

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica



**TESIS DOCTORAL**

**Dificultades diagnósticas y de tratamiento del trastorno bipolar  
de inicio temprano: estudio multipoblacional**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Carmen Moreno Ruiz**

Directores

Celso Arango López  
Carlos Blanco Jerez

**Madrid, 2012**



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID



## **DIFICULTADES DIAGNÓSTICAS Y DE TRATAMIENTO DEL TRASTORNO BIPOLAR DE INICIO TEMPRANO**

### **ESTUDIO MULTIPOBLACIONAL**

Tesis Doctoral presentada por

**CARMEN MORENO RUIZ**

Para obtener el grado de Doctora

por la Universidad Complutense de Madrid

**Directores:**

**Prof. Celso Arango López (Universidad Complutense, Madrid)**

**Prof. Carlos Blanco Jerez (Universidad de Columbia, Nueva York)**

**Programa de Doctorado en Psiquiatría**

**Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica**

**Universidad Complutense, Madrid**

Madrid, 2011



## AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

D. CELSO ARANGO LÓPEZ, especialista en Psiquiatría y Doctor en Medicina, Profesor Titular de Psiquiatría del Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica, Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, Madrid, España

D. CARLOS BLANCO JEREZ, especialista en Psiquiatría y Doctor en Medicina, Professor of Clinical Psychiatry en la Universidad de Columbia, Nueva York, Estados Unidos

### INFORMAN:

Que el trabajo titulado **“Dificultades diagnósticas y de tratamiento del trastorno bipolar de inicio temprano. Estudio multipoblacional”** que presenta la licenciada Dña. Carmen Moreno Ruiz en la Facultad de Medicina para optar al título de Doctor, ha sido desarrollado bajo nuestra dirección en la Unidad de Psiquiatría Infantil y Adolescente del Departamento de Psiquiatría del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y en el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Columbia y el Instituto Psiquiátrico del Estado de Nueva York.

Tras su revisión consideramos que está preparado para su defensa y calificación, por lo que

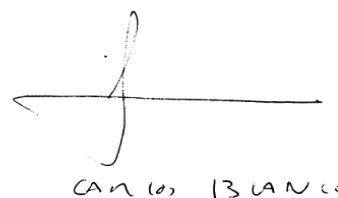
### AUTORIZAN:

La presentación de la citada Tesis Doctoral

En Madrid, a 29 de marzo de 2011



Fdo: Dr. Celso Arango López



Fdo: Dr. Carlos Blanco Jerez



-¿Qué haces aquí, guapa? Si todavía no tienes edad para saber lo mala que es la vida...

Fue entonces cuando Cecilia dijo en voz alta lo que habría podido considerarse su nota póstuma, aunque en este caso totalmente inútil puesto que seguía con vida.

-Está muy claro, doctor, que usted nunca ha sido una niña de trece años.

**Jeffrey Eugenides**

*Las Vírgenes Suicidas*



Para mis padres, que me han dado el regalo de vivir

Para los que comparten conmigo cada día  
y a quienes debo la intensidad de esta experiencia

**B M**  
**e a**  
**R A F A**  
**t t**  
**i a**  
**n**  
**a**



## **AGRADECIMIENTOS**

Los trabajos que componen esta Tesis Doctoral comparten, como idea fundamental, ahondar en el conocimiento de las enfermedades psiquiátricas que comienzan durante la infancia y la adolescencia y poder ayudar a mejorar el pronóstico de aquellos que las padecen. Sin los niños y adolescentes y sus familias que han colaborado en ellos de forma activa, desinteresada y continuada ninguno de ellos hubiera sido posible.

Quiero agradecer especialmente su ayuda al Profesor Celso Arango, verdadero impulsor, guía y estrategia de este trabajo. Gracias por su disponibilidad, empuje, confianza y ánimo constantes, por sus críticas y revisiones y por seguir contando conmigo para nuevos y estimulantes retos de desarrollo profesional.

Gracias al Profesor Carlos Blanco por su ayuda, apoyo, consejo y confianza en mi trabajo. Gracias por poner a mi disposición su conocimiento y sentido práctico, por haberme brindado la oportunidad de aprender desde la experiencia y por seguir poniendo a mi alcance los medios para colaborar y desarrollar un trabajo excelente.

Aunque la presentación de esta tesis recae en mi persona, los trabajos que la componen son fruto del esfuerzo y dedicación de muchos compañeros, en especial de los miembros de la Red Temática de Investigación Cooperativa de Psicosis Infantil. Quiero agradecer sobre todo su ayuda, paciencia y dedicación a Mar y a Santi, sin los cuales la conceptualización y la ejecución de este trabajo no hubiera sido posible.

Gracias al apoyo de la Fundación Alicia Koplowitz, que me permitió disfrutar de 2 años de estudio en la Universidad de Columbia durante los que desarrollé parte de este trabajo. Haber podido conocer y aprender de David Shaffer, María Oquendo, Mark Olfson o Dan Schechter, entre otros, sin duda contribuyó a hacer aún más decisiva esta experiencia.

Gracias a Pedro Cuadrado por ponerme en el camino de la psiquiatría de los

menores. Gracias a los compañeros y amigos de la Unidad de Adolescentes y del Departamento de Psiquiatría y el Departamento de Medicina Experimental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Gracias en especial a Mara y a Lola, por su apoyo constante y desinteresado. A mis compañeros de AMITEA, al equipo PIENSA, María, Miguel, Ana, con quienes tengo la oportunidad de reflexionar sobre las cosas verdaderamente importantes...y al resto de los clínicos, neuropsicólogos y becarios del cada vez más numeroso equipo de investigación.

Gracias a mis amigos, que han sido una referencia constante durante todos estos años, quienes me han recordado quién soy tras mis ausencias y que están siempre para mí en los momentos decisivos.

Nada de esto hubiera sido posible sin mis padres. Gracias por darme la mejor educación posible, por fomentar el valor del esfuerzo y el sentido crítico, por alentar siempre la iniciativa y por ser inspiración del trabajo bien hecho. Gracias a ellos, a mis hermanos, y a mi nueva familia, a Rafa y a nuestras hijas, Berta y Martina. Son ellos los que le dan sentido a esta Tesis.

## **FINANCIACIÓN**

Este trabajo de Tesis Doctoral ha recibido financiación de las siguientes entidades:

*Fundación Alicia Koplowitz*

*Ministerio de Ciencia e Innovación*

*Instituto de Salud Carlos III (RETICS RD06/0011, REM-TAP Network, FIS PI052271, FIS PI040455)*

*Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM)*

*Ministerio de Industria (CDTEAM Programa CENIT)*

*Caja Navarra*



# INDICE



## ÍNDICE

<b>ÍNDICE.....</b>	<b>15</b>
<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>21</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>25</b>
<b>1.1. INTRODUCCIÓN HISTÓRICA.....</b>	<b>25</b>
<b>1.2.EPIDEMIOLOGÍA.....</b>	<b>28</b>
<b>1.2.1. Epidemiología de los trastornos psicóticos en niños y adolescentes.....</b>	<b>28</b>
<b>1.2.2. Epidemiología del trastorno bipolar en niños y adolescentes.....</b>	<b>30</b>
<b>1.3. CLÍNICA DEL TRASTORNO BIPOLAR.....</b>	<b>33</b>
<b>1.3.1. Criterios diagnósticos del trastorno bipolar.....</b>	<b>33</b>
<b>1.3.2. Diferencias en la aplicabilidad de los criterios clínicos en niños, adolescentes y adultos.....</b>	<b>40</b>
<b>1.3.3. Presentación clínica en niños y adolescentes.....</b>	<b>45</b>
<b>1.3.4. Curso del trastorno bipolar en niños y adolescentes.....</b>	<b>49</b>
<b>1.3.5. Comorbilidad del trastorno bipolar en niños y adolescentes.....</b>	<b>52</b>
<b>1.4. DIFICULTADES DIAGNÓSTICAS DEL TRASTORNO BIPOLAR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES.....</b>	<b>55</b>
<b>1.5. NEUROIMAGEN DEL TRASTORNO BIPOLAR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES .....</b>	<b>58</b>
<b>1.5.1. Neuroimagen del desarrollo cerebral.....</b>	<b>59</b>
<b>1.5.2. Neuroimagen del trastorno bipolar y otras psicosis de inicio temprano.....</b>	<b>62</b>
<b>1.5.2.1. Estudios transversales.....</b>	<b>62</b>
<b>1.5.2.2 Estudios longitudinales.....</b>	<b>65</b>
<b>1.6. TRATAMIENTOS DEL TRASTORNO BIPOLAR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES .....</b>	<b>68</b>

1.6.1. Epidemiología de los tratamientos psicofarmacológicos.....	69
1.6.2. Eficacia de los tratamientos psicofarmacológicos.....	72
1.6.2.1. Tratamiento de los episodios agudos.....	72
1.6.2.2. Tratamiento de mantenimiento.....	80
1.6.3. Efectos secundarios de los tratamientos psicofarmacológicos.....	82
1.6.3.1. Efectos secundarios metabólicos.....	87
1.6.4. Guías de práctica clínica del trastorno bipolar en niños y adolescentes.....	89
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>93</b>
<b>3. HIPÓTESIS.....</b>	<b>97</b>
<b>4. MÉTODOS.....</b>	<b>101</b>
<b>5. PUBLICACIONES.....</b>	<b>117</b>
<b>5.1. PUBLICACIÓN 1</b>	
<i>Moreno C., Laje G., Blanco C., Jiang H., Schmidt AB., Olfson M. National Trends in the Outpatient Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder in Youth. Archives of General Psychiatry, 64(9):1032-9, 2007.....</i>	<b>117</b>
<b>5.2. PUBLICACIÓN 2</b>	
<i>Reig S., Moreno C., Moreno D., Burdalo M., Janssen J., Parellada M., Zabala A., Desco M., Arango C. Progression of Brain Volume Changes in Adolescent-Onset Psychosis. Schizophrenia Bulletin, 35 (1): 233-43, 2009.....</i>	<b>127</b>
<b>1.2.1. Anexo 1: Resultados de la comparación del cambio de volumen cerebral longitudinal entre los pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar de inicio temprano y los controles sanos.....</b>	<b>141</b>
<b>5.3. PUBLICACIÓN 3</b>	
<i>Moreno C., Merchán-Naranjo J., Álvarez M., Baeza I., Alda JA., Martínez-Cantarero C., Parellada M., Sánchez B., de la Serna E.,</i>	

*Giráldez M., Arango C. Metabolic effects of second-generation antipsychotics in bipolar youth: Comparison with other psychotic and non-psychotic diagnoses. Bipolar Disorders, 12(2):172-84, 2010.....145*

**6. DISCUSIÓN.....163**

**7. CONCLUSIONES.....181**

**8. SUMMARY.....185**

**8.1. INTRODUCTION.....185**

**8.2. OBJECTIVES.....195**

**8.3. HYPOTHESES.....196**

**8.4. METHODS.....197**

**8.5. RESULTS.....198**

**8.5.1. Annex 1.....198**

**8.6. DISCUSSION.....200**

**8.6. CONCLUSIONS.....203**

**9. BIBLIOGRAFÍA.....207**



## **ABREVIATURAS**



ABREVIATURAS

**AACAP:** Academia Americana de Psiquiatría del Niño y del Adolescente; *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*

**ADHD-RS-IV:** Escala de valoración del trastorno por déficit de atención e hiperactividad; *Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale*

**ANCOVA:** Análisis de la covarianza

**APA:** Asociación Americana de Psiquiatría; *American Psychiatric Association*

**C-GAS:** Escala de valoración global de niños; *Children's Global Assessment Scale*

**CDRS-R:** Escala de valoración de depresión para niños, revisada; *Children's Depression Rating Scale, Revised*

**CGI-BP:** Escala de impresión clínica global, versión para el trastorno bipolar; *Clinical Global Impression Bipolar Version*

**CGI-I:** Escala de impresión clínica global, mejoría; *Clinical Global Impression Improvement*

**CIE-9-MC:** Clasificación internacional de enfermedades, versión 9, modificación clínica

**CIE-10:** Clasificación internacional de enfermedades, versión 10

**COBY:** Course and Outcome of Bipolar Illness in Youth

**DSM:** Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Americana de Psiquiatría; *Diagnostic and Statistical Manual* (hay varias ediciones: I, II, III, III-R, IV y IV-TR)

**EEUU:** Estados Unidos de América

**FDA:** Agencia Americana de Alimentos y Medicamentos; *Food and Drug Administration*

**GAF:** Escala de evaluación del funcionamiento global; *Global Assessment of Functioning Scale*

**HDL:** Lipoproteínas de alta densidad

**IC:** Intervalo de confianza

**ICC:** Coeficiente de correlación intraclase

**IMC:** Índice de masa corporal

- K-SADS-PL:** Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia for School-Age Children Present and Lifetime version
- LCR:** Líquido cefalorraquídeo
- LDL:** Lipoproteínas de baja densidad
- NAMCS:** Encuesta nacional de asistencia médica ambulatoria; *National Ambulatory Medical Care Survey*
- NES:** Escala de evaluación neurológica; *Neurological Evaluation Scale*
- NICE:** Instituto nacional para la salud y la excelencia clínica; National Institute for Health and Clinical Excellence
- NIMH:** Instituto Nacional de Salud Mental; *National Institute of Mental Health*
- NNH:** Number needed to harm
- NOS:** No especificado; *not otherwise specified*
- OR:** Razón de probabilidad; *odds ratio*
- PANSS:** Escala de síntomas positivos y negativos; *Positive and Negative Symptom Scale*
- PET:** Tomografía de emisión de positrones
- RMN:** Resonancia magnética nuclear
- STEP-BD:** Systematic Enhancement Program for Bipolar Disorder
- ROI:** Región de interés
- SB:** Sustancia blanca
- SG:** Sustancia gris
- SGA/s:** Antipsicótico/s de segunda generación; *second generation antipsychotic/s*
- SPM2:** Statistical Parametric Mapping
- T4:** tiroxina libre
- TDAH:** Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
- TOD:** Trastorno oposicionista desafiante
- TSH:** Hormona estimulante del tiroides
- VIC:** Volumen intracraneal
- YMRS:** Escala de valoración de la manía de Young; *Young Mania Rating Scale*

# 1. INTRODUCCIÓN



## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. INTRODUCCIÓN HISTÓRICA**

De observaciones clínicas a lo largo de los siglos se desprende que la depresión, estado anímico caracterizado por la presencia de tristeza, desinterés, autoestima baja, enlentecimiento psicomotor, cansancio o alteración en el sueño, entre otros, es un fenómeno frecuente. En algunos casos la depresión es muy grave y presenta tendencia a recurrir, incluso en ausencia de situaciones que pudieran entenderse como desencadenantes de la misma. Es más, algunas personas alternan periodos de depresión con otros de características opuestas como son el humor expansivo, intereses múltiples, exagerada autoestima, exceso de actividad y energía o disminución de la necesidad de sueño. Ambos estados pueden manifestarse con irritabilidad. Mientras que estas situaciones clínicas pueden presentarse de forma independiente, los síntomas de ambas también pueden ocurrir a la vez; el curso puede variar, con algunas personas presentando pocos episodios con funcionamiento relativamente bueno entre ellos, mientras que otras ciclan de forma prácticamente continua entre la manía y la depresión (Carlson and Meyer 2006).

