

ENFERMEDAD BIPOLAR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Introducción

Antiguamente se creía que la enfermedad bipolar se iniciaba en la edad adulta temprana, y que los niños y adolescentes no sufrían esta enfermedad. Estudios recientes realizados por grupos de investigación independientes indican que los niños y adolescentes también pueden sufrirla. Sin embargo, es complicado estudiar determinadas características en la población pediátrica, tales como fenomenología, epidemiología, formas de presentación clínica y respuesta a los distintos tratamientos. Son sobre todo controvertidas las formas atípicas de bipolaridad en edad pediátrica, los cuadros clínicos diagnosticados como enfermedad bipolar no especificada y la continuidad de este diagnóstico en la edad adulta tal y como la enfermedad bipolar se define en la actualidad (AACAP, 2007).

Desde hace mucho tiempo los clínicos han observado síntomas maníacos en niños y adolescentes. Los primeros casos descritos datan de mediados del siglo XIX (Esquirol et al, 1845; Revisado en Silva et al, 1999). En 1921 Kraepelin presentó una muestra de 900 pacientes con enfermedad manico-depresiva, que incluía adolescentes y hasta cuatro niños menores de diez años (Revisado en Silva et al., 1999). Muchos adultos con enfermedad bipolar refieren que sus síntomas comenzaron antes de los 19 años, sobre todo síntomas de depresión e hiperactividad. Ya en 1980 diversos investigadores sugirieron la posibilidad de que la manía en niños prepuberales y adolescentes podía estar siendo infradiagnosticada.

Epidemiología

Gran parte de la información disponible sobre esta enfermedad en menores de 18 años proviene de estudios retrospectivos en adultos. Se estima que el 20-40% de los adultos bipolares comenzaron con síntomas afectivos en la infancia (Geller et al., 1997), y el 0,3-0,5% antes de los 10 años (Goodwin et al., 1990).

Diversos estudios indican que la prevalencia de enfermedad bipolar en adolescentes es similar a la de adultos, y oscila entre el 1 y el 7% si se consideran las formas más “suaves” del espectro. Además, los expertos señalan un aumento paulatino de la prevalencia en adolescentes debido al fenómeno de “anticipación genética”, que describe un adelantamiento del primer episodio afectivo, debido a

factores genéticos (Carlson et al., 1988; Kessler et al., 1994; Revisado en Geller et al., 1997).

Un estudio de Holanda con pacientes entre 13 y 18 años encontró una prevalencia de enfermedad bipolar del 1,7% (Verhulst et al., 1997). Una revisión del registro nacional de Dinamarca de ingresos hospitalarios de menores de 15 años encontró una prevalencia del 1,2% (Thomsen et al., 1992). Y en la Unidad de Psiquiatría Infantil y Adolescente de la Clínica Universitaria, Universidad de Navarra, entre todos los niños y adolescentes valorados por primera vez en consultas externas desde el 2000 hasta el 2003, el 27% presentaban un trastorno del humor, y el 4% fueron diagnosticados de enfermedad bipolar. Es decir, la enfermedad bipolar representaba el 15% de los trastornos del humor en niños y adolescentes (Soutullo et al., 2003).

Fenomenología y curso clínico

La fenomenología de la depresión en edad pediátrica es similar a la de la edad adulta, pero puede haber algunas diferencias. Por ejemplo, es tan característico de la depresión infantil el humor triste como el humor irritable. Éste último puede aparecer como hostilidad, interacciones agresivas o *“acting out”*. Además, los niños que aún no han completado el desarrollo del lenguaje (bien por su corta edad, o bien por un trastorno de aprendizaje) pueden expresar sus pensamientos negativos como quejas físicas, expresión facial triste o evitación del contacto ocular. La anhedonia o pérdida de intereses generalmente se manifiesta como una disminución o ausencia de participación en juegos con los compañeros o actividades escolares. La disminución del apetito se puede manifestar como estancamiento del crecimiento, pérdida de peso o falta de la ganancia ponderal esperable para su edad. La fatiga se puede manifestar como abandono de juegos, negarse a asistir al colegio, o absentismo escolar. También es frecuente que el niño deprimido presente autoconcepto negativo (*“soy tonto”, “no valgo para nada”*). La dificultad para la concentración se puede expresar como disminución del rendimiento académico. Otra diferencia es que los niños y adolescentes con enfermedad bipolar presentan con mayor frecuencia (hasta en el 27% de los casos) ideas de suicidio con un plan estructurado. Finalmente los niños y adolescentes con depresión también pueden presentar síntomas psicóticos, sobre todo alucinaciones auditivas (Axelson et al., 2006; Bhatia et al., 2007).

