

# Evolución del trastorno bipolar de inicio muy temprano y sus controversias\*

Psiquiatría  
pediátrica

## I. Introducción

Hace ya unos años, los psiquiatras de niños comenzamos a enfrentarnos con frecuencia creciente a situaciones difíciles, a pacientes distintos<sup>1-3</sup>, malhumorados, explosivos, pedigüños, exigentes, intransigentes, donde, muchas veces, los informes escolares no daban cuenta de lo que los padres relataban, pero sobre todo lo que una madre angustiada y agotada contaba.

Faltaban palabras, conceptos que dieran cuenta de la complejidad de su presentación, los diagnósticos conocidos quedaban cortos, se superponían, se modificaban (trastornos por déficit atencional severos, trastornos de conducta graves con sintomatología depresiva, disarmonías evolutivas, psicóticas, psicopáticas, trastorno de conducta explosivo intermitente, MDI (Multi Dimensional Impaired), MDD (Multi Dimensional Disorder), epilepsia témporo-parietal, trastorno de la personalidad, psicopatía, esquizofrenia infantil, psicosis imaginativa). Imaginativos nos volvimos en las propuestas terapéuticas, y en la posibilidad de asesorar a los padres sobre la evolución.

Estos niños representaron, y en gran medida aún lo son, un desafío, no solo por su presentación clínica polimorfa y cambiante y por las dificultades de un abordaje terapéutico casi artesanalmente establecido, sino, justamente, por la dificultad tanto de prever la evolución de la sintomatología y del trastorno, como de establecer un pronóstico.

El desafío adicional es comprender si estos cuadros diagnosticados en la infancia se continúan sin solución de continuidad con los cuadros conocidos del adulto, si mantienen las mismas características semiológicas de la infancia a lo largo de la vida o si conforman entidades nuevas.

En estos últimos quince años mucho se ha avanzado pero aún se debe profundizar en el abordaje de los trastornos del humor, ya que la cuota de los trastornos psiquiátricos es mayor de lo previsto y más de un tercio de los trastornos psiquiátricos del adulto se inician en la infancia. A su vez, la probabilidad de tener un trastorno psiquiátrico a lo largo de la vida, homo o heterotipo, se incrementa tres veces cuando se ha tenido un trastorno psiquiátrico antes de los 16 años<sup>4</sup>.

Distintas investigaciones epidemiológicas en el ámbito internacional indican tasas de prevalencia entre el 13 y el 22% de patología psiquiátrica<sup>3-5</sup> diagnosticada por el DSM-IV, incluyendo la categoría de los atípicos<sup>6</sup> en menores de 18 años. En el Uruguay se está realizando el primer estudio epidemiológico sobre los trastornos emocionales y comportamentales de los niños entre los 6 y los 11 años<sup>7</sup>. Esta información epidemiológica no sólo permitirá desarrollar políticas sanitarias para optimizar la salud mental infantil, sino que el análisis de los factores asociados a las variaciones en la distribución de la psicopatología permitirá confrontar hipótesis etiológicas.

En la confrontación de nuestros saberes sobre los trastornos graves del humor, con la compleja riqueza que el tema tiene, hemos jerarquizado, en una selección que no quita la subjetividad, el fenómeno de la evolución del cuadro desde sus dos aspectos: la evolución del TBP de inicio en la infancia a lo largo de la vida y la evolución de la sintomatología del trastorno durante la infancia y la adolescencia temprana. Esta visión del tema cobra una enorme importancia para plantear un pronóstico y para establecer una adecuada estrategia terapéutica.

### Laura Viola

Médica Psiquiatra. Profesora Titular de Psiquiatría Pediátrica. Clínica de Psiquiatría Pediátrica, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Facultad de Medicina, UDELAR

### Carlos E. Prego

Médico Psiquiatra. Profesor Agregado de Psiquiatría Pediátrica. Clínica de Psiquiatría Pediátrica, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Facultad de Medicina, UDELAR

Correspondencia:  
lviola@chasque.apc.org.  
Joaquín de Salterain 1129.  
Montevideo, Uruguay

\* Algunas líneas de este trabajo fueron desarrolladas por la Dra. Laura Viola, en las siguientes presentaciones, no publicadas:

1. "Conceptos nosográficos en Psiquiatría Pediátrica". Expositora en Mesa Redonda de Federación Latinoamericana Psiquiatras Infancia y Adolescencia, representando a Uruguay, sobre "Conceptos diagnósticos en Psiquiatría Pediátrica", en XII Congreso de la Asociación Argentina de Psiquiatría Infancia Juvenil y Profesionales Afines. 11-13 de agosto de 2005. Bs. As.
2. "Evolución del Trastorno Bipolar". Disertante en XII Congreso de la Asociación Argentina de Psiquiatría Infancia Juvenil y Profesionales Afines. 11-13 de agosto de 2005. Bs. As.
3. "Conceptos actuales en el Trastorno Bipolar Pediátrico", Conferencia en la Asociación de Psiquiatría de la Infancia y Profesionales Afines, APPIA, julio de 2005.
4. "Trastorno Bipolar de inicio muy temprano: dificultades diagnósticas, abordajes terapéuticos y su evolución", Conferencia en el XV Congreso da Federação Latinoamericana da Psiquiatria da Infancia, Adolescência, Família e Profissionais Afins, FLAPIA, Curitiba, Parana, Brasil, maio 2005.
5. "Cambios en la Nosografía en Psiquiatría Pediátrica", Simposio de Psiquiatría Pediátrica en XII Congreso de APAL y VII Congreso Uruguayo de Psiquiatría, Punta del Este, diciembre de 2004.

## II. Concepto de evolución en la clínica del trastorno bipolar de inicio precoz\*

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 de la manía en el niño.

Muchas han de ser las causas de la histórica demora para aceptar los trastornos del humor en el niño; por ejemplo, la depresión no es reconocida por el NIMH\*\* hasta 1975, y sin embargo, hubo pioneros en esta área. Kraepelin plantea en 1921 que si bien en la niñez la manía es infrecuente, se puede encontrar en la pubertad con el uso de criterios diferentes.

El TBP ha sido y aún lo es, subdiagnosticado en la infancia. Las dificultades para este reconocimiento están relacionadas no sólo a las variaciones en la presentación clínica dependiente de las etapas del desarrollo y de la alta comorbilidad con otras patologías, sino que se relacionan también, a nuestro entender, con el concepto de entidad nosológica en la infancia. Los argumentos de Kendell<sup>8</sup> que centran la atención en la validez de las categorías diagnósticas y de los criterios que las definen, son un aspecto clave en la nosografía/nosología de la Psiquiatría Pediátrica y que complejizan el diagnóstico.