La primera descripción documentada del trastorno bipolar data de 1851, cuando Jean Pierre Falret describe la *locura circular* como una enfermedad con alternancia de periodos de excitación con otros de abatimiento, habitualmente más largos, e intervalos lúcidos. Poco después, en 1954, Baillarger describió la *locura de doble forma*, caracterizada por dos periodos regulares, uno de depresión y otro de excitación (Pichot 2009). Aunque ambos autores se disputaron la prioridad en la conceptualización de la enfermedad, es la descripción clínica de Falret, que considera la *locura circular* como un entidad autónoma, anticipa la importancia de la herencia en la etiología y desarrolla los aspectos evolutivos de la misma, la que mejor se corresponde con el trastorno bipolar actual (Pichot 2009). Kraepelin, en la última edición de su tratado, utilizó el término de *enfermedad maniaco depresiva* para referirse a una entidad

clínica diferente de la esquizofrenia (*dementia praecox*) que incluía tanto la depresión grave recurrente como la alternancia de periodos de depresión y manía (Kraepelin 1921). Hoy sabemos que se trata de un trastorno grave y recurrente que altera el funcionamiento social, familiar y laboral, que incrementa la morbilidad y en el que los comportamientos suicidas son de los más frecuentes en enfermedades mentales, con tasas de intentos de suicidio hasta en el 60% y suicidios consumados en hasta el 15% de los afectados (Goodwin and Jamison 1990).

A pesar de que el trastorno bipolar se describió inicialmente en adultos, al menos desde del siglo XVIII aparecen en la literatura científica casos bien documentados de manía y melancolía en menores. En la revisión de Glovinsky acerca de la historia del trastorno bipolar de inicio en la infancia se mencionan varios casos aparentes de manía en niños descritos desde el año 1763 (Glovinsky 2002). Descripciones precisas se han publicado en revistas de prestigio desde el siglo XIX (Greeves 1884). De hecho, ya Kraepelin publica que el 0,4% de la serie de pacientes estudiada por él había iniciado los síntomas de enfermedad antes de los 10 años de edad (Kraepelin 1921). Sin embargo, la visión psicoanalítica predominante en la psiquiatría americana y europea desde los años 30, que establecía que la depresión clásica no podía tener lugar antes de la pubertad, ralentizó el desarrollo del conocimiento en este campo durante la primera mitad del siglo pasado.

No es hasta los años 50, coincidiendo con la publicación por la Asociación Americana de Psiquiatría (American Psychiatric Association, APA) de la primera edición del Manual Diagnóstico y Estadístico (DSM-I), que incluía la reacción maniaco depresiva bajo las reacciones psicóticas (APA 1952), cuando empieza a reavivarse el interés por el estudio de esta entidad a edades tempranas. En 1952, Campbell comunica 18 casos de inicio de manía psicótica durante la infancia en pacientes con elevada carga familiar de trastornos afectivos (Campbell 1952). En el mismo año, Hall, en una revisión retrospectiva de 2.200 niños y adolescentes entre 5 y 17 años, publica que solo 2 de ellos, ambos de 13 años de edad, presentaban psicosis maniaco depresiva (Hall 1952). En 1960, un trabajo publicado en una relevante revista del momento

revisó la literatura en busca de casos de psicosis maniaco depresiva en preadolescentes (Anthony and Scott 1960). En este artículo, Anthony y Scott desarrollaron 10 criterios para la manía en la infancia, entre los que se incluían evidencia de un estado psiquiátrico alterado en algún momento de la enfermedad que se aproximase a la descripción clásica dada por Kraepelin, Bleuler o Myers entre otros, historia familiar sugestiva de diátesis maniaco depresiva y evidencia de enfermedad recurrente periódica. A pesar de la rigidez de estos criterios, estos autores defienden que, aunque rara, la enfermedad maniaco depresiva podía iniciarse antes de los 12 años, documentando 3 casos de entre 28 que podían cumplir 5 de los 10 criterios de manía propuestos y describiendo con enorme detalle el caso de un paciente que desarrolló síntomas de manía clásica a la edad de 12 años. La investigación en adultos durante la siguiente década empieza a poner de manifiesto que la enfermedad maniaco depresiva clásica puede empezar a desarrollarse con relativa frecuencia en la adolescencia, especialmente en la adolescencia tardía, siendo en estos casos especialmente virulenta y de difícil diagnóstico (Post, Leverich et al. 2010).

La generalización del uso del litio, aprobado en 1970 por la Agencia Americana del Medicamento (Food and Drug Administration, FDA), en el tratamiento de las fases agudas y en la prevención de episodios de manía en adultos alentó la búsqueda de cuadros clínicos en niños y adolescentes en las que fuese igualmente efectivo. Los primeros estudios con litio en pacientes jóvenes fueron casos clínicos, fundamentalmente de adolescentes aunque también hay descrito algún caso en niños, con enfermedad clásica episódica en las que esta medicación pareció funcionar (Ansell 1969). Desde entonces se inició la búsqueda, tanto en niños como en adolescentes, de otras situaciones clínicas en las que esta misma medicación fuese una alternativa terapéutica, describiéndose casos de trastornos del estado de ánimo de características atípicas y de niños hipercinéticos con resultados mucho menos alentadores que en los casos de enfermedad maniaco depresiva clásica (Youngerman and Canino 1978).

En 1975 el Instituto Nacional de Salud Mental de los EEUU, en la

Conferencia de Depresión en la Infancia, reconoció oficialmente la posibilidad de aparición de episodios depresivos en menores (Schulterbrandt 1977). Cinco años más tarde, en 1980, el término *trastorno bipolar* sustituyó al de *enfermedad maniaco depresiva* en la tercera edición del manual diagnóstico y estadístico de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-III)(APA 1981). A pesar de esto, no es hasta los 90 cuando se incrementa el interés en el estudio de la fenomenología y el tratamiento del trastorno bipolar en niños y en adolescentes, aumentando desde entonces de forma exponencial el número de publicaciones científicas al respecto, apareciendo las primeras guías de tratamiento de esta entidad clínica en menores (McClellan and Werry 1997), creándose asociaciones de padres de niños con este trastorno (The Child & Adolescent Bipolar Foundation) y empezando a realizarse estudios específicos de seguimiento y de tratamiento de estos pacientes. En el momento actual el interés por el trastorno bipolar pediátrico continúa en auge (Costello, Pine et al. 2002; Carlson, Findling et al. 2009; Saxena 2009; McNamara, Nandagopal et al. 2010). No obstante, aún son muchas las preguntas pendientes de resolver en lo que se refiere a la evolución del mismo y a las diferencias clínicas y de tratamiento con el trastorno de aparición en adultos.

## 1.2. EPIDEMIOLOGÍA

### 1.2.1. Epidemiología de los trastornos psicóticos en niños y adolescentes

Se ha estimado que alrededor de un 10-15% de la población general experimenta fenómenos psicóticos, existiendo incluso evidencia de que algunas personas pueden tener síntomas psicóticos después de experiencias extremadamente estresantes o traumáticas como el aislamiento social, la falta de sueño o tras situaciones de abuso (van Os 2003). Este hecho es aún más importante en población infanto-juvenil, ya que se estima que un 10% de los niños y un 6% de los adolescentes experimentan alucinaciones auditivas alguna vez durante su desarrollo (Dhossche, Ferdinand et al. 2002). A pesar de ello, solo una minoría cumplirá criterios diagnósticos para alguno de los trastornos psicóticos.

Hablamos de psicosis de inicio temprano cuando la aparición de los síntomas psicóticos es anterior a los 18 años de edad. Los episodios psicóticos en niños y adolescentes se presentan de manera insidiosa la mayor parte de las veces, o aguda en un momento crucial del desarrollo del individuo (Menezes and Milovan 2000) y conllevan en general una presentación clínica más agresiva y un peor pronóstico (Ballageer, Malla et al. 2005). Puesto que en el primer episodio psicótico el diagnóstico diferencial resulta difícil, y como la categoría diagnóstica por sí sola no permite una buena predicción de la evolución y del resultado de la psicosis, en ocasiones es preferible en ese primer momento recurrir a un enfoque sindrómico, evitándose así la posible estigmatización y el estrés que un diagnóstico erróneo podría conllevar en el paciente y su familia. A pesar de ello, una vez que se cumplen los criterios diagnósticos de un trastorno concreto, sobre todo si éste es esquizofrenia o trastorno bipolar, la estabilidad en el tiempo es muy alta. En un estudio de seguimiento a dos años después de un primer episodio psicótico de nuestra cohorte de pacientes, comprobamos que la estabilidad diagnóstica llegaba al 100% para la esquizofrenia y al 71,4% para el trastorno bipolar, disminuyendo al 16,5% para el trastorno psicótico no especificado (Fraguas, de Castro et al. 2008).

Un porcentaje elevado de pacientes con trastorno bipolar debuta con un episodio psicótico, con síntomas psicóticos congruentes o incongruentes con el estado de ánimo, e incluso síntomas psicóticos de primer rango, especialmente en los casos más graves (Carlson and Goodwin 1973). En un importante estudio sobre psicosis en una muestra de 2.031 pacientes ambulatorios con edades comprendidas entre 5 y 21 años, 90 (4,5%) de los pacientes que acudían a consulta tenían síntomas psicóticos, siendo los más frecuentes las alucinaciones auditivas. De estos 90 pacientes, el 41% tenían depresión mayor, el 24% trastorno bipolar y el 21% depresión subsindrómica (un total de 86% de psicosis afectivas) (Ulloa, Birmaher et al. 2000). Los datos relativos a los ingresos que tienen lugar en nuestra Unidad de Hospitalización Psiquiátrica Breve para Adolescentes, en el Hospital Gregorio Marañón, recogen que de 300 ingresos anuales un 20% son por sintomatología psicótica, recibiendo

diagnóstico al alta de trastorno bipolar un 12% de ellos.

### **1.2.2. Epidemiología del trastorno bipolar de inicio temprano**

Los datos epidemiológicos del trastorno bipolar en adultos son más homogéneos en las distintas poblaciones que los relativos a niños y adolescentes. En EEUU, estudios epidemiológicos de prevalencia de trastorno bipolar, incluyendo trastorno bipolar I y II, encuentran cifras en torno al 1,5% (Narrow, Rae et al. 2002), aunque estudios más recientes aumentan ésta hasta el 3,9% (Grant, Stinson et al. 2005; Kessler, Demler et al. 2005). En Europa, a pesar de que los datos son más heterogéneos, las prevalencias publicadas de trastorno bipolar I y II oscilan entre el 1,7% y el 3,5%, con algunas diferencias marcadas entre países, siendo las prevalencias menores en Finlandia e Islandia y mayores en Hungría (Faravelli, Guerrini Degl'Innocenti et al. 1990; Szadoczky, Papp et al. 1998; Wittchen, Nelson et al. 1998). En estudios que incluyen pacientes de todo el espectro bipolar, es decir, además de trastorno bipolar I y II, aquellos que incluyen trastorno bipolar no especificado (NOS), ciclotimia y trastorno esquizoafectivo (maniaco o bipolar), las prevalencias son mucho mayores, alrededor del 6%, tanto en EEUU como en Europa (Pini, de Queiroz et al. 2005; Kessler, Akiskal et al. 2006).

Las diferencias son más llamativas en relación a la edad de inicio, tanto entre países como dentro del mismo país, dependiendo del momento en el que los distintos estudios se han llevado a cabo. En líneas generales, los estudios recientes son más fiables metodológicamente y utilizan criterios diagnósticos más homogéneos. En EEUU, estudios anteriores a 1980 arrojan cifras de inicio previo a los 10 años de edad del 0,33%, anterior a los 14 años de edad del 3,3% y anterior a los 19 años de edad del 20% (Carlson, Davenport et al. 1977; Loranger and Levine 1978; Goodwin and Jamison 1990). En estudios más recientes los datos de inicio antes de los 19-23 años se encuentran en torno al 50-60% (Burke, Burke et al. 1990; Grant, Stinson et al. 2005; Kessler, Berglund et al. 2005; Pavuluri, Birmaher et al. 2005), existiendo un considerable incremento en la proporción de casos de inicio precoz, con inicio antes de los 14 años en algo más del 30% (Lish, Dime-Meenan et al. 1994). En un estudio

naturalístico prospectivo de pacientes en tratamiento por trastorno bipolar, el Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD), la edad de inicio del trastorno bipolar se situó en una media de 19,8 años y una mediana de 17,5 años de edad (Perlis, Miyahara et al. 2004). Los datos disponibles de países europeos respecto a la edad de inicio son más heterogéneos. Datos de asociaciones de enfermos de 11 países europeos hablan de inicio del trastorno antes de los 20 años en el 33% de ellos (Morselli and Elgie 2003). En un estudio multicéntrico europeo en el que participaron Francia, Suiza y Alemania, se observaron 3 picos de incidencia: a los 17,4 años (el 27,9% de la muestra), a los 25,1 años (el 50,1%) y a los 40,4 años (el 21,9%) (Bellivier, Golmard et al. 2003). Respecto a los datos comparativos entre países, un estudio reciente comparó la edad de inicio del trastorno bipolar en Europa (Alemania y Holanda) y en EEUU a partir de entrevistas a más de 500 pacientes ambulatorios. A los pacientes, cuya edad media en el momento de la evaluación era de 42 años, se les preguntaba la edad de inicio de sus síntomas de modo retrospectivo. Mientras que el porcentaje de pacientes con inicio en la infancia y en la adolescencia era superior en EEUU (el 61% de la cohorte estadounidense frente al 31% de la europea), las diferencias relativas a los que empezaron con el trastorno de adultos estaban a favor de la muestra europea (Post, Luckenbaugh et al. 2008). No obstante la fiabilidad de la mayoría de estos estudios está limitada por recogerse los datos en pacientes adultos de forma retrospectiva, con la influencia posible en los resultados de sesgos de recuerdo.