Los síntomas más prevalentes durante un episodio maníaco en un niño son: aumento del nivel de energía (76-96%), distraibilidad (71-92%), presión al habla (69-90%), irritabilidad (55-94%), grandiosidad (67-85%), pensamiento acelerado (51-88%), disminución de la necesidad de sueño (53-86%), euforia/humor elevado (45-87%), pobre capacidad de juicio (38-89%), fuga de ideas (46-66%), e hipersexualidad (31-45%) (Kowatch et al., 2005).

Además, algunos autores aseguran que la enfermedad bipolar en niños y adolescentes puede caracterizarse por irritabilidad, “tormentas afectivas” o rabietas intensas prolongadas en lugar de euforia y grandiosidad. En niños y adolescentes la enfermedad bipolar suele tener un curso más continuo, en vez de episódico, incluso pudiendo manifestarse en algunos casos como irritabilidad o manía crónica (Wozniak et al., 1995). La duración de los síntomas maníacos característicos es más breve (en algunos casos duran menos de una semana, y no llegan a cumplir los criterios diagnósticos DSM-IV o CIE-10). Los niños y adolescentes con enfermedad bipolar a menudo presentan (hasta en el 83 % de los casos, según algunos autores) ciclación rápida o ultra-rápida (*ultradian rapid cycling*), con cambios bruscos entre humor triste, irritable y eufórico en un solo día (Geller et al., 2004). En la actualidad se cree que esta forma de presentación, distinta a la que se da en adultos, podría deberse a un menor nivel de desarrollo cerebral (AACAP, 2007). Además, los niños y adolescentes bipolares presentan más estados mixtos, caracterizados principalmente por irritabilidad y explosividad (AACAP, 2007; Ulloa et al., 2000).

Además, la enfermedad bipolar de inicio en la infancia o adolescencia presenta síntomas psicóticos con mayor frecuencia (Wozniak et al., 1995b), hasta en el 24-62% de los casos (Kowatch et al., 2005). Sobre todo presentan alucinaciones, aunque también delirios. La presencia de síntomas psicóticos sugiere una mayor alteración neurobiológica, y predice una peor recuperación postepisódica, un peor funcionamiento interepisódico y, en definitiva, un peor pronóstico.

Diagnóstico

Con frecuencia la enfermedad bipolar infantil queda infradiagnosticada o se diagnostica erróneamente, y generalmente sólo los casos más graves reciben atención médica. Se estima que tan solo el 60% de los pacientes con enfermedad bipolar reciben tratamiento, el 32% son tratados por un profesional de la salud mental, y el 40% reciben un tratamiento inadecuado. La enfermedad bipolar es

crónica, grave y, en ocasiones, comienza a edades tempranas, por lo que es imperativo que se diagnostique y se trate lo antes posible para evitar una mayor alteración en el funcionamiento social, académico y familiar del paciente. El retraso del diagnóstico o el diagnóstico incorrecto suponen un mayor riesgo de *kindling*, cronificación de la enfermedad y resistencia al tratamiento (Biederman et al., 1998b). En la mitad de los casos, transcurren 5 años entre el debut de la enfermedad y el inicio del tratamiento (Goodwin et al., 1990).

En la actualidad, los niños y adolescentes tienen que cumplir los criterios DSM-IV o CIE-10 para recibir el diagnóstico de enfermedad bipolar. Algunos autores cuestionan la validez de estos criterios para niños preescolares y escolares, ya que se diseñaron basados en los datos de adultos. Se necesitan más estudios para validar los criterios diagnósticos vigentes en niños prepuberales, pero actualmente la AACAP (*American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*) recomienda cautela antes de realizar el diagnóstico de enfermedad bipolar en un niño menor de seis años (AACAP, 2007).

