por medio de entrevistas diagnósticas, considerar los antecedentes familiares de psicopatología, el funcionamiento premórbido y si el inicio de los síntomas fue insidioso o abrupto.
Trastorno afectivo secundario a uso de sustancias psicoactivas.	Reevaluación clínica por medio de entrevistas diagnósticas. Determinación de drogas en orina.
Trastornos del Desarrollo.	Reevaluación clínica por medio de entrevistas diagnósticas, considerar la duración de los síntomas y el funcionamiento premórbido.
Patología neurológica, epilepsia del lóbulo temporal, meningitis o meningoencefalitis.	Interconsulta a neurología pediátrica.
Enfermedades médicas: Delirium, trastornos endócrinos, reumatológicos y metabólicos.	Interconsulta a pediatría. <sup>27</sup>

## COMORBILIDAD

La comorbilidad se ha reportado en casi todos los casos; los trastornos más frecuentemente comórbidos son: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (hasta 75%), trastorno oposicionista desafiante (hasta 75%), trastorno disocial (hasta 37%), trastornos por ansiedad (hasta 56%) y trastorno por uso de sustancias (hasta 40%). La comorbilidad con Síndrome de Asperger se ha reportado en 11%.<sup>27</sup>

## MANEJO INTEGRAL

### Prevención:

La presencia de trastorno bipolar en familiares de primer grado es el factor de riesgo más consistentemente reportado. Se deben añadir factores psicosociales como falta de habilidades sociales y relaciones conflictivas con los padres.<sup>27</sup>

Son sujetos de seguimiento estrecho para una detección oportuna los hijos de individuos con TB, que presentan síntomas como labilidad emocional, ansiedad, inatención, hiperactividad, depresión, quejas somáticas y problemas escolares. También es importante mencionar que en niños deprimidos existen algunas características clínicas como retardo psicomotor, síntomas psicóticos, o el antecedente familiar de manía o hipomanía tras el tratamiento con antidepresivos que podrían predecir un episodio de manía posterior.

Es necesario establecer un plan de tratamiento en el que se combinen los psicofármacos con intervenciones psicosociales como la psicoeducación y la psicoterapia. Los objetivos de la terapéutica son principalmente la reducción de la sintomatología, proporcionar información acerca del trastorno y promover la adherencia al tratamiento con la finalidad de prevenir recaídas, reducir la morbilidad a largo plazo y promover un crecimiento y desarrollo adecuados.

### Tratamiento Farmacológico:

#### **Tratamiento de la manía bipolar**

Los medicamentos comúnmente utilizados en el tratamiento de los episodios de manía en población pediátrica incluyen: litio, valproato, carbamazepina,

aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona<sup>1</sup>. Anteriormente existían pocos estudios de tratamiento de trastorno bipolar en la edad pediátrica, por lo que la farmacoterapia se guiaba en gran medida de la información proveniente de estudios realizados en adultos. Sin embargo, en años recientes la literatura médica del tratamiento del trastorno bipolar en niños y adolescentes ha crecido considerablemente (aunque no existen suficientes estudios para realizar estudios meta-analíticos). La Tabla 2 resume los medicamentos, su posología y las recomendaciones sobre su uso y monitorización de efectos adversos.

## **Estabilizadores del ánimo**

### **Litio**

El litio es el agente farmacológico con más años de uso en el tratamiento de los episodios de manía en adultos.<sup>28</sup> La agencia reguladora de medicamentos de los Estados Unidos de Norte América (FDA) ha aprobado al litio en el tratamiento del trastorno bipolar pediátrico (mayores de 12 años). Los estudios realizados en población pediátrica sobre el uso del litio en el manejo del trastorno bipolar en fase maniaca o mixta apuntan a su efectividad y seguridad.<sup>29</sup> Aunque los efectos colaterales de este fármaco son más frecuentes en niños pequeños.<sup>30</sup> Es importante destacar que los reportes sobre afección en la función tiroidea llevaron a la no recomendación del litio en niños prepúberes, ya que el crecimiento depende del buen funcionamiento de esta glándula.