Los sistemas actuales de clasificación se basan en la presunción de que la salud mental es la ausencia de trastorno y que el trastorno psiquiátrico es preciso y puede ser definido por categorías.

La cuestión esencial, como muy bien lo plantea Kennedy, es si los síndromes psiquiátricos están separados unos de los otros y de la normalidad por “zonas de rareza” o si son meros locus ubicados arbitrariamente en un espacio multidimensional donde las variaciones tanto de la sintomatología como de la etiología son más o menos continuas. Si así fuera, y si entre ellos no hubiera la posibilidad de delimitar claramente las zonas, “tarde o temprano nuestra actual tipología será abandonada y reemplazada por una clasificación dimensional, habrá un conjunto de dimensiones que deberán ser a su vez

cuantificadas e identificadas y probablemente también validadas”<sup>8</sup>.

Más allá de los argumentos de la dificultad de encontrar, por un lado límites claros entre los trastornos mentales conocidos y la salud mental, y por otro entre las diferentes categorías diagnósticas<sup>9</sup>, la niñez agrega otras dificultades.

Una de ellas está relacionada con la etapa del desarrollo; alcanza pensar en la rabieta, el enojo y la frustración de un niño de 2 años, y en esa misma rabieta nada más que 6 años después.

A su vez, y la alteración del humor es paradigmática en este sentido, hay trastornos que en su evolución agregan otras entidades, planteándose la duda sobre si son comórbidos<sup>10</sup>, si los primeros eran subtipos o pródromos de la entidad actual, o si se trata de entidades intermedias<sup>11</sup>. Es interesante ver que una década atrás, se plantea como absolutamente improbable la evolución a los cuadros del humor con elementos psicóticos en la pubertad, habiendo tenido un ADDH<sup>1</sup>.

El cuestionamiento de la validez de las clasificaciones categoriales, al que suscribimos, no discute la enorme utilidad que han tenido, sólo enfrenta al desafío de delinear el campo de la normalidad, de los límites entre los síndromes y del concepto de comorbilidad, aspectos fundamentales en la evolución del TBPmp<sup>\*\*\*</sup>.

Frente a esta idea, que no es nueva, de que la mayor parte de los trastornos psiquiátricos conocidos no son entidades nosológicas claramente definidas, en qué medida se puede hablar de evolución y pronóstico.

Hace unos años planteábamos<sup>12</sup> como hipótesis que las dificultades diagnósticas de los trastornos graves de inicio en la infancia y en la adolescencia temprana, por la complejidad de su presentación clínica, por la variabilidad en esta etapa etaria y por su alta co-morbilidad, hacían difícil pensar una evolución lineal.

Pero si “diagnosis es prognosis”, es importante la identificación de todos los componentes de las entidades nosológicas que permita en un futuro determinar subgrupos más homogéneos y, quizás, más válidos, que redunde en identificar los predictores de las respuestas

\* El cuadro tiene distintas denominaciones y siglas. TBPmp: trastorno bipolar de inicio muy precoz; TBPP: trastorno bipolar pediátrico o trastorno bipolar precoz.

\*\* National Institute of Mental Health.

\*\*\* Trastorno bipolar de inicio muy precoz.

terapéuticas y permita un uso más racional de la farmacoterapia<sup>13</sup>. A su vez, como actualmente se ve en la literatura, si bien se precisan las fronteras, se corre el riesgo de crear tantos cuadros, tantas entidades nosológicas como niños y adolescentes haya<sup>14-16</sup>.

### III. Curso del trastorno bipolar de inicio precoz

Con estas salvedades al tema de la evolución, se señalará los conceptos que actualmente se maneja en el TBPmp:

Produce una severa alteración en todas las áreas y en cada etapa del desarrollo.

La presentación clínica difiere de la del adulto, pero se acepta que en los pre-púberes hay dos fenotipos<sup>17</sup>:

Aquellos que concuerdan con los criterios para el TBP I y II, según el DSM-IV. La clásica presentación tanto del tipo I como II de episodios claramente diferenciados que duran por lo menos una semana, caracterizados por exaltación, grandiosidad y humor expansivo, no se encuentra frecuentemente en el niño<sup>18</sup>. En nuestra experiencia, la presentación clínica cuando se inicia la pubertad cambia y comienzan a perfilarse más claramente estos ciclos.

Aquellos que presentan una mayor heterogeneidad, que están severamente interferidos por la inestabilidad del humor y las conductas disruptivas. Estos niños representan el 84%<sup>19</sup> de las presentaciones clínicas y a su vez, el género no modera la expresión de la sintomatología<sup>20</sup>.

Esta presentación polimorfa, cambiante, y heterotípica, caracterizada por estados patológicamente prolongados de reactividad emocional en respuesta a desencadenantes irrelevantes, puede ser:

Ciclos de corta duración que se suceden unos a otros durante horas o días.

Crónica, con irritabilidad<sup>18</sup> 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, más de tres ciclos diarios<sup>21</sup>.

En cualquiera de las formas mencionadas se agrega, además, la conducta explosiva, agresiva (con destructibilidad irracional o impulsiva), la erotización muy precoz, las pesadillas con imágenes muy violentas, al igual que períodos de intensa distractibilidad o actividad frenética. Los síntomas psicóticos tienen una muy marcada presencia<sup>2</sup>.

Tiene una significativa asociación con altas tasas de suicidio, con conductas riesgosas, con agresividad intrafamiliar y fracaso escolar.

Estas características de la presentación clínica obligan a la valoración exhaustiva de los diagnósticos diferenciales y/o de las comorbilidades, que modifican el cuadro clínico y la estrategia terapéutica<sup>22</sup>.

Presentan una alta tasa de recaídas y un bajo porcentaje de recuperación.

#### 1. Historia natural

Se conoce muy poco sobre la historia natural de la enfermedad.

Los estudios retrospectivos de adultos portadores de TBP describen el inicio de la sintomatología antes de los 20 años y entre el 10 al 20% lo relata antes de los 10 años<sup>2</sup>. Hay una disminución de la edad de inicio de la sintomatología que puede corresponder al uso de antidepresivos y de estimulantes<sup>11</sup>, o a un mecanismo incierto de anticipación genética<sup>13, 23</sup>.