Para realizar el diagnóstico de enfermedad bipolar en un niño o en un adolescente es necesario, en primer lugar, una **entrevista** estandarizada y extensa. La entrevista K-SADS-PL (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Versions*), la más utilizada, es semi-estructurada. Durante dicha entrevista ha de quedar clara la relación temporal y duración de cada uno de los síntomas. También se ha de obtener información de **diversas fuentes**: del paciente y sus padres y, si es posible, profesores, cuidadores y otras personas que pasen tiempo con el niño. Algunas **escalas** estandarizadas, como por ejemplo el Cuestionario de Depresión Infantil (CDI) o la *Young Mania Rating Scale* (Y-MRS), se pueden utilizar para valorar la gravedad de los síntomas depresivos y maníacos respectivamente, pero nunca como método diagnóstico. Antes de realizar el diagnóstico es necesario **descartar un origen médico** de los síntomas depresivos y maníacos, para lo cual se debe obtener una analítica general (que incluya hemograma, ionograma, perfil hepático y tiroideo), y descartar la presencia de enfermedad endocrina (hipertiroidismo, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, hipercalcemia, hiponatremia, diabetes mellitus), enfermedad autoinmune (lupus eritematoso sistémico), enfermedad neurológica (hematoma subdural, esclerosis múltiple, tumor cerebral, traumatismo craneoencefálico, epilepsia no controlada, infección del sistema nervioso central), neoplasia, abuso de tóxicos (alcohol, cocaína,

cannabis, estimulantes, alucinógenos), mononucleosis infecciosa, déficit vitamínico (ácido fólico, pelagra), y valorar si algunas circunstancias están favoreciendo el cuadro clínico, tales como el tratamiento con ciertos fármacos (hipnóticos, isotretinoína, beta-bloqueantes, dopaminomiméticos, simpaticomiméticos, antidepresivos tricíclicos, IMAOs, cimetidina, carbamacepina, estrógenos) o los cambios hormonales propios de la pubertad. Además, se debe realizar un análisis de tóxicos en orina a partir de los 11 años, o antes si existe sospecha de abuso de sustancias. Si el cuadro clínico sugiere una enfermedad cerebral, pueden ser útiles un electroencefalograma (EEG) o una prueba de imagen estructural cerebral (RMN o TAC).

Es importante valorar los síntomas según el **contexto** de cada paciente, teniendo en cuenta factores familiares, académicos, sociales, etc., así como el **patrón** de presentación clínica y la presencia de síntomas en **más de un ambiente** (AACAP, 2007).

Con frecuencia, la evaluación del cuadro clínico actual (estudio transversal) es insuficiente para realizar un buen diagnóstico diferencial. Es preciso apoyarse en distintos **validadores externos**, tales como: la evolución del cuadro clínico, la respuesta al tratamiento (estudio longitudinal) y los antecedentes familiares. Sobre este último apartado, con frecuencia estos pacientes tienen familiares de primer o segundo grado con enfermedad bipolar, depresión mayor y/o trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

Realizar el diagnóstico de enfermedad bipolar en la edad pediátrica presenta dificultades específicas relacionadas con la edad. Por un lado, los niños y adolescentes (sobre todo los menores de seis años) no describen bien sus sentimientos y pensamientos, lo que dificulta la detección de psicopatología. De hecho, muchas veces los síntomas de un trastorno del humor se manifiestan como “problemas inespecíficos del comportamiento”: rabietas en niños o alteraciones de la conducta en adolescentes. Por otro lado, la identificación de síntomas afectivos también se complica por la alta prevalencia de comorbilidad psiquiátrica asociada a la enfermedad bipolar infantil, sobre todo con TDAH, trastorno negativista desafiante (TND), trastorno de conducta (TC) y trastornos de ansiedad (Soutullo et al., 2005).

Diagnóstico diferencial con otras enfermedades psiquiátricas

El diagnóstico diferencial de enfermedad bipolar en la edad prepuberal y la adolescencia temprana incluye fundamentalmente TDAH (Geller et al., 1997). Esto se debe en parte al solapamiento de síntomas en ambas enfermedades (Biederman et al., 1995). Los niños con TDAH presentan distraibilidad, excesiva actividad motriz y comportamiento impulsivo a pesar de posibles consecuencias negativas. Con frecuencia también presentan sueño reducido o inquieto, logorrea, irritabilidad y otros síntomas similares a los de manía.