### **Valproato**

La efectividad del valproato de magnesio en el tratamiento de la manía en niños y adolescentes ha sido demostrada en reportes retrospectivos,<sup>31</sup> reportes de casos y varios estudios abiertos que lo han utilizado con otros estabilizadores del afecto,<sup>32,33</sup> aunque en un estudio controlado, doble ciego, donde se utilizó como monoterapia no mostró eficacia superior al placebo.



## **Carbamazepina**

La carbamazepina ha sido utilizada en el tratamiento de la manía en población pediátrica; aunque escasa existe evidencia que apoya su uso. Se encontró al menos un estudio abierto<sup>34</sup> y dos series de casos que demuestran su efectividad.<sup>35,36</sup> Adicionalmente, la combinación de carbamazepina y litio ha sido evaluada y demostrada eficaz para el tratamiento de la manía en adolescentes en dos series de casos.<sup>37,38</sup>

## **Antipsicóticos de segunda generación**

El uso de antipsicóticos de segunda generación es cada vez más común en niños y adolescentes con trastorno bipolar. La evidencia de su efectividad ha ido en incremento en los últimos años, lo que ha llevado a que el uso de la risperidona y el aripiprazol haya sido aprobado por la FDA.

## **Risperidona**

La evidencia de efectividad de la risperidona en el tratamiento de los episodios de manía en niños y adolescentes proviene de tres estudios abiertos,<sup>39,40,41</sup> un estudio retrospectivo<sup>42</sup> y un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.<sup>43</sup> En este último se compararon las dosis de 0.5-2.5mg/día y 3-6 mg/día contra placebo. Ambas dosis fueron superiores a placebo en cuanto a la disminución promedio de la escala Young de manía y en la tasa de respuesta, aunque se detectaron diferencias entre ambas dosis en cuanto a la incidencia de efectos adversos; esto sugiere un mejor perfil de riesgo-beneficio en dosis menores en este grupo de pacientes. Adicionalmente la risperidona ha mostrado efectividad y tolerabilidad en combinación con el litio y el valproato,<sup>41</sup> así como en pacientes no respondedores a litio.<sup>44</sup>

## **Aripiprazol**

El aripiprazol ha mostrado eficacia en el manejo de trastorno bipolar pediátrico en fase de manía o mixta en al menos seis estudios (un ensayo clínico controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego; tres abiertos; dos retrospectivos). Adicionalmente, ha sido demostrado efectivo en el tratamiento del trastorno bipolar

comórbido con TDAH en conjunto con el metilfenidato sin mostrar aumento en los síntomas de manía.

### **Quetiapina**

La quetiapina ha sido estudiada como monoterapia o medicamento adjunto en el tratamiento de los episodios de manía en niños y adolescentes. Existen al menos cuatro estudios que confirman su efectividad: un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo,<sup>45</sup> dos ensayos clínicos doble ciego comparado con valproato<sup>46,47</sup> y un estudio retrospectivo.<sup>48</sup> Los resultados de los estudios demuestran que la combinación de quetiapina con valproato es superior al uso de valproato como monoterapia.<sup>45</sup>

### **Olanzapina**

Varios estudios confirman la efectividad de la olanzapina en el tratamiento de los episodios de manía en población pediátrica. Un estudio abierto y uno aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo demuestran su efectividad y que en general es bien tolerada; sin embargo, en ambos se observó un incremento significativo de peso en un lapso muy corto de tiempo, también se reportaron incrementos en prolactina, glucosa en ayunas, colesterol total, ácido úrico y de enzimas hepáticas significativamente mayor que con placebo.

### **Ziprasidona**

La ziprasidona cuenta con un estudio abierto como monoterapia en el tratamiento de trastorno bipolar pediátrico en fase de manía<sup>49</sup> y una serie de casos<sup>50</sup> que sugieren que puede ser efectiva en estos pacientes; sin embargo, no cuenta con estudios controlados con placebo.