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, cicladores rápidos, que representan a su vez la gran mayoría en las presentaciones de inicio precoz, tienen una

mayor morbilidad depresiva con intentos de autoeliminación graves y frecuentes a lo largo de su vida<sup>24</sup>.

En 1978, Carlson y Strober<sup>25</sup> señalan la alta frecuencia en adolescentes tempranos de la asociación entre esquizofrenia y trastornos del humor, poniendo en duda el diagnóstico de esquizofrenia. Poco tiempo después, se plantea<sup>26</sup> que cuando el diagnóstico se realiza antes de los 20 años el error diagnóstico es del 38%, pero si el diagnóstico es prepuberal el error supera el 50%.

\* Trastorno por déficit atencional.

## 2. Prevalencia

La prevalencia del TBP en adolescentes fue definida en un estudio multicéntrico con 1.700 entrevistas en 1995 por el equipo de Lewinsohn<sup>27</sup>, con un 1% de BP y 5,7% de prevalencia para el BP-NOS. Actualmente, se habla de 1.5% en población general en menores de 18 años y entre un 20 a 30% en población referida<sup>19</sup>. Estas diferencias han llevado a un cuestionamiento<sup>28</sup> de los datos obtenidos en adolescentes tardíos y adultos, y si bien se estima que hay entre un 1.5% y un 3.7%<sup>29</sup> de prevalencia, se supone que un 67% de los pacientes no ha sido diagnosticado.

## 3. Alteraciones genéticas

Las investigaciones clínicas señalan desde hace unos cuantos años la presencia de características similares tanto en las familias de los niños bipolares como en los adultos bipolares con hijos que permitirían la identificación de subtipos del TBPmp<sup>30</sup>.

Los niños cuyos padres son portadores de TBP tienen una probabilidad mayor de desarrollar trastornos psiquiátricos<sup>31</sup>: trastornos por ansiedad, disruptivos, trastornos por abuso de sustancias o ADD\*. A su vez, la probabilidad de tener un trastorno del espectro bipolar es cuatro veces mayor que en el grupo control.

En las familias de los niños portadores de TBP, el ADD y el TBP se co-agregan, sugiriéndose que esta condición comórbida pueda representar un sub-tipo diferente del trastorno con alta carga genética<sup>32, 33</sup>.

Las investigaciones actuales, en el área de la biología, señalan la importante carga genética de los trastornos bipolares que se presentan en cualquier momento de la vida; sin embargo, el trastorno bipolar de inicio precoz, y más genéricamente cuando la manía se presenta antes de los 20 años, podría estar relacionado a la alteración en el cromosoma 9q34<sup>34</sup>.

## 4. Funcionamiento pre-mórbido e inicio del cuadro

En las entrevistas con padres cuyos niños presentan este trastorno, surgen elementos muy precoces de un desarrollo alterado<sup>13</sup>, fundamentalmente en el llanto inconsolable del primer año, en la dificultad para la incorporación de rutinas, en la irritabilidad, que hacen que el niño sea definido como difícil, distinto. Para otros autores<sup>25</sup> el trastorno está precedido por la presencia de trastorno de conducta desafiante oposicionista y trastorno por déficit atencional<sup>35</sup>. Es de destacar que es excepcional la aparición brusca del trastorno grave del humor, no es un rayo en un cielo sereno.

El inicio del cuadro puede verse tanto con episodios depresivos<sup>11</sup> como maníacos. El 30% de los niños que han sido diagnosticados y tratados como trastornos depresivos desarrolló un cuadro de manía o hipomanía<sup>13</sup> y en su inicio presenta síntomas considerados atípicos. A su vez, la probabilidad de tener un TBP se correlaciona con la intensidad de la depresión.

Se deberá prestar especial atención al empeoramiento agudo y dramático de niños con un aparente ADD o a una falta de respuesta o respuesta negativa al uso de los estimulantes y de antidepresivos.

## IV. Evolución de la sintomatología

### a. Evolución de la manía

El concepto de manía en el niño sigue siendo objeto de múltiples controversias: falta la clásica presentación del adulto o del adolescente tardío<sup>36-38</sup> y desafía al clínico ya que debe dar a los términos descriptivos un

nuevo significado que tome en cuenta la etapa del desarrollo, el contexto en que se produce y descarte otros precipitantes.

Se recomienda para una mejor evaluación semiológica el uso de Wash-U K-Sads\* y para objetivar la evolución del síntoma el uso de la mnemotécnica FIND:

1. Frecuencia: los síntomas ocurren varios días en una semana.
2. Intensidad: los síntomas son lo suficientemente severos para causar disturbios extremos en un área o moderados en 2 o más áreas.
3. Número: los síntomas ocurren 3 ó 4 veces por día, o cuantos síntomas hay.
4. Duración: los síntomas transcurren durante 4 o más horas al día, no necesariamente contiguas.

De cualquier forma la experiencia clínica, el contexto en que la crisis se produce, el descarte de otros elementos precipitantes o su valoración (hambre, cansancio, sueño, calor, presiones), la consideración de la etapa del desarrollo, el reconocimiento de las condiciones de vida y de los eventos vitales estresantes, permitirán decir si el niño traspa el umbral del FIND y deja de ser una conducta inadecuada o inusual para transformarse en patología. En los pre-escolares es frecuente la rabia, las crisis explosivas, mientras que en el escolar lo es el estado permanente de irritabilidad, de disforia, de labilidad. Este es un buen ejemplo de las dificultades en el reconocimiento de entidades nosológicas delimitadas en la patología psiquiátrica del niño y del adolescente temprano.

También se plantea que la manía pediátrica es un subtipo evolutivo del trastorno bipolar del adulto<sup>17, 39</sup> que se caracteriza por un difícil diagnóstico por la alta comorbilidad con el ADD/H, el trastorno de conducta y la agresividad, por su alta comorbilidad con el abuso de sustancias, por su asociación con traumas y adversidades y por su atípica respuesta a los tratamientos estándares del adulto.

La irritabilidad, síntoma cardinal, se introduce en las clasificaciones, planteándose la necesidad de evaluar subtipos de acuerdo con

su curso, crónico o episódico, los precipitantes y la historia familiar. Para este síntoma heterogéneo y severo hay un intento de profundizar en su semiología tomando en cuenta la duración, los precipitantes y su asociación con otras manifestaciones disruptivas.