Los datos de prevalencia existentes relativos al trastorno bipolar en niños y adolescentes son aún bastante limitados. Esta escasez está en consonancia con el reducido número de estudios en esta población y con la dificultad de detección y diagnóstico del trastorno bipolar en menores, lo que hace que estudios epidemiológicos que utilicen instrumentos diagnósticos poco específicos no detecten esta patología. Si, de manera análoga a lo expuesto en el caso de adultos, evaluamos por separado datos de prevalencia según países, vemos que en Europa dos estudios epidemiológicos, el British Child and Adolescent Mental Health Survey, llevado a cabo en el Reino Unido en población infanto-juvenil entre los 5 y los 15 años (Ford, Goodman et al. 2003)

y el Bergen Child Study, desarrollado en Noruega en niños de entre 8 y 10 años de edad (Heiervang, Stormark et al. 2007) no detectaron casos de trastorno bipolar en niños utilizando criterios DSM-IV. En EEUU, el Great Smoky Mountain Study, que incluyó población general de entre 9 y 13 años y que utilizó criterios diagnósticos DSM-III-R, también encontró prevalencia del 0% de trastorno bipolar infantil (Costello, Angold et al. 1996). Los estudios en población adolescente encuentran que la enfermedad es más frecuente que en niños. En Holanda, una muestra epidemiológica que incluía adolescentes entre 13 y 18 años encontró prevalencia de trastorno bipolar I de 1,9% utilizando criterios DSM-III-R (Verhulst, van der Ende et al. 1997). En EEUU los datos son similares, con prevalencia en muestras comunitarias representativas de entre 1% y 2% en adolescentes entre 14 y 18 años (Lewinsohn, Klein et al. 1995; Johnson, Cohen et al. 2000).

La situación cambia, sin embargo, si lo que se compara son datos relativos a muestras clínicas. En Europa los datos varían, aunque por lo general la incidencia es baja. Cifras tan reducidas como los 1,7 casos/año en el Maudsley Hospital de Londres (Sigurdsson, Fombonne et al. 1999), o incidencias inferiores al 1,7% de los ingresos psiquiátricos en esta población (Thomsen, Moller et al. 1992; Sourander, Santalahti et al. 2004), contrastan no obstante con otros datos, como los publicados por la Clínica Universitaria de Navarra, que hablan de diagnóstico de trastorno bipolar en un porcentaje del 4% de los pacientes de 5 a 19 años de edad, combinando pacientes ambulatorios y hospitalizados (Soutullo, Chang et al. 2005). En EEUU la tendencia es a tener porcentajes más elevados de pacientes menores con este diagnóstico. En muestras clínicas ambulatorias seleccionadas hasta el 8-16% de las consultas psiquiátricas en prepúberes tenían diagnóstico de trastorno bipolar (Geller, Tillman et al. 2004; Biederman, Faraone et al. 2005) y hasta el 25% de los diagnósticos psiquiátricos al alta de los pacientes adolescentes hospitalizados en una unidad psiquiátrica recibieron diagnóstico de trastorno bipolar (Pogge, Wayland-Smith et al. 2001). Este último dato coincide con los resultados de un estudio mucho más específico, que analizaba una muestra nacional representativa de las hospitalizaciones psiquiátricas de EEUU, que encontró que el 40% de los niños entre 5 y 13 años y el 25,9% de los

adolescentes entre 14 y 18 que precisaron hospitalización psiquiátrica en 2004 fueron diagnosticados al alta de trastorno bipolar (Blader and Carlson 2007).

### **1.3. CLÍNICA DEL TRASTORNO BIPOLAR**

#### **1.3.1. Criterios diagnósticos del trastorno bipolar**

Para el diagnóstico de trastorno bipolar es necesaria la presencia de episodios maníacos o hipomaniacos que alternan con periodos de eutimia y en la mayoría de la ocasiones también con episodios depresivos. Puesto que uno de los aspectos más controvertidos del diagnóstico del trastorno bipolar en niños y adolescentes tiene que ver con los síntomas y la duración de los episodios maníacos, a continuación describiremos éstos en más detalle.

En la tabla 1 se recogen los 5 criterios (A-E) que se deben cumplir para realizar un diagnóstico de episodio maníaco según la clasificación DSM-IV-TR (APA 2000).

**Tabla 1- Criterios DSM-IV-TR para el episodio maníaco**

<b>A</b>	Un período diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos 1 semana (o cualquier duración si es necesaria la hospitalización)
<b>B</b>	Durante el período de alteración del estado de ánimo han persistido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) y ha habido en un grado significativo:  <b>1</b> -Autoestima exagerada o grandiosidad <b>2</b> -Disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado tras sólo 3 horas de sueño) <b>3</b> -Más hablador de lo habitual o verborreico <b>4</b> -Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado <b>5</b> -Distraibilidad (p. ej., la atención se desvía demasiado fácilmente hacia estímulos externos banales o irrelevantes) <b>6</b> -Aumento de la actividad intencionada (ya sea socialmente, en el trabajo o los estudios, o sexualmente) o agitación psicomotriz <b>7</b> -Implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (p. ej., enzarzarse en compras irrefrenables, indiscreciones sexuales o inversiones económicas alocadas)
<b>C</b>	Los síntomas no cumplen los criterios para el episodio mixto

<b>D</b>	La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave como para provocar deterioro laboral o de las actividades sociales habituales o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos
<b>E</b>	Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej. una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad medica (p. ej., hipertiroidismo)

Dentro de los criterios DSM-IV-TR que definen un episodio maniaco, el primero (A) hace referencia a los síntomas característicos e imprescindibles para la definición de estos episodios y a la duración de los mismos. Por una parte, se requiere la presencia de un periodo diferenciado de ánimo persistentemente anormal, que debe ser expansivo o irritable. Por otra, el episodio debe persistir al menos durante 7 días, aunque si es precisa la hospitalización se acepta cualquier duración. Este criterio restringe el tiempo de evolución y tipo de síntomas en un intento de evitar los falsos positivos, ya que la presencia transitoria de síntomas maniacos aislados es relativamente frecuente en individuos sin diagnóstico de trastorno bipolar que cumplen o no criterios para otros diagnósticos psiquiátricos, especialmente durante la adolescencia (Carlson and Kashani 1988).

El resto de los síntomas se especifican en el segundo criterio (B). Dependiendo de cuál sea el síntoma anímico cardinal se requiere la concurrencia de al menos otros 3 (si el ánimo es persistentemente expansivo) u otros 4 (si es persistentemente irritable) síntomas de manía para determinar la presencia de un episodio maniaco. En el caso de los niños y adolescentes, la definición de alguno de los síntomas de manía no se ajusta exactamente con las observaciones clínicas o con la definición de los síntomas que proporcionan los adultos de referencia, ya que en ocasiones es difícil que los menores puedan comunicar sus experiencias subjetivas de forma precisa. En ocasiones, la dificultad radica en la imposibilidad de experimentar determinados síntomas debido a la edad y al momento de desarrollo evolutivo. Por ejemplo, un niño no podrá realizar inversiones excesivas o comprar de modo irrefrenable, ya que no dispone de los elementos o la capacidad para poder llevar a cabo ninguna de

estas actividades. En otras, es difícil diferenciar los estados normales y los patológicos, siendo esto posible solo si atendemos a la adecuación al contexto y las consecuencias de los mismos. Dos ejemplos claros serían el ánimo eufórico y la grandiosidad patológica. Para diferenciar la euforia normal de la euforia maniforme patológica, en el caso de los niños sin afectación se necesita que el estado de ánimo sea apropiado al contexto, esperable por parte de los adultos significativos y que no cause ningún perjuicio. Por contra, el ánimo eufórico patológico sería aquel inapropiado respecto al contexto y que supone afectación en el funcionamiento. Algunos de los ejemplos que proporciona la literatura son los siguientes: un niño de 7 años sin patología puede estar eufórico durante o en previsión de actividades excepcionales como una visita a un parque de atracciones, durante las fiestas de Navidad, etc. Un niño de la misma edad al que hubiera que expulsar del colegio o de la Iglesia por no parar de reír sin motivo aparente presentaría un ánimo expansivo no congruente con la situación y a priori patológico (Geller, Zimmerman et al. 2002). En el caso de la diferenciación entre el juego expansivo y la grandiosidad maniforme, los niños sin patología pueden presentar ánimo normal expansivo durante el juego y simular ser personajes con capacidades especiales que incluso dirijan a otros y les ordenen lo que deben hacer. Siempre que sea en contexto de juego y en los periodos y situaciones adecuados para jugar se tratará de situaciones no potencialmente incapacitantes. Sin embargo, si un niño actúa de modo similar durante situaciones de la vida real, por ejemplo, levantándose durante una clase y diciéndole al profesor lo que debe enseñar a sus alumnos y a sus compañeros lo que deben aprender, está actuando de un modo grandioso patológico, que resulta disruptivo para el contexto, la clase, y que probablemente conllevará una sanción (Geller, Zimmerman et al. 2002). Si la irritabilidad debe considerarse o no un síntoma cardinal de los episodios maniformes en menores ha sido objeto de un intenso debate en los últimos años (Biederman, Faraone et al. 2004; Mick, Spencer et al. 2005; Stringaris, Cohen et al. 2009). La diferencia respecto a los adultos de la irritabilidad como síntoma del trastorno bipolar no tiene que ver en el caso de este síntoma con la dificultad para el diagnóstico del mismo en menores, sino con su presencia, frecuente tanto en otros trastornos como en menores sin enfermedad. Este punto, no obstante, será tratado de manera exhaustiva más adelante.

El tercer criterio diagnóstico (C) hace referencia a la distinción entre episodios mixtos y maniacos. Ambos tipos son análogos en lo relativo a la clínica maniaca, pero según el DSM-IV-TR los episodios mixtos deben cumplir además los criterios de episodio depresivo (excepto en la duración) al tiempo que los de episodio maniaco (APA 2000). Existen autores que consideran que las clasificaciones actuales son muy restrictivas ya que no contemplan la posibilidad, evidente desde un punto de vista clínico, de que existan episodios hipomaniacos mixtos (Suppes, Mintz et al. 2005). Este es uno de los puntos que está siendo considerado para ser revisado y modificado en futuras ediciones de las clasificaciones actuales (DSM-V website).

El cuarto criterio (D) implica que los síntomas generen disfunción en las actividades diarias del individuo, tanto en el ámbito laboral como en el académico o social. La necesidad de hospitalización psiquiátrica o la presencia de síntomas psicóticos se sitúan al mismo nivel en lo que a incapacidad se refiere. En el caso de los niños y adolescentes el trastorno bipolar se asocia con agresividad y comportamiento delictivo (Mick, Biederman et al. 2003), pobres habilidades sociales, dificultad para hacer amistades y relaciones difíciles con hermanos y padres (Geller, Zimmerman et al. 2002). El inicio del trastorno bipolar durante la adolescencia tiene impacto negativo en la capacidad del adolescente para funcionar adecuadamente en el entorno escolar (Quackenbush, Kutcher et al. 1996). Es posible que distintos factores, entre ellos la psicopatología familiar, los trastornos comórbidos o los factores sociodemográficos, contribuyan a incrementar la disfunción social de este trastorno.

En lo que se refiere a la presencia de síntomas psicóticos, en un metanálisis de 2005 que incluía estudios de trastorno bipolar pediátrico la incidencia media de alucinaciones y/o delirios se situaba en el 42%, aunque con gran variabilidad entre los distintos estudios (Kowatch, Youngstrom et al. 2005). La prevalencia de síntomas psicóticos en el trastorno bipolar pediátrico oscila entre un 16% y un 87,5% según los estudios y la edad de los pacientes (Pavuluri, Herbener et al. 2004). Un estudio retrospectivo de adultos con trastorno bipolar encontró una correlación negativa de 0,4 entre la edad de

inicio del trastorno y la presencia de síntomas psicóticos, sugiriendo que aquellos pacientes con edad de inicio precoz tienen más posibilidades de manifestar síntomas psicóticos que aquellos que debutan más adelante (Rosen, Rosenthal et al. 1983). En un estudio longitudinal que se encuentra actualmente en curso que incluye a niños y adolescentes con trastorno bipolar, la presencia de síntomas psicóticos se ha asociado con duración mayor de los síntomas depresivos o maníacos, mayor número de cambios en polaridad sintomática y en general con peor pronóstico (Birmaher, Axelson et al. 2006; Birmaher, Axelson et al. 2009), lo que concuerda con datos previos de una cohorte de niños y adolescentes con trastorno bipolar y síntomas psicóticos (Carlson, Bromet et al. 2002) y con estudios llevados a cabo en adultos (Tohen, Zarate et al. 2003). Según este mismo estudio, la prevalencia de síntomas psicóticos en niños y adolescentes sería comparable con la encontrada en adultos con trastorno bipolar (Birmaher, Axelson et al. 2006). El empeoramiento en el pronóstico justifica la necesidad de prestar especial atención a las manifestaciones clínicas específicas de estos síntomas dependientes de la edad y de proporcionar tratamiento precoz e intensivo para los mismos.

Por último, el quinto criterio (E) excluye del diagnóstico aquellos casos en los que los síntomas se explican mejor por el efecto directo de una sustancia o de alguna enfermedad médica concomitante (APA 2000).

El diagnóstico de episodio hipomaniaco se diferencia del de episodio maniaco fundamentalmente en la duración de los síntomas y en la repercusión funcional de los mismos. En la tabla 2 se recogen los 6 criterios (A-F) que se deben cumplir para realizar un diagnóstico de episodio hipomaniaco según la clasificación DSM-IV-TR (APA 2000).