Debido a su solapamiento sintomático, en ocasiones resulta un reto diferenciar ambas enfermedades. Por ello, los expertos han señalado algunas características clínicas útiles en el diagnóstico diferencial:

- 1) la presencia de cualquiera de los síntomas de manía, sugiere enfermedad bipolar, excepto energía elevada y distraibilidad, que aparecen con frecuencia similar en ambas patologías
- 2) la presencia de síntomas antes de los siete años sugiere TDAH, ya que es menos frecuente (aunque posible) que la enfermedad bipolar se inicie de manera tan temprana
- 3) los síntomas psicóticos sugieren enfermedad bipolar
- 4) una puntuación elevada en la Y-MRS sugiere enfermedad bipolar

Además del TDAH, se deben considerar otros trastornos en el diagnóstico diferencial de enfermedad bipolar infantil tales como: trastorno del aprendizaje, TND, TC, abuso sexual, esquizofrenia de inicio en la infancia, trastorno esquizoafectivo, trastorno de estrés postraumático, abuso de sustancias, depresión agitada y trastorno del humor secundario a problemas médicos.

Comorbilidad psiquiátrica

Según un reciente metanálisis los trastornos comórbidos más frecuentes son, por orden de frecuencia: TDAH (42%), TND (53%), trastornos de ansiedad (27%), TC (19%), y abuso de sustancias (12%) (Kowatch et al., 2005). Otro estudio más reciente indica que la enfermedad bipolar en niños y adolescentes se asocia a TDAH en el 69% de los casos, a TND en casi la mitad (46%), a trastorno de ansiedad en la tercera parte (37%), a TC en el 12 %, y a abuso de sustancias en el 5% de los casos (Axelson et al., 2006).

La comorbilidad con TDAH es bidireccional: se ha observado TDAH en hasta el 85% de los niños y adolescentes bipolares, y enfermedad bipolar hasta en el 22% de los niños y adolescentes con TDAH. Estas prevalencias altas podrían deberse a distintos factores, que no son excluyentes:

- 1) sesgo del clínico (predispuesto a diagnosticar la otra enfermedad cuando diagnostica una de ellas)
- 2) artefacto por solapamiento de síntomas (inatención, distraibilidad, impulsividad, agitación motora y disminución del sueño)
- 3) el TDAH como estadio inicial de la enfermedad bipolar pediátrica
- 4) similar sustrato biológico
- 5) el tratamiento del TDAH con metilfenidato puede inducir síntomas maníacos y ciclación
- 6) La tasa de comorbilidad depende de la fase de enfermedad bipolar (según algunos autores es 40-50% durante la fase maníaca o mixta y 22% en la fase depresiva; sin embargo, otros han descrito una tasa de comorbilidad del 40 % en la fase de eutimia)

Dicha comorbilidad complica el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico. Los pacientes con ambos trastornos generalmente presentan TDAH combinado, mayor número de síntomas de TDAH, peor funcionamiento global, y comorbilidad psiquiátrica adicional. Además la enfermedad bipolar se inicia antes en sujetos con historia de TDAH comparado con pacientes bipolares sin historia de TDAH.

Tratamiento

En la actualidad disponemos de poca evidencia científica sobre el tratamiento más efectivo para la enfermedad bipolar pediátrica. Esto se debe a que los estudios en niños y adolescentes son escasos, mayoritariamente series de casos y ensayos abiertos (y tan solo unos pocos estudios doble ciego controlados con placebo), con tamaños muestrales pequeños, y heterogéneos desde el punto de vista metodológico. Por eso, la mayoría de recomendaciones actuales sobre el tratamiento de la enfermedad bipolar en población infantil provienen de estudios en adultos (AACAP, 2007). Son necesarias investigaciones en población pediátrica para comprobar la efectividad, seguridad y tolerabilidad específicas de los distintos tratamientos en este grupo de edad, que pueden ser distintas a las de adultos. Por ejemplo, los antidepresivos tricíclicos son efectivos en adultos con depresión, pero

no así en niños (Dubovsky et al., 1999). Además los datos son insuficientes sobre los efectos a largo plazo que pudieran tener los tratamientos de la enfermedad bipolar sobre el desarrollo cerebral en niños y adolescentes (AACAP, 2007).