Leibenluft<sup>36</sup> propone una clasificación para los fenotipos de la manía juvenil que toma en cuenta la presencia de la irritabilidad:

BP I (Clásica). Exaltación y grandiosidad.

BP II (Clásica). Con una duración menor de 4 días.

BP-NOS. Es una combinación de las dos anteriores pero con irritabilidad.

Fenotipo clínico amplio (“Comprehensive clinical phenotype”), caracterizado por un curso crónico, con o sin síntomas clásicos pero con una irritabilidad extrema y una hiper-excitabilidad.

Esto nos permitiría la identificación más fácil de la psicopatología y a su vez abriría caminos para el estudio de la fisiopatología. Esta irritabilidad se prolongaría hasta la adultez, formando parte del cuadro del TBP del adulto. Para otros autores, la irritabilidad, síntoma complejo pero inespecífico, no es un indicador preciso de TBPmp<sup>40</sup>.

### ***Recuperación del episodio maniaco***

Con respecto a la recuperación del episodio maniaco, se plantean ciertas controversias que hacen a la especificidad del TBPmp y a la estrategia terapéutica:

Hace cuatro años, Geller<sup>41</sup> señaló que la proporción de sujetos que se recupera del episodio maniaco y que luego recae es de 65% y 55%, respectivamente, siendo el tiempo medio para la recuperación de 36 semanas.

La recaída se produce luego de unas 28 semanas. Como factores de protección, para la mejoría, jerarquiza el núcleo familiar biológico bien constituido y como factor de riesgo, un vínculo con la figura materna poco continente. Concluye que la mala evolución pueda deberse a su similitud con adultos portadores de una enfermedad bipolar severa, con estados mixtos, ciclados rápidos, características psicóticas y

\* Washington University K-Sads, que tiene ítems más apropiados para la manía infantil.

una psicopatología resistente a los abordajes, si bien no se puede descartar la baja efectividad de los estabilizadores en los niños.

En este trabajo es interesante la incorporación de los aspectos tanto psicológicos como de los estresores sociales. En niños y adultos, los estresores sociales favorecen la aparición de la recaída pero es sólo en el niño que la presencia de una madre continente es un factor de protección, acortando el tiempo de los episodios.

Otros investigadores<sup>42</sup> dan resultados muy diferentes, señalando que luego de seis meses el 96% de los sujetos estudiados (n:25, <16 años) se recuperó del episodio maníaco. El tiempo de recuperación fue de 27 días. Concluyen que la manía juvenil tiene altas tasas de recuperación y bajas tasas de cronicidad.

Siguiendo con su línea de investigación, el equipo coordinado por Geller<sup>43</sup> publica, en mayo de 2004, la evolución del cuadro maníaco en el trastorno bipolar de inicio precoz, y constata que el período durante el cual el niño está maníaco es entre  $79.2 \pm 66$  semanas consecutivas.

Los niños podían ser diagnosticados como BP durante  $67. \pm 28\%$  del total de tiempo del estudio.

Muchos de estos estados eran maníacos o hipomaníacos, aunque también los estados de distimia o estados depresivos fueron muy comunes:  $47.1\% \pm 30.4\%$  de las semanas.

El viraje bipolar claro ocurrió con una frecuencia baja de  $1.1 \pm 0.7$  veces al año.

Con resultados tan contradictorios, es necesario precisar algunos conceptos:

Biederman et al.<sup>44</sup> examinaron los patrones de persistencia y remisión de los niños portadores del trastorno. Se toma 22 pacientes, el 55% de los cuales tenía su inicio antes de los seis años, con un rango de  $6.3 \pm 4.7$  años. Las estimaciones del curso y duración son realizadas calculando la edad de inicio y la remisión para los pacientes de distintas edades, con un diseño de aceleración longitudinal.

La remisión es definida en uno de los modos siguientes: sintomática, sindromática (remisión del cuadro completo usado como criterio diagnóstico del trastorno bipolar), funcional (entendiendo por tal la remisión

sintomática y una mejoría en la GAF<sup>®</sup> con un puntaje menor de 65) y la eutimia.

Los resultados son desalentadores, ya que sólo el 20% tiene una remisión funcional y únicamente el 7% vuelve a la eutimia. Entonces, a pesar de que la remisión sindromática parece ser alta en todos los estudios, la mayoría de los pacientes nunca alcanza la eutimia y el trastorno avanza hacia la adolescencia. Es decir, que si bien el 50% de los pacientes remite de su síndrome, el 80% nunca va a estar bien.

## b. Evolución de la depresión

La depresión temprana es un trastorno ampliamente prevalente, recurrente y familiar con una clara tendencia de prolongarse hacia la adultez<sup>11</sup>. No sólo es de difícil manejo por la heterotipia de su presentación, por la comorbilidad con otros trastornos y el riesgo del uso de antidepresivos, sino por una evolución tórpida con conductas suicidas y un significativo deterioro en la interacción social. La importancia de una comprensión epigénica –interacción génica con los factores ambientales y psicológicos–, como la presencia de predictores –el inicio agudo de la sintomatología, y la inhibición psicomotriz–, ayuda al psiquiatra tratante en su abordaje.

### *Presentación clínica*

La depresión en la infancia se caracteriza por la mayor presencia que en los adultos de anhedonia, variación diurna, desesperanza, inhibición psicomotriz y delirio<sup>45</sup>. Se agregan síntomas ansiosos inespecíficos, miedos nocturnos y necesidad imperiosa de ser acompañados en la hora de dormir. La baja tolerancia, no ya a las frustraciones, sino a las opiniones de los otros –y fundamentalmente de sus padres–, la sensibilidad extrema frente a situaciones que consideran injustas o dolorosas, el recuerdo angustioso de pérdidas en el núcleo familiar, no importa el tiempo en que esto haya ocurrido, el llanto inconsolable sin reconocimiento de las causas, la necesidad de reafirmación de los afectos luego de una crisis de rabia o de inconductas manifiestas, deben alertar al clínico.

\* Global Assessment of Functioning.

### ***Evolución y curso natural***

Si bien muchos niños se recuperan de su primer episodio depresivo, hay un porcentaje no menor (entre 30 y 70%) que repetirá estos cuadros durante la infancia, adolescencia y adultez<sup>31</sup>. Este grupo, caracterizado por historia familiar de trastornos afectivos o por patología psiquiátrica comórbida y sometido a eventos vitales estresantes, tiene un alto riesgo para la evolución hacia la bipolaridad.