En estos episodios, los síntomas que se listan tanto en el primer criterio (A) como en el segundo (B) son análogos a los especificados para los episodios maníacos y, al igual que en estos, no deben estar provocados directamente por una sustancia o enfermedad médica (F). Sin embargo, la duración de los mismos y el deterioro que originan son los que marcan la diferencia respecto a los episodios maníacos. En el primer criterio (A) se

especifica que es suficiente con que los síntomas se encuentren presentes durante 4 días para hablar de hipomanía. La intensidad requerida también es claramente menor, ya que es suficiente con que los síntomas supongan un cambio en el estado de ánimo habitual (A) y en la actividad (C) que sea observable por los demás (D), no simplemente una percepción subjetiva. De hecho, el quinto criterio (E) matiza que el episodio no debe ser tan grave como para deteriorar de manera importante el funcionamiento laboral o social o para requerir hospitalización, no permitiendo tampoco la presencia de síntomas psicóticos, que, como se ha expuesto anteriormente, se consideran un marcador de gravedad.

**Tabla 2- Criterios DSM-IV-TR para el episodio hipomaníaco**

<b>A</b>	Un período diferenciado durante el que el estado de ánimo es persistentemente elevado, expansivo o irritable durante al menos 4 días y que es claramente diferente del estado de ánimo habitual
<b>B</b>	Durante el período de alteración del estado de ánimo, ha persistido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) y ha habido en un grado significativo:  <b>1</b> -Autoestima exagerada o grandiosidad <b>2</b> -Disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado tras sólo 3 horas de sueño) <b>3</b> -Más hablador de lo habitual o verborreico <b>4</b> -Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado <b>5</b> -Distraibilidad (p. ej., la atención se desvía demasiado fácilmente hacia estímulos externos banales o irrelevantes) <b>6</b> -Aumento de la actividad intencionada (ya sea socialmente, en el trabajo, en los estudios o sexualmente) o agitación psicomotora <b>7</b> -Implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (p. ej., enzarzarse en compras irrefrenables, indiscreciones sexuales o inversiones económicas alocadas)
<b>C</b>	El episodio está asociado a un cambio inequívoco de la actividad que no es característico del sujeto cuando está asintomático
<b>D</b>	La alteración del estado de ánimo y el cambio de la actividad son observables por los demás
<b>E</b>	El episodio no es suficientemente grave como para provocar un deterioro laboral o social importante o para necesitar hospitalización, ni hay síntomas psicóticos
<b>F</b>	Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej. una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad medica (p. ej., hipertiroidismo)

NOTA: Se han sombreado los criterios que difieren de los de un episodio maniaco.

Las diferencias entre las clasificaciones internacionales actualmente en vigor (DSM-IV-TR y CIE-10) en la definición de los episodios maníacos e hipomaniacos son mínimas, y se refieren casi exclusivamente a la definición exacta de alguno de los síntomas o la inclusión de algún síntoma más. La CIE-10 considera para la definición de episodio maníaco dos criterios diagnósticos más que el DSM-IV, relativos a impulsos sexuales y a indiscreciones y pérdida de las inhibiciones sociales y diferencia 2 categorías, según haya o no presencia de síntomas psicóticos (alucinaciones o delirios) durante el episodio (CIE-10 2000). En la definición de hipomanía, la CIE-10 incluye como síntomas para el diagnóstico el aumento de energía sexual y el aumento de la sociabilización, mientras que la DSM-IV-TR recoge como síntomas el aumento de la autoestima y la fuga de ideas y requiere además que el cambio de estado de ánimo sea percibido por los demás. En el caso de los episodios mixtos, la duración requerida por la DSM-IV-TR es de 1 semana, mientras que la CIE-10 es más restrictiva, precisando de una duración de al menos 2 semanas. Las principales diferencias entre ambas clasificaciones son mayores en lo que se refiere al número de episodios necesario para considerar que se cumplen los requisitos para el diagnóstico de trastorno bipolar I. Mientras que para el DSM-IV-TR es suficiente con que haya habido un episodio maníaco o mixto para diagnosticar un trastorno bipolar I, en la CIE-10 es precisa la existencia de al menos 2 episodios afectivos durante el curso vital (maníacos o mixtos, o la combinación de un episodio depresivo mayor con alguno de los anteriores), incluyéndose los episodios únicos bajo el epígrafe episodio maníaco (F30) que incluye la hipomanía (F30.0) y la manía con (F30.2) y sin síntomas psicóticos (F30.1) o bajo el de episodio mixto (F38.00). En el caso del trastorno bipolar II es necesaria la presencia en ambas clasificaciones de al menos un episodio depresivo y un episodio hipomaniaco en ausencia de episodios maníacos o mixtos.

En ambos sistemas de clasificación se reserva la categoría de trastorno bipolar no especificado para incluir a aquellas personas que, presentando alguna de las características clínicas, no cumplen todos los requisitos necesarios para ninguna de las categorías anteriores.

### **1.3.2. Diferencias en la aplicabilidad de los criterios clínicos en niños, adolescentes y adultos**

En ninguno de los sistemas internacionales de clasificación de enfermedades en vigor en estos momentos se hace referencia a las posibles especificidades de las características clínicas del trastorno bipolar de inicio durante la infancia o la adolescencia.

Aunque la mayoría de los grupos de investigación está de acuerdo en la utilidad de los criterios DSM-IV desarrollados para adultos para definir el fenotipo clásico de trastorno bipolar en niños y adolescentes (Lewinsohn, Klein et al. 2000; Findling, Gracious et al. 2001; Leibenluft, Charney et al. 2003; Geller, Tillman et al. 2004; Jairam, Srinath et al. 2004; Hillegers, Reichart et al. 2005; Soutullo, Chang et al. 2005; Birmaher, Axelson et al. 2006), uno de los principales puntos de debate respecto al diagnóstico de trastorno bipolar en menores tiene que ver con la consideración de la irritabilidad como uno de los síntomas suficientes para el diagnóstico de manía o hipomanía. De hecho, algunos grupos de investigación afirman que la irritabilidad crónica, incluso en ausencia de otros síntomas, particularmente cuando la irritabilidad es grave y se acompaña de agresividad y labilidad del afecto, constituye la alteración primaria del estado de ánimo de los menores con trastorno bipolar y que la presentación con expansividad o euforia es infrecuente (Wozniak, Biederman et al. 1995; Biederman, Faraone et al. 2004; Mick, Spencer et al. 2005). La irritabilidad es un síntoma sensible, pero poco específico en el caso de los menores, al ser relativamente frecuente en distintas situaciones. La irritabilidad puede ser uno de los síntomas que aparezcan en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), el trastorno oposicionista desafiante (TOD), el trastorno de conducta, los episodios depresivos, los trastornos de ansiedad o los trastornos generalizados del desarrollo entre otros (APA 2000). De hecho, en el caso de la depresión en los niños se admite que el ánimo irritable sustituya al ánimo depresivo como uno de los síntomas fundamentales del criterio A (APA 2000). La irritabilidad aparece también frecuentemente secundariamente al consumo de sustancias, un problema más importante a partir de la adolescencia, o de determinados fármacos, entre ellos los utilizados

para tratar alguna de las enfermedades listadas anteriormente como los estimulantes o los antidepresivos (Martin 2003). Además, los niños pueden responder con irritabilidad frente a situaciones no necesariamente patológicas como el hambre, el estrés, el cansancio o el sueño.

La falta de especificidad de la irritabilidad como marcador diagnóstico en los niños y adolescentes y la elevada prevalencia reportada de la euforia en los casos de trastorno bipolar (Leibenluft, Charney et al. 2003; Geller, Tillman et al. 2004; Axelson, Birmaher et al. 2006) han llevado a varios grupos de investigadores a sugerir la necesidad de modificar los criterios para el trastorno bipolar I, en el sentido de exigir la presencia de ánimo expansivo o eufórico o de grandiosidad como síntomas determinantes de la presencia de manía, no considerando la irritabilidad como síntoma cardinal (Leibenluft, Charney et al. 2003; Geller, Tillman et al. 2004; Jairam, Srinath et al. 2004; Dickstein, Rich et al. 2005). En base a esto, el equipo del Instituto Nacional de Salud Mental de los EEUU (NIMH) liderado por Ellen Leibenluft, definió en 2003 dos entidades que se encontraban en los extremos del espectro bipolar (Leibenluft, Charney et al. 2003). Por una parte, el trastorno bipolar de fenotipo estrecho ("*narrow phenotype*"), que cumplía los criterios de trastorno bipolar I, aunque más restrictivos, necesitando la presencia de ánimo expansivo/eufórico o grandiosidad. Los criterios necesarios para su diagnóstico se detallan en la Tabla 3.

**Tabla 3- Criterios diagnósticos del fenotipo estrecho ("*narrow phenotype*") de la manía o hipomanía infanto-juvenil (adaptado de Leibenluft et al, 2003)**

<b>Modificación de los criterios DSM-IV para episodios maníacos o hipomaniacos</b>
El niños debe presentar ánimo eufórico/expansivo o grandiosidad además del resto de criterios DSM-IV para un episodio maniaco/hipomaniaco (ver tablas 1 y 2)
<b>Guía para aplicar los criterios DSM-IV</b>
Los episodios deben cumplir el criterio de duración ( $\geq 7$ días para manía y $\geq 4$

días para hipomanía]) y estar demarcados por cambios desde otros estados afectivos (depresión estado mixto, eutimia)

Los episodios se caracterizan por cambio desde la situación basal en el estado de ánimo (criterio A, DSM-IV) y, simultáneamente, por la presencia de síntomas asociados (criterio B, DSM-IV). Por ejemplo, la distraibilidad de un niño con TDAH solo contaría como uno de los síntomas de manía/hipomanía en el caso de que empeorase al tiempo que experimenta elevación en el ánimo

La disminución en la necesidad de sueño debería distinguirse del insomnio (este último asociado con fatiga)

El pobre juicio *per se* no es un criterio diagnóstico de la manía/hipomanía a no ser que ocurra en el contexto de aumento de la actividad intencionada o de implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves

Por otro lado, el trastorno bipolar de fenotipo ancho (*“broad phenotype”*), también llamado disregulación grave del ánimo y del comportamiento (*“severe mood and behavioral dysregulation”*), que incluía a pacientes con irritabilidad crónica y labilidad emocional inespecífica; los criterios propuestos para su diagnóstico se muestran en la Tabla 4.

**Tabla 4- Criterios diagnósticos del fenotipo ancho (*“broad phenotype”*) de la manía infanto-juvenil o disregulación severa del ánimo y del comportamiento (adaptado de Leibenluft et al, 2003)**

<b>Criterios de inclusión</b>
Edad entre 7 y 17 años, con el inicio de los síntomas antes de los 12
Ánimo alterado, específicamente ira o tristeza presente al menos la mitad del día, la mayor parte de los días, de la suficiente gravedad como para ser notado por las personas del entorno del niño (ej: padres, profesores, pares)
Hiperactivación, definida al menos por 3 de los siguientes síntomas: insomnio, agitación, distraibilidad, pensamientos rápidos o fuga de ideas, presión del habla, intrusismo
En comparación con sus pares, el niño presenta reactividad incrementada marcada frente a estímulos negativos emocionales que se manifiesta verbalmente o mediante alteración del comportamiento. Por ejemplo, puede responder a la frustración con rabietas (inapropiadas para la edad o para el

desencadenante), enfados verbales y/o agresión frente a personas u objetos. Dichas situaciones han ocurrido, de media, al menos 3 veces a la semana durante las últimas 4 semanas
Los síntomas referidos en los criterios anteriores están presentes en la actualidad y lo han estado al menos durante los últimos 12 meses, sin que haya habido un periodo de tiempo libre de síntomas superior a 2 meses
Los síntomas son graves al menos en una localización (ej: agresividad en casa, en el colegio, con pares) y hay al menos síntomas leves (distraibilidad, intrusismo...) en otra
<b>Criterios de exclusión</b>
Presencia de cualquiera de estos síntomas de trastorno bipolar: humor elevado o expansivo, grandiosidad o exceso de autoestima, disminución episódica de la necesidad de sueño
Los síntomas ocurren en distintos periodos de duración superior a 4 días
El individuo cumple criterios de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno generalizado del desarrollo o trastorno por estrés postraumático
El individuo ha cumplido criterios de trastorno por uso de sustancias durante los últimos 3 meses
CI<80
Los síntomas se deben al efecto directo de una droga de abuso o a una enfermedad médica o neurológica

Otro área de controversia es la referente a la aplicabilidad de los criterios de trastorno bipolar no especificado en los menores. Este epígrafe fue incluido en la última guía de la Academia Americana de Psiquiatría Infantil y Adolescente (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, AACAP) sobre diagnóstico y tratamiento del trastorno bipolar, con la sugerencia de utilizar esta categoría para diagnosticar a aquellos niños y adolescentes que presentasen síntomas maníacos en número o duración insuficiente para realizar un diagnóstico de manía o hipomanía (inferior a 4 días) o síntomas crónicos maniformes (*manic-like*) que estuvieran determinando el nivel de funcionamiento basal (McClellan, Kowatch et al. 2007).

Ambas situaciones plantean dificultades en los niños y adolescentes. En lo referente a la duración de los síntomas, algunos investigadores han utilizado los términos ciclación ultrarrápida (5-364 ciclos/año) y ciclación ultradiana (>365 ciclos/año, al menos 4 horas/día) par documentar fluctuación rápida del estado de ánimo, alegando que constituyen episodios diferenciados y característicos del trastorno bipolar en menores (Geller, Tillman et al. 2004). La ciclación ultradiana se corresponde según otros con la labilidad emocional, disregulación afectiva, o ciclación anímica que, aunque frecuente en el trastorno bipolar, no es específica del mismo (Pavuluri, Birmaher et al. 2005). Respecto al número de síntomas necesario, la presencia de síntomas maniacos aislados puede tener lugar en muy diversas patologías en menores, entre otras TDAH, trastornos generalizados del desarrollo y otros trastornos del desarrollo no especificados, trastornos de conducta, trastorno por estrés postraumático, situaciones de abuso sexual y físico, o bien aparecer de forma secundaria al uso de fármacos o al abuso de sustancias (Adams, McClellan et al. 1995; Wozniak, Biederman et al. 1997; Sarampote, Efron et al. 2002; Hazell, Carr et al. 2003; Hellander 2003; Biederman, Mick et al. 2004; Ross 2006). Los síntomas maniacos subumbrales son muy frecuentes además en muestras comunitarias de adolescentes (6%-13%) sin implicar mayor frecuencia de desarrollo posterior de psicopatología (Carlson and Kashani 1988; Lewinsohn, Klein et al. 1995).