### **Tratamiento de la depresión bipolar**

Existen pocos estudios realizados para el tratamiento de la depresión bipolar en población pediátrica. Aunque el uso de inhibidores selectivos de recaptura de serotonina es común en este grupo de pacientes, debe tomarse en cuenta su

potencial para producir exacerbación, recaída de síntomas de manía o ciclos rápidos. El litio ha sido evaluado para el tratamiento de la depresión bipolar pediátrica en un estudio abierto y mostró ser eficaz con tasas de respuesta de casi 50% y remisiones de alrededor del 40%.<sup>51</sup> La lamotrigina ha sido evaluada en la depresión bipolar en al menos una serie de casos y un estudio abierto que sugieren su utilidad; sin embargo, la incidencia de reacciones dermatológicas graves asociadas a este medicamento parece ser mayor en pacientes de población pediátrica. Recientemente la quetiapina ha sido explorada en la depresión bipolar en un estudio abierto<sup>52</sup> y en un ensayo clínico controlado con placebo y doble ciego<sup>53</sup> mostrando ser una opción viable para el tratamiento del trastorno bipolar pediátrico en fase depresiva.

### **Tratamiento de mantenimiento**

Estudios prospectivos en niños y adolescentes con trastorno bipolar pediátrico muestran tasas altas de recaídas (35-70%) a 6 meses.<sup>54</sup> El riesgo de recurrencia sintomática es mayor en aquellos que suspenden tratamiento.<sup>55</sup> Existen muy pocos estudios en relación a la terapia de mantenimiento, los cuales sugieren la utilidad de la monoterapia con litio, valproato y lamotrigina. A la fecha no existen estudios aleatorizados, controlados con placebo y doble ciegos en el tratamiento de mantenimiento.

**Tabla 2. Medicamentos comúnmente utilizados en el manejo del trastorno bipolar pediátrico**

Psicofármaco	Dosis inicial	Dosis terapéutica	Observaciones
Carbonato de litio	10mg/kg/día	15-50mg/kg/día Máximo 2g/día (N.S. 0.8-1.2mEq/L)	Monitorizar función tiroidea, funcionamiento renal, cuenta leucocitaria y evitar embarazo. Vigilar datos de toxicidad, en especial si hay deshidratación
Valproato	10mg/kg/día	15-30mg/kg/día (N.S. 90-120 mg/L)	Monitorizar función hepática y evitar embarazo Vigilar modificaciones en ciclos menstruales y datos de síndrome de ovarios poliquísticos
Carbamazepina	10mg/kg/día	20-30mg/kg/día	Monitorizar función hepática y cuenta leucocitaria. Múltiples interacciones medicamentosas
Lamotrigina	0.15mg/kg/día	1-5mg/kg/día	Vigilar reacciones dermatológicas por riesgo de Síndrome de Steven-Johnson
Olanzapina	5 mg día	10-20 mg/día	Monitorizar peso, glucosa en ayunas, prolactina, enzimas hepáticas y colesterol total
Quetiapina	50 mg 2 veces al día	400-600 mg/día	Monitorizar peso, glucosa en ayunas, prolactina, enzimas hepáticas y colesterol total
Risperidona	0.25mg 2 veces al día	1-3 mg/día	Monitorizar síntomas extrapiramidales, peso, glucosa en ayunas, prolactina, enzimas hepáticas y colesterol total
Ziprasidona	40mg al día	80-120 mg/día	EKG basal y ante el aumento de dosis, vigilar QTc, suspender si aumento mayor de 60ms respecto a la basal Monitorizar peso, glucosa en ayunas, prolactina, enzimas hepáticas y colesterol total
Aripiprazol	2.5-5mg día	10-30 mg/día	Monitorizar peso, glucosa en ayunas, prolactina, enzimas hepáticas y colesterol total Interacciones medicamentosas