Numerosos estudios<sup>24, 31, 45</sup> avalan la hipótesis de que los niños portadores de una depresión unipolar presentarán un trastorno bipolar a lo largo de su vida. En este sentido, Akiskal plantea la hipótesis de que frente a un niño con sintomatología depresiva y trastornos externalizados se debe pensar en un TBP.

### ***Uso de antidepresivos y estimulantes***

Hay una preocupación importante en la Psiquiatría Pediátrica<sup>19, 46</sup> de un uso racional y cuidadoso de la medicación antidepresiva en el niño, y se debería agregar de la medicación con estimulantes. El abordaje farmacológico de la fase depresiva del TBP, siempre es complejo y lo es también en los niños.

El uso de los antidepresivos, tanto tricíclicos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, tiene una alta tasa de frecuencia de viraje a la manía, 63%, y/o del empeoramiento de la sintomatología<sup>47</sup> sin la protección de los estabilizadores. Este viraje puede aparecer en forma temprana, a las tres semanas de comenzado el tratamiento o a los tres meses del mismo, que es lo que se ve con el uso de la fluoxetina.

Estas indicaciones deberán tener en cuenta, para evitar la inducción de un cuadro maniaco, aquellos factores de riesgo ya estudiados: historia familiar de trastornos afectivos y de trastornos de conducta severos, modificación dramática de la presentación clínica del trastorno por déficit atencional al igual que alteraciones comportamentales en el niño.

### ***El intento de autoeliminación***

El TBP en su evolución presenta una alta tasa de ideación suicida e intentos de autoeliminación<sup>48</sup>, fundamentalmente cuando se agregan elementos psicóticos<sup>49</sup>.

La conducta suicida es un tema de preocupación para los técnicos de la salud mental que tratan a niños y adolescentes. Si bien el suicidio es raro antes de la pubertad, se torna un problema en la adolescencia temprana. Entre los varios factores predisponentes se destaca la presencia de un trastorno psiquiátrico de por lo menos dos años de evolución<sup>49, 50</sup> y eventos vitales estresantes, reales o así percibidos por él. A su vez, la ideación suicida está incrementada en los trastornos disruptivos y los trastornos de ansiedad, comórbidos del TBP. En la evaluación de los factores de riesgo para el intento de autoeliminación, el estado mental depresivo, maniaco, hipomaniaco o mixto, la irritabilidad o la agitación, delirio y alucinaciones, tienen un gran peso.

Sin embargo, no todos los niños y adolescentes portadores de un TBP tienen el mismo riesgo. En este sentido, en un análisis multivariado de los factores de riesgo se destacan como un subtipo que deberá ser cuidadosamente monitoreado en su evolución y en su abordaje terapéutico, aquellos que presentan episodios mixtos, psicosis, conductas autoagresivas, hospitalizaciones y abuso de sustancias<sup>47</sup>.

### **c. Alteraciones neuroendócrinas**

Los trastornos clínicos de la tiroides están frecuentemente asociados a la sintomatología psiquiátrica, lo que sostiene el rol de las hormonas tiroideas en las bases biológicas fundamentalmente de los trastornos del humor.

En la experiencia clínica de los autores las alteraciones tiroideas en niños portadores de TBPmp son prácticamente una constante. Pero se abren una serie de interrogantes. Esta alteración, ¿es previa al inicio del abordaje farmacológico?, ¿se modifica con este?, ¿puede ser compensada mejorando así la sintomatología depresiva?

La bibliografía al respecto es escasa. Hace diez años Sokolov<sup>51</sup> planteó la anormalidad de la función tiroidea en los adolescentes y encontró que los niveles basales de la hormona tiroidea están alterados en los adolescentes portadores de un TBP en el momento de su ingreso para la evaluación de su trastorno.

Oomen<sup>52</sup> llama la atención sobre la asociación significativa entre la positividad de los anticuerpos TPO (en particular con altos títulos y/o con TSH mayor de 4.0 Micro U/l) y un grupo especial de trastornos afectivos, aquellos bipolares cicladores rápidos. Gyulai<sup>53</sup> concluye que el ciclado rápido está asociado a una hipofunción latente del sistema hipotiroideo y que esta disfunción se vuelve evidente con el tratamiento con litio.

Hemos visto un porcentaje muy alto de disfunción tiroidea con TSH elevada, o en el límite superior de la normalidad y T4 libre en el límite inferior, durante el tratamiento con otros reguladores (divalproato de sodio, carbamazepina y oxycarbamazepina), por lo que se busca sistemáticamente antes del inicio de la medicación los valores de la función tiroidea y se controla cada seis meses los niveles.

Se identifica un grupo de pacientes que previo al tratamiento con reguladores tiene un TSH (promedio 2.97) significativamente mayor (promedio 2.07) que el otro y que luego del tratamiento este segundo grupo llega a valores muy altos luego de 20 semanas, por lo cual se insiste en un monitoreo cercano<sup>54</sup>.

#### d. Alteraciones neuropsicológicas

Estos niños portadores de depresión bipolar tienen una alta tasa de deterioro cognitivo, avalado por la necesidad de supervisión, clases especiales y repetición de años. También presentan severas dificultades en el funcionamiento social, tanto en la escuela como en la casa.

Una de las líneas actuales de investigación<sup>55</sup> en la evolución del trastorno bipolar es el tema del déficit neuro-psicológico, si bien aún no hay suficientes investigaciones neurobiológicas en niños que, usando la tecnología de la resonancia magnética, permitan la identificación de marcadores que aporten no sólo al diagnóstico sino a tratamiento más efectivo.

En nuestra experiencia clínica encontramos que los niños diagnosticados con TBP no podían sostener, a pesar de un inicio escolar sin alteraciones, el aprendizaje durante los años de enseñanza básica. Hay mojonos claros para esas dificultades: el cambio de la letra imprenta a cursiva, la exigencia de un tiempo

común para finalizar las tareas, la dificultad para aceptar las frustraciones que todo aprendizaje implica, la necesidad de sostener un esfuerzo para obtener un logro, la inercia del sueño con la reducción del alerta matinal. A estas características que parecen apoyarse en el Eje II y III, se le suman otras que pueden provenir de la patología comórbida: la ansiedad, la distractibilidad, la impulsividad, la hiperactividad, el oposicionismo.

Pero hay otras alteraciones que están presentes: la escasa memoria de trabajo, las dificultades en la conceptualización del tiempo, la dificultad en la realización de tareas secuenciales, los trastornos en la expresión escrita, el déficit en la función ejecutora, que necesitan de una comprensión diferente.