La vaguedad de la definición de esta categoría diagnóstica favorece la elevada variabilidad de las situaciones clínicas susceptibles de incluirse bajo el epígrafe de trastorno bipolar no especificado. En el estudio de curso y evolución de niños y adolescentes con trastorno bipolar (Course and Outcome of Bipolar Illness in Youth, COBY), liderado por Boris Birmaher en la Universidad de Pittsburgh, 141 de los 413 pacientes reclutados, el 34,1%, recibían el diagnóstico de trastorno bipolar no especificado (NOS). De ellos, a los 2 años de seguimiento el 25% había pasado a la categoría de trastorno bipolar I o II (Birmaher, Axelson et al. 2006), mientras que a los 4 años de seguimiento este porcentaje era del 38% (Birmaher, Axelson et al. 2009). En el estudio COBY, los requisitos para tener trastorno bipolar NOS eran: presencia de síntomas clínicamente relevantes de trastorno bipolar que no cumpliesen

todos los criterios diagnósticos de trastorno bipolar I o II, pero que al menos incluyesen: euforia y otros 2 síntomas de manía o humor irritable y otros 3 síntomas de manía, duración mínima de 4 horas cada 24 horas durante al menos 4 días consecutivos y disminución del funcionamiento previo. Sin embargo, la mayoría de los niños y adolescentes del estudio incluidos en esta categoría cumplían todos los criterios necesarios en relación al tipo y número de síntomas de manía o hipomanía, no cumpliendo sin embargo el relativo a la duración de al menos 4 (en el caso de la hipomanía) o 7 (en el caso de la manía o episodios mixtos) días. Por otra parte, la evolución en el tiempo de los menores diagnosticados con trastorno bipolar de fenotipo ancho o disregulación severa del afecto y del comportamiento (definición menos restrictiva pero que también puede incluirse bajo el trastorno bipolar NOS al no cumplir los criterios relativos a número de síntomas y duración de los episodios requeridos para el diagnóstico de trastorno bipolar I o II) sería distinta, al no objetivarse en los menores con este diagnóstico incidencia mayor de la de la población general en trastorno bipolar al llegar a la edad adulta (Stringaris, Cohen et al. 2009).

### **1.3.3. Presentación clínica en niños y adolescentes**

En una revisión de la literatura y metanálisis de siete estudios que describían la fenomenología del trastorno bipolar en niños y adolescentes llevada a cabo por Kowatch y colaboradores las tasas medias de irritabilidad (81%) y de ánimo expansivo/ eufórico (70%) no eran significativamente diferentes entre sí. Sin embargo, existía heterogeneidad importante entre los distintos estudios en la presencia de cada uno de estos síntomas. Mientras que la irritabilidad se situaba entre el 22% y el 97,7%, en el caso del ánimo expansivo/ eufórico el rango estaba entre el 14% y el 89,5%. Estos dos eran los únicos síntomas a los cuales hacían referencia todos los estudios, ya que para el resto no todos los trabajos aportaban datos. La grandiosidad estaba presente de media en el 78% de los menores. El síntoma más común era aumento del nivel de energía, que se encontraba de media en el 89% de los individuos, siendo la distraibilidad y la aceleración del habla casi tan comunes

como ella (un 84% y un 82% respectivamente). Los síntomas menos frecuentes eran, por el contrario, la hipersexualidad (38%) y la fuga de ideas (56%) (Kowatch and DelBello 2005).

Este patrón sintomático es consistente con el referido en un trabajo más reciente a partir de la cohorte de 438 niños y adolescentes con trastorno bipolar del estudio COBY (Axelson, Birmaher et al. 2006). En este estudio, los síntomas más frecuentes eran, en orden de frecuencia decreciente: hiperactividad psicomotriz (94,1% en trastorno bipolar I, 87,1% en trastorno bipolar NOS), discurso acelerado (92,7% en trastorno bipolar I, 81,9% en trastorno bipolar NOS), aumento del nivel de energía (91,8% en trastorno bipolar I, 82,8% en trastorno bipolar NOS), ánimo expansivo o eufórico (91,8% en trastorno bipolar I, 81,9% en trastorno bipolar NOS), labilidad del ánimo (89,5% en trastorno bipolar I, 89,7% en trastorno bipolar NOS), distraibilidad (85,0% en trastorno bipolar I, 74,1% en trastorno bipolar NOS), irritabilidad (84,5% en trastorno bipolar I, 80,2% en trastorno bipolar NOS), disminución de la necesidad de sueño (83,2% en trastorno bipolar I, 56,9% en trastorno bipolar NOS), grandiosidad (75,5% en trastorno bipolar I, 62,1% en trastorno bipolar NOS) y pensamiento acelerado (75,5% en trastorno bipolar I, 65,5% en trastorno bipolar NOS), mientras que los menos frecuentes eran el incremento de la actividad dirigida (61,4% en trastorno bipolar I, 56,9% en trastorno bipolar NOS) y la hipersexualidad (48,6% en trastorno bipolar I, 24,1% en trastorno bipolar NOS). Aunque para la mayoría de los síntomas existían diferencias significativas entre el trastorno bipolar I y el trastorno bipolar NOS a favor de una mayor frecuencia en el primero, las cifras eran muy similares en el caso de la hiperactividad, la labilidad emocional y la irritabilidad. La irritabilidad (96%), la hiperactividad (80%) y la aceleración del discurso (72%) también fueron los síntomas más frecuentes en una muestra clínica española que incluía pacientes menores hospitalizados y ambulatorios con trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno bipolar NOS (Soutullo, Chang et al. 2005).

Aunque hay mucha menos investigación en la fenomenología de la depresión en el trastorno bipolar infanto-juvenil, los síntomas depresivos parecen ser habituales en el curso de esta enfermedad. Se ha descrito que los

niños y adolescentes con trastorno bipolar presentan frecuentemente estados mixtos o ciclación rápida (McClellan, Kowatch et al. 2007). Las tasas de episodios mixtos varían entre los diferentes estudios. Mientras que algunos grupos comunican estados mixtos crónicos de años de duración, otros hablan de ciclos frecuentes, en número de varios al día. Esta situación se complica aún más al no haber fronteras claras que permitan diferenciar lo que es un estado mixto de un cambio en polaridad de un episodio o de la labilidad emocional o disforia transitoria que puede tener lugar durante un episodio de manía (Sala, Axelson et al. 2009). No está claro si las ciclaciones diarias del humor representan situaciones de cambio en las que los niños pasan de cumplir todos los criterios de la manía a estar completamente deprimidos o si son manifestaciones de labilidad afectiva dentro de la manía. Sin embargo, la evidencia indica que la mayoría de los menores con trastorno bipolar presentan síntomas depresivos intercalados de alguna manera con síntomas maniacos (Sala, Axelson et al. 2009).

Los niños y adolescentes con trastorno bipolar pueden haber presentado periodos delimitados de depresión que cumplan los criterios diagnósticos de episodio depresivo mayor con anterioridad al inicio de la sintomatología maniaca. De hecho, aproximadamente la tercera parte de los niños y adolescentes que aparecen deprimidos en una primera evaluación desarrollan trastorno bipolar (Strober, Lampert et al. 1993; Rao, Ryan et al. 1995). El porcentaje de transformación parece ser más alto cuanto más precoz es el debut de la depresión. En un estudio de seguimiento de niños con depresión prepuberal, el 33% desarrolló trastorno bipolar I y el 48,6% cualquier trastorno bipolar en la edad adulta, frente a un porcentaje de diagnósticos de cualquier trastorno bipolar del 7,1% en controles (Geller, Zimmerman et al. 2001). Si lo que estudiamos son menores ya diagnosticados como bipolares, algunos trabajos refieren que más del 50% de ellos tenían historia previa de depresión mayor (Axelson, Birmaher et al. 2006).

Es difícil predecir quién evolucionará a tener trastorno bipolar. Entre los predictores de cambio a trastorno bipolar se encuentran la historia previa de psicosis, la historia familiar de trastorno bipolar (fundamentalmente en

familiares de primer grado), la depresión prepuberal, la presencia de retardo psicomotor y la historia de manía o hipomanía farmacógena (Strober and Carlson 1982; Geller, Fox et al. 1994; Geller, Zimmerman et al. 2001; Kochman, Hantouche et al. 2005). En el único estudio hasta la fecha comparando depresión bipolar y unipolar en niños, los episodios depresivos que precedían al diagnóstico de trastorno bipolar eran más graves, con más frecuencia de ideas suicidas, anhedonia y desesperanza, más número de hospitalizaciones y más frecuencia de comorbilidad con otros diagnósticos como trastorno de conducta, trastorno oposicionista desafiante, trastorno obsesivo compulsivo o problemas relacionados con el alcohol (Wozniak, Spencer et al. 2004). Este estudio presenta una limitación importante, ya que todos los pacientes incluidos eran pacientes referidos para estudio de TDAH, lo que puede haber sesgado sus resultados.

Como se ha referido anteriormente, los síntomas psicóticos están presentes en un porcentaje importante de los menores con trastorno bipolar. La presencia de delirios o alucinaciones a edades tempranas debería suscitar una evaluación cuidadosa y un despistaje de un trastorno del ánimo ya que, a pesar de que el trastorno bipolar pediátrico no es un diagnóstico frecuente en la población general, los trastornos psicóticos de inicio precoz representan el 5% de los diagnósticos en patología mental en el adolescente y el 20% de los diagnósticos en unidades psiquiátricas adolescentes (Beratis, Gabriel et al. 1994) y la proporción de niños y adolescentes con síntomas psicóticos que presentan trastorno bipolar es comparable a la de la esquizofrenia de inicio precoz o la de otras causas potenciales de psicosis a estas edades.

De la comparación de los resultados de estudios en muestras infanto-juveniles con los de muestras clínicas de adultos, se desprende que los niños y adolescentes presentan en general más irritabilidad, hiperactividad, clínica depresiva e intentos suicidas que los adultos con trastorno bipolar (McElroy, Strakowski et al. 1997; Jerrell and Shugart 2004).

### **1.3.4. Curso del trastorno bipolar en niños y adolescentes**

Además del estudio de los síntomas, un aspecto importante de la descripción del trastorno bipolar en menores tiene que ver con el curso de la enfermedad.

Existe un consenso para las definiciones del curso longitudinal del trastorno bipolar (Sala, Axelson et al. 2009):

-Recuperación: se define como un periodo de ocho semanas consecutivas sin cumplir ninguno de los criterios diagnósticos para episodio maniaco, hipomaniaco, depresión o estado afectivo mixto.

-Remisión: se define como un periodo de 2 a 7 semanas sin cumplir ninguno de los criterios DSM-IV para episodios afectivos.

-Recaída: se define como 2 semanas consecutivas en las que se cumplen criterios DSM-IV para episodios afectivos con discapacidad clínicamente significativa (puntuación <60 en la Escala de valoración global de niños, la Children's Global Assessment Scale ó C-GAS).

-La cronicidad se define como el fallo en recuperarse de un episodio afectivo durante un periodo de al menos 2 años.

Estudios retrospectivos (Werry, McClellan et al. 1991) y estudios naturalísticos prospectivos de niños y adolescentes con trastorno bipolar (Lewinsohn, Klein et al. 1995; Strober, Schmidt-Lackner et al. 1995; Carlson, Bromet et al. 2000; Carlson, Bromet et al. 2002; Geller, Tillman et al. 2004; Jairam, Srinath et al. 2004) comunican tasas de recuperación entre el 40% y el 100% en 1-2 años. No obstante, de los pacientes que se recuperan aproximadamente el 60%-70% recaen en 10-12 meses (Pavuluri, Birmaher et al. 2005).

Birmaher y colaboradores refieren que el 68% de la cohorte de pacientes del estudio COBY se recuperaron de su primer episodio pasada una media de

78 semanas tras el inicio de éste, no encontrándose diferencias en las tasas de recuperación entre los pacientes con distintos subtipos de trastorno bipolar (trastorno bipolar I, II o NOS) (Birmaher, Axelson et al. 2006). Además, el 56% de los pacientes tuvieron al menos una recurrencia a las 60 semanas de su primer episodio. Las recurrencias fueron más frecuentes en los pacientes con trastorno bipolar I y II; por el contrario, los pacientes con trastorno bipolar NOS tuvieron episodios más prolongados, pero una vez que se recuperaron pasó más tiempo hasta el siguiente episodio. Los menores tuvieron 1,5 recurrencias al año de media, fundamentalmente episodios depresivos. Los pacientes con inicio de la enfermedad en la infancia tenían menos posibilidades de recuperarse, en concreto 1,7 veces menos que los que habían empezado de adolescentes y 1,9 veces menos que los que debutaron durante la edad adulta. Los resultados relativos a los niños y adolescentes con trastorno bipolar I son comparables a los obtenidos por Geller y colaboradores, quienes encontraron que el 70%-100% de estos niños y adolescentes se recuperaban de su primer episodio tras 4 años de seguimiento, aunque de aquellos que se recuperaban aproximadamente el 80% recaían al menos una vez en 2-5 años (Geller, Tillman et al. 2004). En un estudio de seguimiento a un año tras el alta hospitalaria de menores con trastorno bipolar I hospitalizados tras presentar su primer episodios maniaco o mixto, DelBello y colaboradores reportan que el 85% se habían recuperado del episodio. Sin embargo, de ellos, el 52% había tenido al menos una recurrencia una media de 17 semanas después de la recuperación (DelBello, Hanseman et al. 2007).

Se han identificado algunos factores que podrían afectar potencialmente tanto el curso como las consecuencias de la enfermedad en los menores con trastorno bipolar (Sala, Axelson et al. 2009). DelBello y colaboradores recogen que la presencia de comorbilidad con TDAH, ansiedad, estatus socioeconómico bajo y adherencia pobre al tratamiento fármacológico se asociaban con más tiempo hasta la recuperación, mientras que los trastornos por uso de alcohol, la falta de tratamiento psicoterapéutico y el uso de antidepresivos se asociaban con menos tiempo hasta la recaída (DelBello, Hanseman et al. 2007). El grupo de Bárbara Geller encontró que la existencia de puntuaciones bajas en la calidez de la relación con la madre era el factor

con la asociación más fuerte con mal pronóstico y que además predecía recurrencias más rápidas tras la recuperación de un episodio maniaco; además la presencia de psicosis predecía más tiempo de enfermedad que la manía o la hipomanía (Geller, Tillman et al. 2004). Análisis preliminares del estudio COBY muestran que la presencia de episodios mixtos, psicosis, estatus socioeconómico bajo, comorbilidad con TDAH, trastorno de conducta, ansiedad o abuso de sustancias y la presencia de psicopatología familiar se asociaban con más tiempo de seguimiento con síntomas sindrómicos y subsindrómicos (Birmaher and Axelson 2006).