N.S.=Niveles séricos

Se sugiere que el tratamiento de mantenimiento se administre durante uno o dos años, al cabo de los cuales el medicamento debe discontinuarse en forma paulatina, con monitorización de síntomas prodrómicos que sugieran una probable

recaída, siendo cuidadosos con los estímulos emocionales, privación de sueño, estrés y cogniciones negativas.<sup>56</sup>

## **Psicoterapia**

Las intervenciones psicoterapéuticas son indispensables para estimular la adherencia al tratamiento y prevención de recaídas, además de ayudar a modular el impacto de la enfermedad sobre las relaciones personales, académicas y salud psicológica. Las áreas que deben abordarse se presentan a continuación:

1. Intervención psicoeducativa: Proporcionar al paciente y familiares la información necesaria acerca de la naturaleza del padecimiento y sus síntomas, las opciones terapéuticas, el impacto de la enfermedad sobre el funcionamiento familiar y psicosocial, así como la heredabilidad del trastorno.
2. Prevención de recaídas: Educar acerca de la importancia del apego a los medicamentos, el reconocimiento de síntomas que sugieren una recaída, así como los factores que pueden precipitarla, haciendo énfasis en la disminución de estrés, estabilidad social y adecuada higiene del sueño.
3. Psicoterapia individual. La terapia cognitivo conductual e interpersonal soportan el desarrollo psicológico del paciente, le ayudan a reforzar habilidades y a monitorizar sus síntomas y su progreso.
4. Funcionamiento social y familiar: Se busca fortalecer las relaciones sociales y familiares, a través de intervenciones dirigidas a reforzar la comunicación y estimular habilidades para solucionar problemas.
5. Funcionamiento académico y ocupacional. Es necesario promover el desarrollo académico a largo plazo. Se debe desarrollar un ambiente educacional adecuado consultando con las autoridades de la escuela y con un plan educacional individual, ya que algunos chicos necesitarán programas especializados de educación, incluyendo un programa de hospitalización parcial. A los adolescentes mayores es necesario brindarles entrenamiento vacacional y ocupacional.

El tratamiento debe ser coordinado por un psiquiatra de niños y adolescentes y deben participar psicólogos, trabajadores sociales, terapeutas, y enfermeras. En los pacientes que presentan síntomas tanto depresivos como maníacos que no

ponen en riesgo sus vidas o las de otras personas lo más recomendable es que el tratamiento sea ambulatorio, dejando la hospitalización para aquellos casos en los que el paciente esta con intentos frecuentes de suicidio o su conducta es tan disruptiva que puede provocar daños.

## **PRONÓSTICO**

Estudios de seguimiento a cuatro años han reportado una tasa de recuperación del primer episodio de 70% a 100%, con recurrencia de hasta 85% en un período de 2 a 5 años. La comorbilidad con TDAH, trastornos por ansiedad, nivel socioeconómico bajo y pobre apego al tratamiento farmacológico se asocian con períodos sintomáticos más prolongados. Por otro lado, el abuso o dependencia a alcohol, el uso de antidepresivos y la ausencia de intervenciones psicosociales se asociaron con períodos interepisódicos más cortos.<sup>57</sup>

Los predictores de mal pronóstico que se han mencionado incluyen:

- Episodios mixtos
- Períodos asintomáticos cortos
- Mayor proximidad del último episodio
- Mayor número de episodios previos
- Patrón estacional de recaídas
- Abuso de sustancias
- Síntomas psicóticos
- Antecedentes familiares de disfuncionalidad y violencia
- Número elevado de acontecimientos vitales negativos
- Poco apoyo social
- Disfunción cognitiva entre episodios

Entre las principales complicaciones del trastorno bipolar se encuentran: suicidio, abuso de sustancias, conflictos familiares, pérdidas económicas y deterioro de la red social entre otras. La tasa de letalidad durante la vida por enfermedad bipolar es cerca de 18%, debido solamente al suicidio, a esto habrá que añadir los

accidentes y otros problemas relacionados con el autocuidado.