El tratamiento principal de la enfermedad bipolar son los estabilizadores del humor y/o los antipsicóticos atípicos (AACAP, 2007; Kowatch et al., 2005). Otros tratamientos farmacológicos (antidepresivos, estimulantes, etc.) o psicoterapias (psicoeducación, intervención familiar, conductual) suelen utilizarse asociados a los estabilizadores y antipsicóticos (AACAP, 2007). Con frecuencia son necesarios dos o más psicofármacos, incluso cinco. Actualmente se recomienda que cualquiera que sea el tratamiento que haya resultado efectivo para estabilizar el cuadro clínico de manía, se debe mantener durante 12-24 meses con el fin de evitar recaídas (AACAP, 2007).

Las recomendaciones aprobadas por la FDA (*Food and Drug Administration*) de EE.UU. son (AACAP, 2007):

- el litio se puede indicar a partir de los 12 años como tratamiento de la manía aguda y de mantenimiento.
- el valproato es útil para el tratamiento de la manía aguda.
- la lamotrigina y la olanzapina son efectivas en el tratamiento de mantenimiento.
- la olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol se pueden indicar como tratamiento de la manía aguda.
- La combinación de olanzapina con fluoxetina es útil para el tratamiento del episodio depresivo en la enfermedad bipolar.

Estabilizadores del humor

Litio

Varios estudios doble ciego controlados con placebo han concluido que el litio es efectivo para la enfermedad bipolar en niños y adolescentes (Geller et al., 1998), aunque otros sugieren que su uso continuado en monoterapia no previene las recaídas (Biederman et al., 1998b; Kafantaris et al., 2004). Sin embargo, la asociación de antipsicóticos atípicos al tratamiento con litio ha probado ser efectiva para prevenir dichas recaídas (Kafantaris et al., 2003). Biederman señaló que la respuesta a los estabilizadores del humor tiende a ser lenta, y sugirió que el tratamiento con litio se debe mantener al menos 2 años para llegar al 65% de respuesta (Biederman et al., 1998b).

Valproato, carbamacepina y lamotrigina

Ensayos abiertos, series de casos y estudios retrospectivos han descrito que en la enfermedad bipolar son efectivos: **valproato** (Wagner et al., 2000; DelBello et al., 2002), **carbamazepina** (Okuma et al., 1993) y **lamotrigina** (Chang et al., 2006; Soutullo et al., 2006).

La combinación de varios estabilizadores del humor ha probado ser más efectiva que el tratamiento en monoterapia y es bien tolerada (Findling et al., 2006). Sin embargo, se debe realizar una prueba de al menos 6-8 semanas a dosis adecuadas antes de añadir un segundo fármaco o sustituir el primero (AACAP, 2007).

Antipsicóticos

Los antipsicóticos tradicionales o “típicos” son efectivos antimaniacos y estabilizadores del humor. Sin embargo, en niños y adolescentes es conveniente prescribir los antipsicóticos de nueva generación o atípicos y dejar como segunda línea los antipsicóticos clásicos o típicos (haloperidol o clorpromacina, etc.). Esto se debe a que éstos últimos son menos efectivos contra los síntomas negativos, y tienden a provocar más efectos secundarios graves, tales como síntomas extrapiramidales (temblor, rigidez, disquinesias, distonías), alteraciones endocrinas (hiperprolactinemia, alteraciones menstruales) y alteraciones cardíacas (prolongación del intervalo QTc en el ECG) (Masi et al., 2006).

Los pocos estudios doble ciego controlados con placebo que se han realizado, y otros ensayos abiertos, sugieren que los antipsicóticos más efectivos en niños y adolescentes con trastornos del humor son **clozapina, risperidona y olanzapina** (Toren et al., 1998; Masi, et al., 2006). Por su balance efectividad-tolerabilidad, los antipsicóticos que más indicados son risperidona y olanzapina.

En la actualidad, quetiapina, aripiprazol y ziprasidona están indicados en pacientes resistentes, o que responden a olanzapina o risperidona pero con mala tolerancia, sobre todo por ganancia ponderal (Masi et al., 2006).