Las líneas actuales de investigación tienen por objetivo determinar si los niños portadores de TBP tienen alteraciones neuro-psicológicas similares a las encontradas en pacientes bipolares adultos<sup>56, 57</sup>, si dependen de la sintomatología asociada o de los abordajes farmacológicos<sup>55</sup>. Los resultados plantean que los adolescentes (media de 12 años y tratados con cuatro fármacos) tienen alteraciones en la memoria espacial y en la capacidad de sostener la atención, independiente de la comorbilidad con el ADD. Similares características pueden encontrarse en familiares no afectados de pacientes con enfermedad bipolar o esquizofrenias, planteándose la posibilidad de considerarlos como marcadores transnosográficos para una vulnerabilidad compartida<sup>57</sup>. Parece haber un consenso en la presencia de alteraciones en la corteza prefrontal en la regulación de las emociones, y en la función ejecutiva.

¿Estas alteraciones en el funcionamiento cognoscitivo son, por sí solas, la causa de las dificultades en el funcionamiento escolar que sumadas a la bajísima capacidad para ser frustrados determinan muchas veces el abandono de la enseñanza curricular? Se abren muchas interrogantes.

#### e. Evolución de la sintomatología comórbida

Masi y Toni<sup>58, 59</sup>, estudiosos de la comorbilidad y la evolución del trastorno bipolar de inicio precoz, en Pisa, Italia, señalan:

En niños que en la evolución tienen déficit atencional y trastorno bipolar, el déficit atencional puede ser visto como un precursor de un subtipo de trastorno bipolar de inicio precoz.

El trastorno de conducta puede configurar un pródromo o una complicación conductual co-mórbida que identifica a una forma más maligna y refractaria de trastorno bipolar.

Aquellos niños portadores de un trastorno obsesivo-compulsivo y un trastorno bipolar, tienen una evolución más tórpida y grave que los niños con sintomatologías puras, al igual que su abordaje terapéutico.

Tanto el fenotipo restringido como el abarcativo de los TBPmp tienen altas tasas de comorbilidad con la ansiedad; sin embargo, es sólo en un subgrupo que la ansiedad asociada genera severas repercusiones en el funcionamiento del niño. Este subtipo puede representar un fenotipo severo del TBP pediátrico<sup>14</sup>.

## V. Abordaje terapéutico

La asistencia al niño portador de un trastorno bipolar debe necesariamente integrar diversos aspectos<sup>22</sup>:

La medicación psicotrópica para estabilizar el humor.

La psico-educación al niño y a la familia sobre el trastorno.

Las intervenciones dirigidas al abordaje de:

- la depresión aguda,
- reducción del impacto psico-social,
- regulación de las emociones,
- prevenir la recurrencia,
- mejorar los períodos intercríticos,
- aumentar la adherencia al tratamiento.

El tratamiento de los trastornos comórbidos, por ejemplo, el trastorno por ansiedad y el ADDH.

Focalización en los hábitos de higiene y rutina diaria.

La inserción académica y sus problemas.

La reducción de los conflictos familiares y de la expresión de los afectos.

## Abordaje farmacológico

Brevemente, ya que no es el objetivo de este trabajo, se planteará la farmacopea más usada, haciendo la salvedad de que hay muy pocos estudios en esta área que estén científicamente validados. Los problemas metodológicos<sup>60</sup> están referidos a que las muestras son con números muy pequeños y con ausencia de grupos de control. Se trata generalmente de estudios retrospectivos con ausencia de mediciones estandarizadas. Los estudios plantean, a menudo, que hay una mejoría de la sintomatología debida al tratamiento pero el funcionamiento del paciente no mejora en forma significativa, por lo que se debe estar atento al criterio utilizado.

El primer objetivo en cualquiera de las presentaciones descritas, desde los cicladores rápidos de la pubertad a los ritmos circadianos o ultradianos de las presentaciones más precoces, es estabilizar el humor.

Los agentes estabilizadores de clase A<sup>61</sup> más usados son el divalproato de sodio, la carbamazepina, actualmente también la oxcarbamazepina, y algunos antipsicóticos atípicos tales como la risperidona (hay algunos estudios de esta droga en monoterapia como regulador, pero los resultados todavía no son los esperados), la olanzapina y la quetiapina. El litio en los TBPmp, por ser su amplia mayoría cicladores rápidos, no es usado como de primera línea.

En aquel grupo de niños con claras manifestaciones disruptivas e irritabilidad el divalproato de sodio es un regulador de primera línea e incluso se plantea que la presencia de síntomas explosivos, inestabilidad del humor, agresividad, impulsividad e irritabilidad al igual que la presencia de otros síntomas maníacos, constituye un trastorno del espectro bipolar divalproato-responder<sup>62</sup>.

Estos fármacos de primera línea tienen efectos colaterales como la ganancia de peso, la sedación, el embotamiento cognitivo y la dificultad para concentrarse y efectos adversos en el funcionamiento hepático y tiroideo, al igual que producen alteraciones en el hemograma. Estos efectos adversos exigen un monitoreo constante.

El topiramato, que parece sumar los efectos benéficos del divalproato y la carbamazepina, si bien tiene mejores resultados en niños que en adultos<sup>19</sup> en la fase maníaca aguda y en la presentación mixta, tiene un uso extendido en la fase de mantenimiento, ya que puede sustituir a aquellos estabilizadores que hayan generado una importante ganancia de peso.

Si bien no hay una extensa literatura sobre el uso de la ECT en niños y adolescentes tempranos portadores de un trastorno bipolar, ya en 1997<sup>63</sup> se planteaba la utilidad de la misma en casos de muy difícil manejo. En aquellos pacientes que recibieron la indicación de ECT, el resultado fue altamente satisfactorio<sup>42</sup>.

Es imperioso continuar con las investigaciones, por supuesto que en cualquiera de los aspectos del trastorno bipolar de inicio precoz, pero fundamentalmente en la intervención terapéutica<sup>60</sup>, por las siguientes razones:

Muchos niños y adolescentes no responden a ninguno de los tratamientos de primera línea, por lo que es importante que haya estudios con los nuevos agentes en este rango etario.

A su vez, es una práctica generalizada la combinación de varios tipos de drogas, por la falta de eficacia de la monodroga o por el tiempo en que demora, sin que las interacciones entre ellas hayan sido debidamente estudiadas<sup>19, 64</sup>.