En los menores con trastorno bipolar la presencia de síntomas afectivos durante el seguimiento es muy frecuente. Tras 4 años de seguimiento, los pacientes del estudio COBY habían presentado algún tipo de síntoma durante aproximadamente el 60% del tiempo: el 41,8% del tiempo habían estado con síntomas subsindrómicos y el 16,16% habían sufrido algún episodio DSM-IV, pasando más tiempo en situación de depresión o con clínica mixta que con manía o hipomanía. Definiendo cronicidad como presentar un estado sindrómico o subsindrómico durante al menos el 75% del tiempo de seguimiento, casi el 40% de los participantes experimentaron síntomas afectivos crónicos, siendo los más frecuentes los mixtos, seguidos de los depresivos y por último los maníacos/hipomaniacos (Birmaher, Axelson et al. 2009). El grupo de Geller, tras 4 años de seguimiento de menores con trastorno bipolar I, también encontró elevada duración media de los primeros episodios maníacos, de  $79,2 \pm 66,7$  semanas consecutivas. Del total de tiempo de seguimiento, los niños y adolescentes cumplieron criterios de situación sindrómica de trastorno bipolar durante el  $67,1\% \pm 28,5\%$  del tiempo, del cual el  $56,9\% \pm 28,8\%$  fue con manía o hipomanía y el  $47,1\% \pm 30,4\%$  con depresión o distimia (Geller, Tillman et al. 2004). En el estudio de DelBello y colaboradores (DelBello, Hanseman et al. 2007), en el año posterior a la hospitalización los adolescentes con trastorno bipolar cumplieron todos los criterios de algún episodio durante el 38% del tiempo (principalmente episodios mixtos), presentando clínica subsindrómica el 46% del tiempo y estando libres de síntomas durante el 16% restante.

En estos pacientes los cambios de polaridad también son habituales. Birmaher y colaboradores comunican que durante los 4 primeros años de seguimiento los niños y adolescentes bipolares experimentaron una media de  $36,2 \pm 46,9$  cambios de polaridad. Del total de la muestra, solo el 31,2% tuvo un cambio de polaridad o menos al año, mientras que el 51,1% cambió de polaridad al menos 5 veces al año, el 38,7% al menos 10 veces al año y el 23,7% al menos 20 veces al año. Tener 10 o más cambios de polaridad al año fue más frecuente en los pacientes con trastorno bipolar NOS que en los otros grupos (Birmaher, Axelson et al. 2009). Estos resultados están en concordancia con los publicados por Geller (Geller, Tillman et al. 2004). En un estudio anterior, también con pacientes bipolares pediátricos, el 55,9% de los adolescentes y el 46,4% de los niños presentaban ciclación rápida (Findling, Gracious et al. 2001).

Existen diferencias en el curso del trastorno bipolar en función del nivel de desarrollo (Findling, Gracious et al. 2001; Post, Denicoff et al. 2003; Biederman, Faraone et al. 2004; Geller, Tillman et al. 2004; Schneck, Miklowitz et al. 2004; Pavuluri, Birmaher et al. 2005). En comparación con los adultos, los niños y adolescentes con trastorno bipolar I pasan más tiempo con síntomas y tienen más episodios mixtos, más ciclaciones y más episodios subsindrómicos que los adultos con trastorno bipolar I. Además, los menores con trastorno bipolar I tienen de media más cambios de polaridad al año que los adultos, siendo más frecuente que tengan más de cinco, más de diez y más de veinte cambios de polaridad anuales que los adultos (Birmaher, Axelson et al. 2006). Estos datos apoyan por una parte la continuidad del trastorno bipolar I desde la infancia hasta la edad adulta, y por otra la necesidad de reconocer una enfermedad con curso y síntomas cambiantes en función del momento evolutivo.

### **1.3.5. Comorbilidad del trastorno bipolar en niños y adolescentes**

El perfil de comorbilidad en las personas con trastorno bipolar es distinto en función no solo de la edad sino del momento en el que tuvo lugar el inicio de la enfermedad. La comorbilidad, muy frecuente en cualquier edad, lo es más en

aquellos casos en los que el trastorno bipolar se inicia a edades más tempranas. Las tasas de comorbilidad varían además de según la edad de los niños, de acuerdo a las muestras estudiadas y los métodos utilizados para diagnosticar los trastornos comórbidos (Pavuluri, Birmaher et al. 2005).

La comorbilidad con TDAH en menores bipolares es una de las más altas. Según la población estudiada, ésta puede variar entre el 11% y el 98% (Kowatch, Youngstrom et al. 2005), con la mayoría de los estudios de EEUU presentando tasas mayores del 70% (Wozniak, Biederman et al. 1995; Findling, Gracious et al. 2001; Bhangoo, Lowe et al. 2003; Geller, Tillman et al. 2004). La prevalencia de los trastornos de conducta está entre el 20% y el 60% y la de los trastornos de ansiedad entre el 30% y el 70% (Pavuluri, Birmaher et al. 2005; Masi, Perugi et al. 2006). En un grado algo menor, otros trastornos psiquiátricos como los trastornos de conducta alimentaria, el trastorno obsesivo compulsivo y enfermedades médicas pueden acompañar al trastorno bipolar (Pavuluri, Birmaher et al. 2005; Masi, Perugi et al. 2006). El trastorno bipolar pediátrico puede ser comórbido con trastornos del espectro autista; un trabajo informa de tasas de comorbilidad que pueden llegar al 11% (Wozniak, Biederman et al. 1997). La presencia de comorbilidad afecta la respuesta al tratamiento y el pronóstico, indicando la necesidad de identificar y tratar dichas enfermedades.

Si se analizan las diferencias en función de la edad, los niños con trastorno bipolar tienden a tener tasas de TDAH algo mayores que los adolescentes, mientras que éstos últimos tienen tasas más altas de abuso de sustancias (Lewinsohn, Klein et al. 1995; Lewinsohn, Klein et al. 2000; Findling, Gracious et al. 2001). En pacientes adultos con trastorno bipolar se ha observado una prevalencia del TDAH que varía entre el 5,9 y 16,3% (Winokur, Coryell et al. 1993; Nierenberg, Miyahara et al. 2005; Tamam, Karakus et al. 2008), mucho menor que la comunicada en menores, a pesar de que la comorbilidad es mayor en aquellos adultos que tienen trastorno bipolar que en los que presentan otros diagnósticos, incluyendo los trastornos del estado de ánimo (McIntyre, Kennedy et al. 2010).

Respecto a las diferencias en las tasas de abuso de sustancias, por una parte, desde la adolescencia las tasas de abuso de sustancias y de trastorno de conducta aumentan de manera progresiva tanto en la población general como en los pacientes bipolares (McElroy, Altshuler et al. 2001). Por otra, se ha publicado que el riesgo de abuso de sustancias es 8,8 veces mayor en aquellos pacientes con inicio de la enfermedad en la adolescencia que en los que debutan con la enfermedad a edades más tempranas (Wilens, Biederman et al. 2004). Estos hallazgos enfatizan la importancia del tratamiento de los menores con trastorno bipolar antes de la edad de inicio de consumo de sustancias que tienen el potencial de complicar el manejo de sus trastornos del ánimo y que empeoran el pronóstico a largo plazo (Post, Denicoff et al. 2003).

Igual que en la edad adulta, el trastorno bipolar pediátrico se asocia de manera específica con trastornos de ansiedad (McElroy, Altshuler et al. 2001; Birmaher, Kennah et al. 2002; Grant, Stinson et al. 2005). La elevada comorbilidad con los trastornos de ansiedad y el abuso de sustancias ha llevado a especular con la posibilidad de que estos trastornos puedan estar relacionados etiopatofisiológicamente unos con otros (Chen and Dilsaver 1995), ya que ambos están relacionados con tasas familiares elevadas de trastornos del ánimo y pueden responder a medicaciones estabilizantes del ánimo o antidepresivas (Hudson and Pope 1990). El diagnóstico de un trastorno de ansiedad o de trastorno por abuso de sustancias en un niño o adolescente justifica, según este razonamiento, un adecuado descarte de trastornos del estado de ánimo, entre ellos trastorno bipolar.

Además de las diferencias debidas a la edad, el subtipo de trastorno bipolar también afecta en menores al perfil de trastornos psiquiátricos comórbidos. Dickstein y colaboradores estudiaron de manera comparativa a niños y adolescentes con trastorno bipolar, 31 de ellos con el llamado *fenotipo estrecho*, es decir, con los criterios estrictos de duración y síntomas del trastorno bipolar I pero sin irritabilidad como síntoma cardinal y 32 con el *fenotipo ancho* o disregulación grave del afecto y el comportamiento (Dickstein, Rich et al. 2005). Al comparar los porcentajes de comorbilidad, existían diferencias significativas en la presencia de varios de ellos. Por una parte, el

TDAH (67,7% frente a 93,8%) y el trastorno oposicionista desafiante (38,7% frente a 84,4%) eran más frecuentes en los pacientes con trastorno bipolar de *fenotipo ancho*. Por otra, en los pacientes con una presentación clásica los trastornos de ansiedad eran más frecuentes (77,4% frente a 46,9%), existiendo también un mayor número de trastornos de ansiedad por persona ( $2,7 \pm 1,3$  frente a  $1,6 \pm 0,8$ ).

#### **1.4. DIFICULTADES DIAGNÓSTICAS DEL TRASTORNO BIPOLAR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES**

Uno de los principales problemas que plantea el trastorno bipolar es el de la dificultad diagnóstica, que lleva a que, con relativa frecuencia, se diagnostique inicialmente de forma incorrecta como depresión unipolar, trastorno de personalidad límite, esquizofrenia, ansiedad, trastorno de conducta o trastorno por uso de sustancias entre otros (Young 2009). De hecho, en los casos que se diagnostican como trastorno bipolar se ha documentado retraso diagnóstico de hasta  $9,8 \pm 7,5$  años en muestras de adultos (Ghaemi, Sachs et al. 1999). Cuando el diagnóstico correcto se retrasa, la evolución de la enfermedad empeora y las consecuencias adversas de la misma, entre ellas el riesgo de viraje, la disminución en la calidad de vida y el riesgo de suicidio se incrementan (Young 2009).

Secundariamente al diagnóstico erróneo, la utilización de regímenes de tratamiento poco adecuados para esta enfermedad puede influir también en el empeoramiento de su curso clínico. Por una parte, si no se implementa tratamiento con estabilizantes del estado de ánimo, el riesgo de ciclación y de recaída persiste pese al cumplimiento terapéutico. Por otra, la utilización de algunos psicofármacos puede acarrear consecuencias adversas sobre el curso de la enfermedad. Entre los ejemplos más significativos se encuentran la utilización de medicaciones antidepresivas sin tratamiento eutimizante concomitante, que puede incrementar las posibilidades de ciclación rápida o desencadenar desestabilización anímica de difícil control posterior (Baumer, Howe et al. 2006) y el tratamiento a largo plazo con antipsicóticos, que puede

dar lugar a efectos adversos a nivel orgánico, tanto sobre el sistema nervioso central como a nivel metabólico, que empeoran igualmente el pronóstico (Correll and Carlson 2006; Newcomer 2006).

Aunque el infradiagnóstico o el diagnóstico erróneo puede tener lugar a todas las edades, adquiere especial importancia en el trastorno bipolar de inicio temprano por las implicaciones a nivel biológico o de funcionamiento familiar, escolar o social de la aparición de un proceso patológico en un momento clave del desarrollo como la infancia o la adolescencia. En el caso de los niños y adolescentes, existe evidencia previa de falta de reconocimiento del trastorno bipolar (Gammon, John et al. 1983; Weller, Weller et al. 1986; Isaac 1992; Dilsaver and Akiskal 2005).

Varias razones podrían justificar el infradiagnóstico de este trastorno a edades tempranas. Por una parte, la falta de reconocimiento derivada de considerarla una enfermedad rara, por lo que pocas veces entraría dentro del diagnóstico diferencial en los menores. Por otra, el sesgo clínico derivado del miedo a la estigmatización con una etiqueta diagnóstica que implica la presencia de una enfermedad crónica, lo que llevaría a la utilización preferente de diagnósticos como trastorno del estado de ánimo no especificado, depresión y alteraciones de la personalidad en detrimento del trastorno bipolar (Soutullo, Chang et al. 2005; Ghaemi and Martin 2007). En adolescentes mayores, la presencia tanto de delirios no congruentes con el estado de ánimo como de trastorno del pensamiento puede llevar a diagnosticar erróneamente el trastorno bipolar como esquizofrenia en hasta el 50% de los casos (Carlson 1990; Werry, McClellan et al. 1991). Varios grupos defienden también que las presentaciones clínicas más inespecíficas de los casos de inicio antes de la pubertad, con más presencia de irritabilidad, tendencia a la cronicidad, ciclación rápida y comorbilidad, complican igualmente su diagnóstico adecuado (Masi, Perugi et al. 2004; Masi, Perugi et al. 2006).

Sin embargo, el infradiagnóstico no parece el único problema relacionado con las dificultades diagnósticas de estos pacientes. De hecho, en los últimos años empiezan a aparecer estudios que apuntan a la inversión del fenómeno y

a la mayor familiaridad de los clínicos con esta entidad y con su diagnóstico. En un estudio relativamente reciente de adolescentes hospitalizados, casi la mitad de los casos diagnosticados inicialmente como trastorno bipolar por los psiquiatras clínicos a cargo fueron diagnosticados como depresión o trastorno de conducta cuando se utilizaron entrevistas estructuradas y consenso diagnóstico (Pogge, Wayland-Smith et al. 2001). Los pacientes en los que el criterio clínico de trastorno bipolar no fue refrendado por el protocolo de investigación tenían niveles mayores de depresión y menor gravedad de la euforia y de la excitación que aquellos en los que hubo acuerdo diagnóstico. No hubo diferencias ni en el nivel de irritabilidad ni en la gravedad de la alteración en el funcionamiento en ambos grupos.