Antidepresivos

Los riesgos del tratamiento con antidepresivos en la enfermedad bipolar son la inducción de manía o hipomanía, y la aceleración de los ciclos (con el consecuente empeoramiento del pronóstico). El riesgo parece ser mayor con tricíclicos y menor con ISRS, probablemente por el componente noradrenérgico y anticolinérgico de los primeros. Se puede evitar asociando al tratamiento

antidepresivo un eutimizante o un antipsicótico. Posteriormente, el dilema terapéutico es cuándo suspender el tratamiento antidepresivo: precozmente (con el riesgo de recaída) o más tarde (con el riesgo de inducción de hipomanía) (Vieta et al., 2003).

Psicoterapia

El tratamiento de la enfermedad bipolar de inicio en la infancia debe ser multimodal (farmacológico y psicoterápico). Los objetivos fundamentales de la psicoterapia son aumentar la adherencia al tratamiento farmacológico, psicoeducación para que el paciente y su familia detecten de manera precoz una recaída (lo que conlleva que acuda antes al médico), favorecer que el paciente lleve una vida estructurada (horarios de sueño, comidas, etc.), prevenir las conductas suicidas, y aumentar la conciencia de enfermedad (Pavuluri et al., 2003; AACAP, 2007). La psicoterapia más efectiva en la enfermedad bipolar es la que incluye aspectos psicoeducacionales, y cognitivo-conductuales tanto para el niño como para su familia (*child and family focused-cognitive behavioral therapy o CFF-CBT*) (AACAP, 2007).

Pronóstico

Determinados factores empeoran el pronóstico de la enfermedad bipolar, tales como ciertas características de la enfermedad (inicio temprano, comorbilidad psiquiátrica, síntomas psicóticos), antecedentes familiares (sobre todo de enfermedad bipolar), o psicosociales (falta de apoyo social y familiar). Aunque el pronóstico mejora con un tratamiento correcto, la mayoría de niños y adolescentes con enfermedad bipolar presenta alteración de su funcionamiento normal, que se prolonga en el tiempo. Algunos estudios describen una tasa de recuperación del 65-100%, y de recaída del 40-67%. Sin embargo, las nuevas opciones terapéuticas, tanto psicofarmacológicas como psicoterápicas, probablemente resulten en la mejoría del pronóstico de estos pacientes (Vieta et al., 2003).

Bibliografía

- 1.- (AACAP) American Academy of Child & Adolescent Psychiatry Official Action. Practice parameters for the assesment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46 (1): 107-125.
- 2.- Axelson D, Birmaher B, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, Ryan N, Leonard H, Hunt J, Iyengar S, Bridge J, Keller M. Phenomenology of children and adolescents with Bipolar Spectrum Disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63: 1139-48.
- 3.- Bhatia SK, Bhatia SC. Childhood and adolescent depression. *Am Fam Physician*. 2007; 75 (1): 73-80.
- 4.- Biederman J, Wozniak J, Kiely K, 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: 464-71.
- 5.- Biederman J, Klein R, Pine DS, et al. Resolved: mania is mistaken for ADHD in prepubertal children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998a; 37: 1091-9.
- 6.- Biederman J, Mick E, Bostic JQ, Prince J, Daly J, Wilens TE, Spencer T, Garcia-Jetton J, Russell R, Wozniak J, Faraone SV. The naturalistic course of pharmacologic treatment of children with manic-like symptoms: a systematic chart review. *J Clin Psychiatry* 1998b; 59: 628-637.
- 7.- Carlson GA, Kashani JH. Manic symptoms in non-referred adolescent population. *J Affect Disorders* 1988; 15: 219-226.
- 8.- Chang K, Saxena K, Howe M. An open-label study of lamotrigine adjunct or monotherapy for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 45 (3): 298-304.
- 9.- DeBello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. 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.
- 10.- Dubovsky SL, Buzan R. Mood disorders. In:Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA Eds. *Textbook of psychiatry*, 3rd Ed. American Psychaitric Press, Inc. Washington, DC, 1999 (479-565).
- 11.- Findling RL, McNamara NK, Stansbrey R, Gracious BL, Whipkey RE, Demeter CA, Reed MD, Youngstrom EA, Calabrese JR. Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolar symptom re-stabilization. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 45 (2): 142-8.
- 12.- Geller B, Luby J. Child and adolescent bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 68-76.
- 13.- Geller B, Cooper TB, Sun K et al. Double blind and placebo-controlled study of lithium for dolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 171-178.
- 14.- Geller B, Tillman R, Craney JL, Bolhofner K. Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 459-67.
- 15.- Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness*. New York: Oxford University Press, 1990.
- 16.- Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G, Kane JM. Lithium treatment of acute mania in adolescents: a large open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003; 42 (9): 1038-45.
- 17.- Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G, Pleak RR, Alvir JM. Lithium treatment of acute mania in adolescents: a placebo-controlled discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004; 43 (8): 984-93.
- 18.- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-II-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 8-19.