La eficacia de los distintos tipos de tratamiento, en las diferentes etapas del trastorno.

La utilidad del mantenimiento de los abordajes en el tiempo, evaluando la repercusión en el desempeño cognitivo.

## VI. Conclusiones

El trastorno del espectro bipolar de inicio muy precoz es una patología crónica, grave e invalidante, aunque su entidad mórbida no sea única ni evidente. Designamos así, con este nombre, entidades clínicas diversas cuyo carácter en común es la gravedad del cuadro confirmada por su evolución, al igual que el espectro de formas intermedias que exigen también abordaje específico y medidas preventivas.

La mayoría de estos niños, a pesar de la diversidad de sus presentaciones clínicas, de su adaptación o seudoadaptación a las obligaciones escolares, familiares y sociales, se convierte en adultos con patologías cuyo punto en común es la dificultad de tener realizaciones adecuadas y relaciones satisfactorias para sí y para el entorno.

Por eso creemos firmemente en la necesidad del diagnóstico precoz, para que su tratamiento sea adecuado y oportuno y nos permita acotar las graves consecuencias que tiene en el niño y en la familia el trastorno bipolar de inicio precoz.

## Referencias bibliográficas

1. **Schmidt K, Freidson F.** Atypical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29(4):566-70.
2. **Faedda GL, Baldessarini RJ, Suppes T, Tondo L, Becker I, Lipschitz DS.** Pediatric-onset bipolar disorder: a neglected clinical and public health problem. *Harv Rev Psychiatry* 1995; 3(4):171-95.
3. **Harpaz-Rotem I, Leslie DL, Martin A, Rosenheck RA.** Changes in child and adolescent inpatient psychiatric admission diagnoses between 1995 and 2000. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005; 40(8):642-7.
4. **Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A, Keeler G, Angold A.** Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(8):837-44.
5. **Furniss T, Beyer T, Guggenmos J.** Prevalence of behavioural and emotional problems among six-years-old preschool children: Baseline results of a prospective longitudinal study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2006; 41(5):394-9.
6. **Angold A, Costello EJ, Farmer EM, Burns BJ, Erkanli A.** Impaired but undiagnosed. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38(2):129-37.
7. **Viola L, Garrido G, Gotta I.** "Validación del inventario sobre el comportamiento

y los trastornos emocionales de los niños uruguayos entre los 6 y los 11 años (CBCL). 1ª fase” [Investigación]. Montevideo: Facultad de Medicina. UDELAR; 2005.

8. **Kendell R, Jablensky A.** Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry* 2003; 160(1):4-12.
9. **Cloninger CR.** A new conceptual paradigm from genetics and psychobiology for the science of mental health. *Aust N Z J Psychiatry* 1999; 33(2):174-86.
10. **Angold A, Costello EJ, Erkanli A.** Comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40(1):57-87.
11. **Luby JL, Mrakotsky C.** Depressed preschoolers with bipolar family history: a group at high risk for later switching to mania? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13(2):187-97.
12. **Viola L.** Dificultades del abordaje farmacológico en los niños con trastornos comportamentales. *Revista de la Asociación de Psiquiatría y Psicopatología de la Infancia y Adolescencia* 2000; 99-112.
13. **Scheffer RE, Niskala Apps JA.** The diagnosis of preschool bipolar disorder presenting with mania: open pharmacological treatment. *J Affect Disord* 2004; 82 Suppl 1:S25-34.
14. **Dickstein DP, Rich BA, Binstock AB, Pradella AG, Towbin KE, Pine DS, et al.** Comorbid anxiety in phenotypes of pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15(4):534-48.
15. **Mick E, Biederman J, Faraone SV, Murray K, Wozniak J.** Defining a developmental subtype of bipolar disorder in a sample of nonreferred adults by age at onset. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13(4):453-62.
16. **Rich BA, Bhangoo RK, Vinton DT, Berghorst LH, Dickstein DP, Grillon C, et al.** Using affect-modulated startle to study phenotypes of pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7(6):536-45.
17. **Biederman J, Faraone SV, Wozniak J, Mick E, Kwon A, Aleardi M.** Further evidence of unique developmental phenotypic correlates of pediatric bipolar disorder: findings from a large sample of clinically referred preadolescent children assessed over the last 7 years. *J Affect Disord* 2004; 82 Suppl 1:S45-58.
18. **Wozniak J, Biederman J, Kwon A, Mick E, Faraone S, Orlovsky K, et al.** How cardinal are cardinal symptoms in pediatric bipolar disorder? An examination of clinical correlates. *Biol Psychiatry* 2005; 58(7):583-8.
19. **Kowatch RA, DelBello MP.** Pediatric bipolar disorder: emerging diagnostic and treatment approaches. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2006; 15(1):73-108.
20. **Biederman J, Kwon A, Wozniak J, Mick E, Markowitz S, Fazio V, et al.** Absence of gender differences in pediatric bipolar disorder: findings from a large sample of referred youth. *J Affect Disord* 2004; 83(2-3):207-14.
21. **Geller B, Williams M, Zimmerman B, Frazier J, Beringer L, Warner KL.** Prepubertal and early adolescent bipolarity differentiate from ADHD by manic symptoms, grandiose delusions, ultra-rapid or ultradian cycling. *J Affect Disord* 1998; 51(2):81-91.
22. **Axelson D, Birmaher, B.** Treatment of Children and Adolescent with Bipolar Disorder. In: 5th International Conference of Bipolar Disorder; 2003; Pittsburgh, Pennsylvania: Medscape.
23. **Kowatch R.** Recognition and treatment of Pediatric Bipolar Disorder. In: CME Activities; 2005.
24. **Coryell W, Solomon D, Turvey C, Keller M, Leon AC, Endicott J, et al.** The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(9):914-20.
25. **Carlson GA, Bromet EJ, Driessens C, Mojtabai R, Schwartz JE.** Age at onset, childhood psychopathology, and 2-year outcome in psychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159(2):307-9.
26. **Joyce PR.** Age of onset in bipolar affective disorder and misdiagnosis as schizophrenia. *Psychol Med* 1984; 14(1):145-9.
27. **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(4):454-63.
28. **Carta M, Angst J.** Epidemiological and clinical aspects of bipolar disorders: controversies or a common need to redefine the aims and methodological aspects of surveys. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2005; 1(1):4.
29. **Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, et al.** Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(1):53-9.
30. **Dienes KA, Chang KD, Blasey CM, Adleman NE, Steiner H.** Characterization of children of bipolar parents by parent report CBCL. *J Psychiatr Res* 2002; 36(5):337-45.
31. **Birmaher B, Arbelaez C, Brent D.** Course and outcome of child and adolescent major depressive disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2002; 11(3):619-37.
32. **Biederman J, Wozniak J, Kiely K, Ablon S, Faraone S, Mick E, et al.** CBCL clinical scales discriminate prepubertal children with structured interview-derived diagnosis of mania from those with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34(4):464-71.
33. **Boomsma DI, Rebollo I, Derks EM, Beijsterveldt TC, Althoff RR, Retter DC, et al.** Longitudinal Stability of the CBCL-Juvenile Bipolar Disorder Phenotype: A Study in Dutch Twins. *Biol Psychiatry* 2006, may 27.
34. **Faraone SV, Lasky-Su J, Glatt SJ, Van Eerdewegh P, Tsuang MT.** Early onset bipolar disorder: possible linkage to chromosome 9q34. *Bipolar Disord* 2006; 8(2):144-51.
35. **Biederman J, Mick E, Faraone SV, Van Patten S, Burbach M, Wozniak J.** A prospective follow-up study of pediatric bipolar disorder in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Affect Disord* 2004; 82 Suppl 1:S17-23.
36. **Leibenluft E, Blair RJ, Charney DS, Pine DS.** Irritability in pediatric mania and other childhood psychopathology. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1008:201-18.
37. **Geller B, Zimmerman B, Williams M, Delbello MP, Frazier J, Beringer L.** Phenomenology of prepubertal and early adolescent bipolar disorder: examples of elated mood, grandiose behaviors, decreased need for sleep, racing thoughts and hypersexuality. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; 12(1):3-9.
38. **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(6):483-96.
39. **Biederman J, Mick E, Faraone SV, Spencer T, Wilens TE, Wozniak J.** Pediatric mania: a developmental subtype of bipolar disorder? *Biol Psychiatry* 2000; 48(6):458-66.
40. **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(7):576-82.
41. **Geller B, Craney JL, Bolhofner K, Nickelsburg MJ, Williams M, Zimmerman B.** Two-year prospective follow-up of children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Am J Psychiatry* 2002; 159(6):927-33.
42. **Rajeev J, Srinath S, Reddy YC, Shashikiran MG, Girimaji SC, Seshadri SP, et al.** The index manic episode in juvenile-onset bipolar disorder: the pattern of recovery. *Can J Psychiatry* 2003; 48(1):52-5.
43. **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(5):459-67.
44. **Biederman J, Mick E, Faraone SV, Spencer T, Wilens TE, Wozniak J.** Current concepts in the validity, diagnosis and treatment of paediatric bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6(3):293-300.