Los cambios en diagnósticos clínicos durante la evolución son también frecuentes entre individuos jóvenes que han recibido tratamiento para trastorno bipolar (Chen, Swann et al. 1998; Kessing 2005). Recientemente, un estudio analizó los cambios en diagnósticos en pacientes menores de 17 años en una base de datos de aseguradoras privadas en los EEUU. Durante el tiempo de estudio, el 28,8% de los menores recibió el diagnóstico de trastorno bipolar solo en una ocasión, cambiando de diagnóstico con posterioridad. De estos pacientes, además, aproximadamente un tercio no recibió apenas medicación, lo que lleva a los autores a concluir que el diagnóstico se pudo realizar en estos pacientes en base a situaciones clínicas transitorias (Olfson, Crystal et al. 2009). Estos datos contrastan con los de nuestra cohorte de pacientes con primeros episodios psicóticos, en los que se utilizaron criterios diagnósticos estrictos de trastorno bipolar I, cuya estabilidad diagnóstica era alta un año después (Fraguas, de Castro et al. 2008; Catro-Fornieles, Baeza et al. under review)

En 2007, Blader y Carlson publicaron un trabajo en el que pusieron de manifiesto la existencia de un incremento muy llamativo del número de diagnósticos de trastorno bipolar tras hospitalizaciones psiquiátricas en niños y adolescentes (Blader and Carlson 2007). En él, estos autores utilizaron datos de la Encuesta Nacional de Altas Hospitalarias (National Hospital Discharge Survey), uno de los componentes de la Encuesta Nacional de Cuidados de

Salud (National Health Care Survey) que el gobierno de los EEUU lleva a cabo anualmente y que proporciona datos representativos de la práctica clínica de este país en el ámbito hospitalario. Durante el periodo de tiempo comprendido entre 1996 y 2004, las tasas de altas hospitalarias de niños y adolescentes cuyo diagnóstico principal era el trastorno bipolar aumentaron de forma estadísticamente significativa. En el caso de los niños entre 5 y 13 años, el número se incrementó en 5,6 veces, mientras que en el de los adolescentes entre 14 y 18 lo hizo en 4 veces. En relación con el total de altas hospitalarias psiquiátricas, los niños con diagnóstico de trastorno bipolar pasaron del 10% al 34,1% y los adolescentes del 10,24% al 25,86% en el periodo estudiado.

### **1.5. NEUROIMAGEN DEL TRASTORNO BIPOLAR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES**

Más de un 70% de los trastornos mentales tienen su inicio, aunque no diagnóstico, en la infancia y adolescencia y por lo tanto muestran sus primeros síntomas durante el desarrollo del sistema nervioso central (Paus, Keshavan et al. 2008). Uno de los retos actuales de la psiquiatría es conocer cómo afectan el desarrollo y la maduración cerebrales a la etiopatología de las enfermedades mentales. Puesto que la exploración directa de cerebros humanos en desarrollo no es posible, la mayoría de los conocimientos en este área vienen dados por métodos indirectos. Algunos de los métodos de estudio utilizados incluyen análisis postmortem de cerebros de niños y adolescentes y medidas de metabolismo regional cerebral mediante tomografía de emisión de positrones (PET) (Chugani, Phelps et al. 1987; Huttenlocher and de Courten 1987). También se han llevado a cabo estudios en primates no humanos, que han utilizado, entre otros, métodos radiológicos marcados con trazadores, autopsias cerebrales con marcadores neuronales en diferentes momentos del desarrollo e incluso análisis de mediadores moleculares (Marsh, Gerber et al. 2008). Los métodos descritos, no obstante, presentan importantes limitaciones. Por una parte, los estudios con animales, aunque proporcionan una aproximación, no permiten captar las sutilezas y especificidades del desarrollo cerebral humano. Por otra, los estudios postmortem, por su misma naturaleza,

y los estudios con PET debido a los problemas éticos y prácticos de exponer a radiación a niños de forma repetida, se han llevado a cabo en muestras pequeñas y de forma transversal, aunque sus resultados se hayan extrapolado para describir procesos longitudinales.

El verdadero avance del estudio detallado de la maduración del cerebro humano ha ido parejo al desarrollo en los métodos de neuroimagen que ha tenido lugar en las últimas dos décadas. La utilización de técnicas no invasivas como la resonancia magnética nuclear (RMN) ha posibilitado la realización de estudios longitudinales, con medidas repetidas en el tiempo, que permiten delinear las trayectorias de maduración normal y, por tanto, servir de guía a partir de la cual identificar los patrones desviados de neurodesarrollo presentes en los niños con trastornos neuropsiquiátricos (Marsh, Gerber et al. 2008).

### **1.5.1. Neuroimagen del desarrollo cerebral**

El sistema nervioso central empieza a desarrollarse durante el periodo prenatal, desde las 2-3 primeras semanas de vida intrauterina. Los principales hitos del neurodesarrollo incluyen el nacimiento y muerte neuronal, la migración neuronal, la génesis y poda de los axones, la génesis y arborización de las dendritas, la formación y eliminación de sinapsis interneuronas, el desarrollo de interacciones metabólicas y moleculares entre las neuronas y la glía y la mielinización de los axones. Todos estos son procesos dinámicos que siguen un patrón temporal particular en cada una de las regiones cerebrales (Marsh, Gerber et al. 2008).

En la semana 28 de gestación el número de neuronas es máximo, con niveles un 40% mayores que en el adulto. En este momento comienza también el crecimiento y la arborización de las dendritas, aumentando proporcionalmente la tasa de sinaptogénesis. En la adolescencia, a pesar de mantenerse una alta tasa de formación de sinapsis, la tasa de eliminación o poda de las mismas es aún mayor, por lo que el resultado final es de disminución del número neto de sinapsis. La mielinización comienza

aproximadamente 1 ó 2 meses antes del nacimiento, progresando desde entonces en sentido anteroposterior, siguiendo la maduración de los circuitos funcionales, madurando antes los circuitos sensoriales, seguidos por los motores y finalmente por las áreas asociativas (Rakic, Bourgeois et al. 1986; Mrzljak, Uylings et al. 1990; Huttenlocher and Dabholkar 1997).

Dichos procesos pueden inferirse a partir de los cambios que tienen lugar en las imágenes de RMN tomadas a lo largo del desarrollo. Estudios transversales revelan que, cuando se controla por el aumento de volumen cerebral total debido a la edad, el volumen de la sustancia gris cortical y subcortical disminuye desde la infancia hasta la edad adulta, mientras que se incrementa simultáneamente el volumen de sustancia blanca (Jernigan, Trauner et al. 1991; Pfefferbaum, Mathalon et al. 1994). Aunque ninguno de estos procesos puede verse directamente en las imágenes de RMN, la mielinización durante la adolescencia puede contribuir al aumento de volumen de sustancia blanca, mientras que el prominente adelgazamiento cortical frontal y parietal, y por tanto la pérdida de volumen de sustancia gris que tiene lugar de forma paralela, probablemente pueda atribuirse a la poda sináptica (Huttenlocher and de Courten 1987; Huttenlocher and Dabholkar 1997; Sowell, Thompson et al. 2004).

Análisis de los cambios longitudinales en distintas regiones cerebrales llevados a cabo por el grupo de investigadores de Psiquiatría Infantil del NIMH documentaron un aumento lineal en el volumen de sustancia blanca hasta los 20 años en todas las regiones cerebrales, mientras que el volumen de sustancia gris experimentó un crecimiento en U invertida, aumentando antes de la adolescencia, con un pico a los 12 años en el córtex frontal y parietal y a los 16 en el temporal, y decreciendo posteriormente en todas las regiones (Giedd, Blumenthal et al. 1999). Cuando se compararon las diferencias de maduración por géneros, se vio que en las niñas el pico de sustancia gris se alcanzaba 1 ó 2 años antes que en los niños. No obstante, a pesar de la precocidad de las niñas, el patrón de desarrollo de las distintas áreas cerebrales seguía trayectorias paralelas en ambos sexos. Más recientemente, el mismo grupo llevó a cabo un análisis morfológico más fino para cuantificar el desarrollo

cortical midiendo densidad de sustancia gris en cada punto de la superficie de los distintos lóbulos cerebrales, construyendo posteriormente un mapa con las imágenes de resonancia de 13 niños tomadas cada 2 años durante un periodo de 10 años (Gogtay, Giedd et al. 2004). Análisis dinámicos de dichos cambios muestran que el grosor cortical tiende a disminuir con la edad en sentido postero-anterior, ocurriendo primero en áreas sensorimotoras y extendiéndose posteriormente y de forma progresiva hacia el córtex parietal dorsal, temporal superior y prefrontal dorsolateral a lo largo de la infancia tardía y la adolescencia. Si se interpreta el adelgazamiento cortical como resultado de la poda sináptica, una posible explicación de estos hallazgos es que las áreas sensorimotoras maduran antes, mientras que aquellas que sirven a procesos de más alto nivel, fundamentalmente áreas asociativas, lo hacen más tarde. Se ha hipotetizado que la alteración patológica del proceso de poda neuronal puede contribuir a la génesis de al menos algunos trastornos psiquiátricos, aunque se trata de una hipótesis pendiente de confirmación (Levitt 2003).

De lo anterior se deduce que la adolescencia es uno de los momentos más críticos del desarrollo cerebral, ya que es cuando tiene lugar de forma prioritaria la remodelación de las conexiones neuronales, lo que conlleva una mayor eficiencia en los procesos cognitivos especialmente a nivel prefrontal (Chudasama and Robbins 2006; Marsh, Zhu et al. 2006). Este cambio madurativo está en consonancia con la necesidad de consecución de una adecuada funcionalidad y una adaptación a las mayores demandas vitales a las que se ve expuesto el adolescente a nivel académico y social. Estas altas demandas del entorno a su vez impactan en el neurodesarrollo del individuo (Marsh, Gerber et al. 2008; Shaw, Kabani et al. 2008). Es en este momento tan importante a nivel del desarrollo cuando la psicosis de inicio temprano puede hacer aparición, interrumpiéndose el sistema de retroalimentación puesto que el paciente afecto de psicosis no es capaz generalmente de seguir desarrollando su actividad normalizada hasta que los síntomas están compensados. Una intervención rápida y eficaz puede impactar decisivamente en el pronóstico y la evolución de la enfermedad, lo que a su vez puede traducirse en importantes consecuencias en la funcionalidad de los pacientes y en el gasto para las familias y la sociedad.

### **1.5.2. Neuroimagen del trastorno bipolar y otras psicosis de inicio temprano**

El estudio cerebral mediante neuroimagen de adolescentes durante el primer episodio psicótico es de gran interés, puesto que estudiar la patofisiología de la psicosis a esta edad implica menor número de factores de confusión como son, entre otros, el uso de tóxicos, la duración de la enfermedad, los años de educación y los efectos del tratamiento.

Las técnicas de imagen han demostrado de forma clara que el cerebro de los niños y adolescentes que presentan patologías como la esquizofrenia o el trastorno bipolar tiene diferencias estructurales y funcionales con el cerebro de personas sanas de la misma edad (Arango, Moreno et al. 2008). Cabe destacar que la mayor parte de los estudios de los que disponemos de resultados se han realizado en pacientes con esquizofrenia de inicio temprano, siendo muy pocos aquellos que estudian trastorno bipolar u otras psicosis de inicio pediátrico (Arango, Moreno et al. 2008; Gogtay and Rapoport 2008). Además, hasta la fecha, la mayoría de ellos son estudios transversales, que no permiten inferir las diferencias en los patrones evolutivos de los cambios cerebrales en los distintos subgrupos de pacientes psicóticos ni en relación con controles sanos. Por ello, nuestro grupo lleva unos años realizando un ambicioso estudio longitudinal en el que comparamos mediante estas técnicas iconográficas niños y adolescentes que presentan síntomas psicóticos antes de los dieciocho años de edad con controles sanos (Castro-Fornieles, Parellada et al. 2007).

#### *1.5.2.1. Estudios transversales*

La tabla 5 recoge los resultados de los principales estudios de neuroimagen transversales llevados a cabo en pacientes con distintas psicosis de inicio temprano. Los resultados más consistentes y comparables entre los distintos trabajos son los relativos a diferencias de volumen en sustancia gris entre pacientes con cada uno de los distintos diagnósticos y controles sanos.

En el caso de la esquizofrenia, la evidencia disponible sugiere que el patrón de cambios en la neuroimagen es algo distinto si el inicio tiene lugar durante la infancia o durante la adolescencia. En la esquizofrenia de inicio infantil se han encontrado volúmenes menores de sustancia gris en el lóbulo frontal, fundamentalmente en el córtex prefrontal (Thompson, Vidal et al. 2001; Sporn, Greenstein et al. 2003; Vidal, Rapoport et al. 2006), y en el córtex parietal (Thompson, Vidal et al. 2001; Sporn, Greenstein et al. 2003; Vidal, Rapoport et al. 2006) y motor (Thompson, Vidal et al. 2001). En los casos de esquizofrenia de inicio en la adolescencia, las diferencias más consistentes frente a controles son las relativas a menor volumen en el lóbulo frontal, fundamentalmente en el córtex prefrontal (James, Javaloyes et al. 2002; James, James et al. 2004; Moreno, Burdalo et al. 2005; Douaud, Smith et al. 2007). Los escasos estudios en pacientes con trastorno psicótico no especificado presentan cambios similares a los encontrados en esquizofrenia de inicio en la infancia, con menores volúmenes de sustancia gris en la corteza frontal y parietal (Vidal, Rapoport et al. 2006).

En niños y adolescentes con trastorno bipolar se han encontrado alteraciones estructurales en áreas corticales y subcorticales. Se han documentado menores volúmenes en la amígdala (Pfeifer, Welge et al. 2008) y en la corteza cingular anterior y posterior (Wilke, Kowatch et al. 2004; Kaur, Sassi et al. 2005) respecto a controles. Varios estudios han implicado al lóbulo frontal en menores bipolares. Los hallazgos relativos a la corteza orbitofrontal son discordantes. Mientras algunos estudios revelan un menor volumen de corteza orbitofrontal (Wilke, Kowatch et al. 2004; Najt, Nicoletti et al. 2007), aunque en uno de ellos este hallazgo solamente está presente en varones y no en mujeres (Najt, Nicoletti et al. 2007), en otro no se evidencian diferencias respecto a controles (Dickstein, Milham et al. 2005). Los resultados son más consistentes para la corteza prefrontal, habiéndose encontrado menor volumen de sustancia gris en la corteza prefrontal dorsolateral (Dickstein, Milham et al. 2005) y ventral (Blumberg, Krystal et al. 2006). El córtex temporal medial es otra de las regiones en las que varios estudios han documentado diferencias con controles, a favor de disminución del volumen en pacientes con trastorno bipolar pediátrico (Blumberg, Kaufman et al. 2003; DeBello, Zimmerman et al.