## **NIVELES DE ATENCIÓN EN SALUD MENTAL INFANTIL Y DE LA ADOLESCENCIA**

Los pacientes con trastorno bipolar pueden ser vistos en los tres niveles de atención, de acuerdo a la etapa de la enfermedad, como sigue:

Primer nivel de atención (servicios básicos de salud a nivel comunitario, consulta externa de medicina general): Atención a los pacientes estables con discapacidad relativamente poco importante.

Segundo nivel de atención (intervenciones ambulatorias y hospitalarias por especialidades básicas; centros comunitarios de salud mental): Atención a pacientes estables con pobre funcionamiento y/o pobre apego al tratamiento.

Tercer nivel de atención (Hospitales psiquiátricos, servicios de psiquiatría en hospitales generales y de pediatría): Atención a pacientes con recaídas frecuentes y los que requieren hospitalización.

Los criterios para hospitalizar a los pacientes con trastorno bipolar son: Pobre respuesta o ser refractarios a tratamiento, síntomas psicóticos, riesgo suicida u homicida, agresión auto o heterodirigida, conductas de alto riesgo (consumo de sustancias o conducta sexual inapropiada).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Biederman J, Faraone S, Hatch M, Mennin D, Taylor A, George P. Conduct disorder with and without mania in a referred sample of ADHD children. *J Affect Disord* 1997;44:177-188.
2. Aichhorn W, Stuppäck C, Kralovec K, Yazdi K, Aichhorn M, Hausmann A. Child and adolescent bipolar disorder. *Neuropsychiatr* 2007;21(2):84-92.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition, Text revisited (DSM-IV-TR). Washington: American Psychiatric Association; 2000.
4. Frazier J, Ahn M, DeJong S, Bent E, Breeze J, Giuliano A. Magnetic Resonance Imaging Studies in Early-Onset Bipolar Disorder: A Critical Review. *Harv Rev Psychiatry* 2005;13:125-140.
5. Pillai J, Friedman L, Stuve T, Trinidad S, Jesberger J, Lewin J, Findling R, Swales T, Schulz S. Increased presence of white matter hyperintensities in adolescent patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2002;114:51-56.
6. Breeze J, Hesdorffer D, Hong X, Frazier J, Renshaw P. Clinical significance of brain white matter hyperintensities in young adults with psychiatric illness. *Harv Rev Psychiatry* 2003;11:269-283.
7. DelBello M, Zimmerman M, Mills N, Getz G, Strakowski S. Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004;6:43-52.
8. Chen H, Nicoletti M, Hatch J, Sassi R, Axelson D, Brambilla P, Monkul E, Keshavan M, Ryan N, Birmaher B, Soares J. Abnormal left superior temporal gyrus volumes in children and adolescents with bipolar disorder: a magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 2004;363(1):65-68.
9. Wilke M, Kowatch K, DelBello M, Mills N, Holland S. Voxel based morphometry in adolescents with bipolar disorder: first results. *Psychiatry Res* 2004;131:57-69.
10. Sanches M, Sassi R, Axelson D, Nicoletti M, Brambilla P, Hatch J, Keshavan M, Ryan N, Birmaher B, Soares J. Subgenual prefrontal cortex of child and adolescent bipolar patients: a morphometric magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res* 2005;138:43-49.