45. **Kaufman J, Martin A, King RA, Charney D.** Are child, adolescent, and adult-onset depression one and the same disorder? *Biol Psychiatry* 2001; 49(12):980-1001.
46. **Costello EJ, Pine DS, Hammen C, March JS, Plotsky PM, Weissman MM, et al.** Development and natural history of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2002; 52(6):529-42.
47. **Goldstein TR, Birmaher B, Axelson D, Ryan ND, Strober MA, Gill MK, et al.** History of suicide attempts in pediatric bipolar disorder: factors associated with increased risk. *Bipolar Disord* 2005; 7(6):525-35.
48. **Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL.** Early age at onset as a risk factor for poor outcome of bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2003; 37(4):297-303.
49. **Caetano SC, Olvera RL, Hunter K, Hatch JP, Najt P, Bowden C, et al.** Association of psychosis with suicidality in pediatric bipolar I, II and bipolar NOS patients. *J Affect Disord* 2006; 91(1):33-7.
50. Summary of the practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with suicidal behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(4):495-9.
51. **Joffe RT, Sokolov ST.** Thyroid hormones, the brain, and affective disorders. *Crit Rev Neurobiol* 1994; 8(1-2):45-63.
52. **Oomen HA, Schipperijn AJ, Drexhage HA.** The prevalence of affective disorder and in particular of a rapid cycling of bipolar disorder in patients with abnormal thyroid function tests. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45(2):215-23.
53. **Gyulai L, Bauer M, Bauer MS, Garcia-Espana F, Cnaan A, Whybrow PC.** Thyroid hypofunction in patients with rapid-cycling bipolar disorder after lithium challenge. *Biol Psychiatry* 2003; 53(10):899-905.
54. **Gracious BL, Findling RL, Seman C, Youngstrom EA, Demeter CA, Calabrese JR.** Elevated thyrotropin in bipolar youths prescribed both lithium and divalproex sodium. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43(2):215-20.
55. **Dickstein DP, Treland JE, Snow J, McClure EB, Mehta MS, Towbin KE, et al.** Neuropsychological performance in pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 55(1):32-9.
56. **Chang K, Adleman NE, Dienes K, Simeonova DI, Menon V, Reiss A.** Abnormal prefrontal-subcortical activation in familial pediatric bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging investigation. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(8):781-92.
57. **Zalla T, Joyce C, Szoke A, Schurhoff F, Pillon B, Komano O, et al.** Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004; 121(3):207-17.
58. **Masi G, Perugi G, Toni C, Millepiedi S, Mucci M, Bertini N, et al.** Obsessive-compulsive bipolar comorbidity: focus on children and adolescents. *J Affect Disord* 2004; 78(3):175-83.
59. **Masi G, Toni C, Perugi G, Mucci M, Millepiedi S, Akiskal HS.** Anxiety disorders in children and adolescents with bipolar disorder: a neglected comorbidity. *Can J Psychiatry* 2001; 46(9):797-802.
60. **Weller EB, Danielyan AK, Weller RA.** Somatic treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Psychiatr Clin North Am* 2004; 27(1):155-78.
61. **Pollock R.** The long-term challenges of mood stabilization in bipolar disorder. In: *Highlights of the International Congress of Biological Psychiatry*: Medscape; 2004.
62. **Barnett MS.** Ziprasidone monotherapy in pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14(3):471-7.
63. **Hill MA, Courvoisie H, Dawkins K, Nofal P, Thomas B.** ECT for the treatment of intractable mania in two prepubertal male children. *Convuls Ther* 1997; 13(2):74-82.
64. **Wozniak J.** Recognizing and managing bipolar disorder in children. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 Suppl 1:18-23.