- 19.- Kowatch RA, McClellan J, Geller B, Luby J. Mania in young children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 1003-1005.
- 20.- Kowatch RA, Youngstrom EA, Danielyan A, Findling RL. Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disord* 2005; 7: 483-496.
- 21.- Masi G, Mucci M, Pari C. Children with schizophrenia: clinical picture and pharmacological treatment. *CNS Drugs*. 2006; 20 (10): 841-66.
- 22.- Okuma T. Effects of carbamazepine and lithium on affective disorders. *Neuropsychobiology* 1993; 27: 143-50.
- 23.- Pavuluri MN, Gracyk P, Carbray J, Heidenreich J. Child and Family focused cognitive behavioral therapy for bipolar disorder. New Research Poster C6. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry Annual Meeting, Miami Beach, FL, USA, Oct 14-19 2003, Scientific Proceedings* page 132-133.
- 24.- Silva RR, Matzner F, Diaz J, Singh S, Dummit IIIES. Bipolar disorder in children and adolescents. A guide to diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 1999; 12 (6): 12437-450.
- 25.- Soutullo CA, Barroilhet S, Landecho I, Ortuño F. Nuevos tratamientos para la enfermedad bipolar en niños y adolescentes: aprendiendo de los estudios en adultos. *Actas Esp Psiquiatr* 2003; 31 (1): 40-47.
- 26.- Soutullo CA, Chang KD, Díez-Suárez A, Figueroa-Quintana A, Escamilla-Canales I, Rapado-Castro M, Ortuño F. Bipolar disorder in children and adolescents: international perspective on Epidemiology and phenomenology. *Bipolar Disord* 2005; 7: 497-506.
- 27.- Soutullo CA, Díez-Suarez A, Figueroa-Quintana A. Adjunctive lamotrigine treatment for adolescents with bipolar disorder: retrospective report of five cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16 (3): 357-64.
- 28.- Thomsen PH, Moller LL, Dehlholm B, et al. Manic-depressive psychosis in children younger than 15 years: a register-based investigation of 39 cases in Denmark. *Acta Psychiatr scand* 1992; 85: 401-406.
- 29.- Tohen M, Zarate Jr CA. Antipsychotic fármacos and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (1): 38-48.
- 30.- Toren P, Laor N, Weizman A. Use of atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. *J.Clin.Psychiatry* 1998; 59 (12): 644-56.
- 31.- Ulloa RE, Birmaher B, Axelson D, Williamson DE, Brent DA, Ryan ND, Bridge J, Baugher M. Psychosis in a pediatric mood and anxiety disorders clinic: phenomenology and correlates. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 337-345.
- 32.- Verhulst FC, van der Ende J, Ferdinand RF, Kasius MC. The prevalence of DSM-II-R diagnoses in a national sample of Dutch adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54 (4): 329-336.
- 33.- Vieta E., Benabarre A, Sánchez-Moreno J. Antiepilépticos de última generación. En: Vieta E. (Ed). *Novedades en el tratamiento del trastorno bipolar*. Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2003, pag 27-37.
- 34.- Wagner KD, Weller E, Biederman J, Carlson G, Frazier J, Worniak P, Bowden C. Safety and Efficacy of Divalproex in childhood bipolar disorder. *American Academy Child and Adolescent Psychiatry Annual Meeting*. NR P 36 New York. October 24-29, 2000.
- 35.- Wozniak J, Biederman J, Mundy et al. A pilot family study of childhood-onset mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995a; 34: 1577-83.
- 36.- Wozniak J, Biederman J, Kiely K, et al. Mania-like symptoms suggestive of childhood-onset bipolar disorder in clinically referred children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995b; 34: 867-76.