11. Castillo M, Kwock L, Courvoisie H, Hooper S. ProtonMRspectroscopy in children with bipolar affective disorder: preliminary observations. *Am J Neuroradiol* 2000;21:832-838.
12. Chang K, Adleman N, Dienes K, Barnea-Goraly N, Reiss A, Ketter T. Decreased N-acetylaspartate in children with familial bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003;53:1059-1065.
13. Davanzo P, Thomas M, Yue K, Oshiro T, Belin T, Strober M, McCracken J. Decreased anterior cingulated myo-inositol/creatine spectroscopy resonance with lithium treatment in children with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2001;24:359-369.
14. Pavuluri M, Passarotti A. Neural bases of emotional processing in pediatric bipolar disorder. *Expert Rev Neurother* 2008;8(9):1381-1387.
15. Strober M, Morrell W, Burroughs J, Lampert C, Danforth H, Freeman R. A family study of bipolar I disorder in adolescence. Early onset of symptoms linked to increased familial loading and lithium resistance. *J affect Disord* 1988;15(3):255-268.
16. Neuman R, Geller B, Rice J, Todd R. Increased prevalence and earlier onset of mood disorders among relatives of prepubertal versus adult probands. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:466-473.
17. Althoff R, Faraone S, Rettew D, Morley C, Hudziak J. Family, twin, adoption, and molecular genetic studies of juvenile bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7:589-609.
18. Ulloa R, Ortiz S, Higuera F, Fresán A, Apiquian R, Cortés J, Arechavaleta B, Foullieux C, Martínez P, Hernández L, Domínguez E, De la Peña F. Estudio de fiabilidad interevaluador de la versión en español de la entrevista Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age children- Present and Lifetime versión (K-SADS-PL). *Actas Esp Psiquiatr* 2006;34(1):36-40.
19. Sheehan D, Lecrubier Y, Colón-Soto M. MINI KID. Mini International Neuropsychiatric Interview para niños y adolescentes. Versión en español. [www.medical-outcomes.com](http://www.medical-outcomes.com) 2000.
20. De la Peña F, Patiño M, Mendizábal A, Cortés J, Cruz E, Ulloa R, Villamil V,

Lara M. La Entrevista Semiestructurada para Adolescentes (ESA). Características del instrumento y estudio de confiabilidad interevaluador y temporal. *Salud Mental* 1998;21:11-18.

21. Young R, Biggs J, Ziegler V, Meyer D. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatric* 1978;133:429-435.

22. De la Peña F, Lara M, Cortés J, Nicolini H, Paéz F, Almeida L. Traducción al español y validez de la Escala de Birleson (DSRS) para el Trastorno Depresivo Mayor en la Adolescencia. *Salud Mental* 1996;19(supl 3):17-23.

23. Beck A, Steer R. Beck Depression Inventory. San Antonio TX: The Psychological Corporation; 1993.

24. León Mejía L. Validez concurrente del Inventario de Depresión para niños (CDI) y la Escala de Birleson (DSRS) en escolares de 8 a 12 años. México: Departamento de Psicología Médica, Psiquiatría y Salud Mental, Universidad Nacional Autónoma de México; 2006.

25. De la Peña F, Cortés J, Palacios L, Ulloa R. Validity of Mexican Modified Children's Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS-C-25) Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Toronto, Canada; 2005.

26. Rubio-Stipec M, Bird H, Canino G, Gould M. The internal consistency and concurrent validity of a Spanish translation of the CBCL. *J Abnorm Child Psychol* 1990;18:393-406.

27. Pavuluri M, Birmaher B, Naylor M. Pediatric bipolar disorder: a review of the past 10 years *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44(9):846-871.

28. Gershon S, Chengappa K, Malhi G. Lithium specificity in bipolar illness: a classic agent for the classic disorder. *Bipolar Disord* 2009;11(S2):34-44.

29. Nandagopal J, DelBello M, Kowatch R. Pharmacologic treatment of pediatric bipolar disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2009;18(2):455-469.

30. Campbell M, Silva R, Kafantaris V, Locascio J, Gonzalez N, Lee D, Lynch N. Predictors of side effects associated with lithium administration in children. *Psychopharmacol Bull* 1991;27(3):373-380.

31. Davanzo P, Gunderson B, Belin T, Mintz J, Pataki C, Ott D, Emley-Akanno C, Montazeri N, Oppenheimer J, Strober M. Mood stabilizers in hospitalized children

with bipolar disorder: a retrospective review. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003;57:504-510.

32. Wagner K, Weller E, Carlson G, Sanchs G, Biederman J, Frazier J, Wozniak P, Tracy K, Weller R, Bowden C. An open-label trial of divalproex in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41(10):1224-1230.

33. Papatheodorou G, Kutcher S, Katic M, Szalai J. The efficacy and safety of divalproex sodium in the treatment of acute mania in adolescents and young adults: an open clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15(2):110-106.

34. Bouvard M, Bayle F, Dugas M. Open trial of carbamazepine in the prevention of recurrence of bipolar disorder in adolescents. *Encephale* 1993;19(6):591-600.

35. Hsu L. Lithium-resistant adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1986;25:280-283.

36. Woolston J. Case study: carbamazepine treatment of juvenile-onset bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:335-338.

37. Himmelhock J, Garfinkel M. Sources of lithium resistance in mixed mania. *Psychopharmacol Bull* 1986;22:613-620.

38. Hsu L, Starzynski J. Mania in adolescence. *J Clin Psychiatry* 1986;47:596-599.

39. Biederman J, Mick E, Hammerness P, Harpold T, Aleardi M, Dougherty M, Wozniak J. 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.

40. Biederman J, Mick E, Wozniak J, Aleardi M, Spencer T, Faraone S. An open-label trial of risperidone in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15:311-317.

41. Pavuluri M, Henry D, Carbray J, Sampson G, Naylor M, Janicak P. Open-label prospective trial of risperidone in combination with lithium or divalproex sodium in pediatric mania. *J Affect Disord* 2004;82(S1):S103-S111.

42. Frazier J, Meyer M, Biederman J, Wozniak J, Wilens T, Spencer T, Kim G, Shapiro S. Risperidone treatment for juvenile bipolar disorder: a retrospective chart review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:960-965.

43. Haas M, Delbello M, Pandina G, Kushner S, Van Hove I, Augustyns I, Quiroz J,

Kusumakar V. 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(7):687-700.

44. Pavuluri M, Henry D, Carbray J, Sampson G, Naylor M, Janicak P. A one-year open-label trial of risperidone augmentation in lithium nonresponder youth with preschool-onset bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16:336-350.

45. DelBello M, Schwiers M, Rosenberg H, Strakowski S. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41(10):1216-1223.

46. Barzman D, DelBello M, Adler C, Stanford K, Strakowski S. The efficacy and tolerability of quetiapine versus divalproex for the treatment of impulsivity and reactive aggression in adolescents with co-occurring bipolar disorder and disruptive behavior disorder(s). *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16(6):665-670.

47. DelBello M, Kowatch R, Adler C, Stanford K, Welge J, Barzman D, Nelson E, Strakowski S. A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:305-313.

48. Marchand W, Wirth L, Simon C. Quetiapine adjunctive and monotherapy for pediatric bipolar disorder: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14(3):405-411.

49. Biederman J, Mick E, Spencer T, Dougherty M, Aleardi M, Wozniak J. A prospective open-label treatment trial of ziprasidone monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007;9(8):888-894.

50. Barnett M. Ziprasidone monotherapy in pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14(3):471-477.

51. Patel N, DelBello M, Bryan H, Adler C, Kowatch K, Stanford K, Strakowski S. Open-label lithium for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:289-297.

52. DelBello M, Adler C, Whitsel R, Stanford K, Strakowski S. A 12-week single-

blind trial of quetiapine for the treatment of mood symptoms in adolescents at high risk for developing bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2007;68(5):789-795.

53. DelBello M, Chang K, Welge J, Adler C, Rana M, Howe M, Bryan H, Vogel D, Sampang S, Delgado S, Sorter M, Strakowski S. A double-blind, placebo-controlled pilot study of quetiapine for depressed adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2009;11(5):483-493.

54. DelBello M, Hanseman D, Adler C, Fleck D, Strakowski S. Twelve-month outcome of adolescents with bipolar disorder following first hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry* 2007;164:582-590.

55. 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.

56. Kowatch R, Fristad M, Birmaher B, Wagner K, Findling R, Hellander M, Child Psychiatric Workgroup on Bipolar Disorder. Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44(3):213-235.

57. Sala R, Axelson D, Birmaher B. Phenomenology, longitudinal course, and outcome of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2009;18(2):263-289.