2004; Wilke, Kowatch et al. 2004; Dickstein, Milham et al. 2005; Frazier, Breeze et al. 2005).

**Tabla 5. Diferencias regionales de sustancia gris entre niños y adolescentes con psicosis y controles sanos en estudios transversales utilizando técnicas de medición basadas en voxel o en regiones de interés**

DIAGNÓSTICO	HALLAZGOS
<b>Esquizofrenia de inicio en la infancia</b>	<p>-Menor volumen de sustancia gris en cortex prefrontal medial y dorsolateral (Thompson, Vidal et al. 2001; Sporn, Greenstein et al. 2003; Vidal, Rapoport et al. 2006)</p> <p>-Menor volumen de sustancia gris en córtex parietal (Thompson, Vidal et al. 2001; Sporn, Greenstein et al. 2003; Vidal, Rapoport et al. 2006)</p> <p>-Menor volumen de sustancia gris en córtex motor (Thompson, Vidal et al. 2001)</p>
<b>Esquizofrenia de inicio en la adolescencia</b>	<p>-Menor volumen de sustancia gris en cortex prefrontal (James, Javaloyes et al. 2002; James, James et al. 2004; Moreno, Burdalo et al. 2005; Douaud, Smith et al. 2007)</p> <p>-Menor volumen de sustancia gris en giro frontal medio izquierdo y en giro frontal medial izquierdo (Janssen, Reig et al. 2008)</p> <p>-Menor volumen de sustancia gris total y menor volumen de sustancia gris en lóbulo frontal bilateral y parietal derecho (Reig, Parellada et al. 2010)</p>
<b>Trastorno bipolar de inicio temprano</b>	<p>-Menor volumen de sustancia gris en cortex orbitofrontal (Wilke, Kowatch et al. 2004; Najt, Nicoletti et al. 2007)</p> <p>-Menor volumen de sustancia gris en cortex prefrontal dorsolateral (Dickstein, Milham et al. 2005)</p> <p>-Menor volumen en el giro cingulado (Wilke, Kowatch et al. 2004; Kaur, Sassi et al. 2005)</p> <p>-Menor volumen en el giro frontal medial izquierdo (Janssen, Reig et al. 2008)</p> <p>-Menor volumen de sustancia gris en cortex temporal medial (Blumberg, Kaufman et al. 2003; DelBello, Zimmerman et al. 2004; Wilke, Kowatch et al. 2004; Dickstein, Milham et al. 2005; Frazier, Breeze et al. 2005)</p> <p>-No se hallaron diferencias en volumen de sustancia gris respecto a controles (Reig, Parellada et al. 2010)</p>

<p><b>Psicosis no especificada de inicio temprano</b></p>	<p>-Menor volumen de sustancia gris en córtex frontal medial y en córtex parietal medial, aunque menos marcado que en pacientes diagnosticados de esquizofrenia de inicio en la infancia (Vidal, Rapoport et al. 2006)</p> <p>-Menor volumen de sustancia gris en insula bilateral y giro occipital medio derecho (Janssen, Reig et al. 2008)</p> <p>-Menor volumen de sustancia gris total y menor volumen de sustancia gris en lóbulo frontal bilateral y parietal bilateral (Reig, Parellada et al. 2010)</p>
---	--

### 1.5.2.2. Estudios longitudinales

A pesar de que incluso éstos son aún bastante escasos, la mayoría de los estudios de seguimiento con técnicas de neuroimagen en niños y adolescentes con psicosis de inicio temprano se han realizado en pacientes con esquizofrenia. Como en el caso de los estudios transversales, los estudios longitudinales de neuroimagen de pacientes con esquizofrenia de inicio en la infancia proceden casi exclusivamente del grupo del NIMH liderado por la Dra. Rapoport. Estos pacientes parecen presentar inicialmente mayor disminución de volumen de sustancia gris frontal, parietal y temporal que los controles sanos (Rapoport, Giedd et al. 1999). Estudios posteriores del mismo grupo han proporcionado evidencia de disminución progresiva de sustancia gris durante la adolescencia fundamentalmente a nivel fronto-temporal (Thompson, Vidal et al. 2001; Gogtay, Sporn et al. 2003; Sporn, Greenstein et al. 2003). La trayectoria longitudinal sugiere que la tasa de pérdida de volumen de sustancia gris alcanza una fase de meseta al llegar a la edad adulta, igualándose el grosor cortical en la región parietal entre pacientes y controles, pero persistiendo las diferencias en las zonas anteriores (frontal y temporal) (Greenstein, Lerch et al. 2006). Los autores especulan con la posibilidad de que los pacientes con esquizofrenia de inicio en la edad adulta hayan pasado por el mismo proceso de desarrollo cerebral anómalo previamente al inicio de la enfermedad y que los pacientes con esquizofrenia de inicio en la infancia presenten una exageración del patrón de pérdida postero-anterior que aparece normalmente durante el desarrollo en niños y adolescentes sin enfermedad (Greenstein, Lerch et al. 2006).

En la esquizofrenia de inicio en la adolescencia el número de estudios longitudinales es considerablemente menor. Hay estudios realizados con primeros episodios de esquizofrenia que incluyen adolescentes y adultos, pero no especifican datos por separado para pacientes menores (Lieberman, Chakos et al. 2001; Cahn, Hulshoff Pol et al. 2002; Price, Cercignani et al. 2006; Whitford, Grieve et al. 2006). Un estudio realizado por James y colaboradores incluyendo adolescentes con primeros episodios de esquizofrenia, encontró que las diferencias frente a controles en el momento basal, eran fundamentalmente un menor volumen de la corteza prefrontal y del tálamo y mayor tamaño del cuarto ventrículo que no progresaban durante los 2-3 primeros años de seguimiento (James, James et al. 2004).

Los cambios longitudinales en los pacientes con trastornos psicóticos no especificados son más inespecíficos, probablemente por lo heterogéneo de esta categoría diagnóstica. En un estudio que comparaba a pacientes con psicosis no especificada de inicio temprano, pacientes con esquizofrenia de inicio en la infancia y controles sanos pareados por variables sociodemográficas, la disminución de volumen de sustancia gris fue mayor en los pacientes con esquizofrenia, no existiendo diferencias entre pacientes con psicosis no especificadas y controles (Gogtay, Sporn et al. 2004). No obstante, otros 2 estudios no encontraron diferencias estadísticamente significativas en las trayectorias longitudinales de ambos grupos de pacientes, mostrando disminución de volumen en la sustancia gris frontal (Thompson, Vidal et al. 2001) y en la corteza cingulada frente a controles (Thompson, Vidal et al. 2001; Vidal, Rapoport et al. 2006).

En el caso del trastorno bipolar, la escasa evidencia disponible apunta a que los cambios tempranos en el desarrollo cortical son comparables en niños y adolescentes con trastorno bipolar y en aquellos con psicosis atípicas y disregulación afectiva que no cumplen todos los criterios diagnósticos de trastorno bipolar (Gogtay, Ordonez et al. 2007). De hecho, en un seguimiento a 2-10 años de un grupo de pacientes con psicosis atípicas, el 40% fueron diagnosticados finalmente de trastorno bipolar I (Kumra, Jacobsen et al. 1998;

Gogtay, Ordonez et al. 2007). Cuando se compararon mediante neuroimagen las trayectorias evolutivas cerebrales antes y después del diagnóstico de trastorno bipolar en nueve niños con trastorno bipolar I, ocho con psicosis atípicas y un grupo de controles sanos, ambos grupos de pacientes mostraron un patrón de incremento de volumen de sustancia gris en la corteza temporal izquierda y una reducción bilateral de la misma en la corteza cingulada, un patrón diferente al que se encuentra de forma consistente en los estudios con esquizofrenia (Gogtay, Ordonez et al. 2007). En el único estudio longitudinal publicado hasta la fecha que analiza diferencias en los volúmenes cerebrales entre adolescentes con trastorno bipolar I y controles sanos seguidos durante dos años (Kalmar, Wang et al. 2009), las disminuciones de volumen fueron mayores en el grupo de trastorno bipolar que en los controles en una región que comprende la corteza prefrontal ventral y rostral y que se extiende hasta la corteza cingulada anterior rostral. En este estudio, no obstante, no se incluyó un grupo comparativo con esquizofrenia o con otros trastornos psicóticos, por lo que no es posible derivar de él ninguna conclusión respecto a la especificidad diagnóstica de los hallazgos reportados. La tabla 6 recoge los resultados más consistentes, los relativos a diferencias de volumen en sustancia gris entre pacientes con cada uno de los distintos diagnósticos y controles sanos, de los principales estudios de neuroimagen longitudinales publicados hasta la fecha en pacientes con distintas psicosis de inicio temprano.

**Tabla 6. Diferencias regionales de sustancia gris entre niños y adolescentes con psicosis y controles sanos en estudios longitudinales utilizando técnicas de medición basadas en voxel o en regiones de interés**

<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>HALLAZGOS</b>
<b>Esquizofrenia de inicio en la infancia</b>	-Disminución en volumen de sustancia gris en áreas talámicas sagitales mediales (Rapoport, Giedd et al. 1997)  -Disminución en volumen de sustancia gris en córtex temporal (Thompson, Vidal et al. 2001; Gogtay, Sporn et al. 2004)

<p><b>Esquizofrenia de inicio en la infancia (cont.)</b></p>	<p>-Disminución en volumen de sustancia gris en córtex parietal (Rapoport, Giedd et al. 1999; Thompson, Vidal et al. 2001; Sporn, Greenstein et al. 2003; Gogtay, Sporn et al. 2004; Vidal, Rapoport et al. 2006)</p> <p>-Disminución en volumen de sustancia gris en córtex frontal (Rapoport, Giedd et al. 1999; Sporn, Greenstein et al. 2003; Gogtay, Sporn et al. 2004; Vidal, Rapoport et al. 2006)</p> <p>-Disminución en volumen de sustancia gris en córtex prefrontal, motor suplementario y sensorimotor (Thompson, Vidal et al. 2001)</p> <p>-Disminución en volumen de sustancia gris en giro cingulado izquierdo (Vidal, Rapoport et al. 2006)</p>
<p><b>Esquizofrenia de inicio en la adolescencia</b></p>	<p>-Sin cambios en volumen de sustancia gris en comparación con controles (James, Javaloyes et al. 2002; James, James et al. 2004)</p>
<p><b>Trastorno bipolar de inicio temprano</b></p>	<p>-Disminución en volumen de sustancia gris en el córtex prefrontal ventral y rostral que se extiende hasta el córtex cingulado anterior rostral (Kalmar, Wang et al. 2009)</p>
<p><b>Psicosis no especificada de inicio temprano</b></p>	<p>-Disminución acelerada en volumen de sustancia gris en córtex frontal (Thompson, Vidal et al. 2001)</p> <p>-Disminución en volumen de sustancia gris en giro cingulado izquierdo y en córtex parietal medial y córtex frontal medial superior (Vidal, Rapoport et al. 2006)</p> <p>-Sin cambios en volumen de sustancia gris en comparación con controles (Gogtay, Sporn et al. 2004)</p>

## **1.6. TRATAMIENTO DEL TRASTORNO BIPOLAR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES**

Desde el inicio de la sintomatología afectiva hasta que se inicia el tratamiento para el trastorno bipolar pueden pasar años (Ghaemi, Sachs et al. 1999), siendo este periodo generalmente menor en el caso de acompañarse la clínica afectiva de sintomatología psicótica. Puesto que cuanto más tiempo pasa sin instaurarse el tratamiento adecuado más probabilidades hay de tener peor pronóstico (Pavuluri, Birmaher et al. 2005), la detección precoz cobra

especial importancia en estos casos. Hay varios factores que podrían influir en el retraso en la instauración del tratamiento que son específicos de la población infanto-juvenil, entre ellos la interpretación errónea de los síntomas por parte de la familia, la falta de conciencia de enfermedad, la poca familiaridad con el problema por parte de pediatras y médicos de cabecera, la reticencia a solicitar ayuda o el miedo de los adolescentes a revelar sus experiencias ante sus padres o profesores.

De cualquier modo, una vez detectado el trastorno bipolar el tratamiento debe ser multimodal, incluyendo intervenciones farmacológicas y de carácter psicosocial encaminadas a conseguir los siguientes objetivos:

- Remisión de los síntomas afectivos agudos, incluyendo los síntomas maníacos, depresivos y psicóticos en caso de haberlos.
- Prevención de los síntomas concomitantes o su identificación y tratamiento tempranos.
- Promoción de la adaptación y la recuperación psicosocial ante una experiencia desintegradora, estigmatizante y, por lo general, muy traumática, en un momento crítico del desarrollo.
- Trabajo con los familiares y sistema educativo para brindar apoyo y estimular un ambiente favorable para el establecimiento y el mantenimiento de la recuperación.
- Reducción del riesgo de suicidio y conductas autolíticas.

### **1.6.1. Epidemiología de los tratamientos psicofarmacológicos**

Desde hace aproximadamente 2 décadas se está incrementando el uso de psicofármacos en población infanto-juvenil (Zito, Safer et al. 2003; Hunkeler, Fireman et al. 2005; Olfson, Blanco et al. 2006; Vitiello, Correll et al. 2009). Dicho aumento es extensivo a los principales tratamientos utilizados en el trastorno bipolar en niños y adolescentes.

En el caso de los estabilizantes del estado de ánimo, las prescripciones han aumentado tanto en pacientes ambulatorios como hospitalarios (Zito, Safer et al. 2003; Najjar, Welch et al. 2004; Hunkeler, Fireman et al. 2005), aunque en los casos en los que se prescriben junto con otras medicaciones la tendencia en el tiempo es hacia el aumento en la prescripción de medicaciones como los antidepresivos o los antipsicóticos, con disminución en aquellas en las que se prescribían estabilizadores del ánimo (Comer, Olfson et al. 2010).

A pesar de los datos relativos a efectos secundarios procedentes tanto de los estudios frente a placebo como de estudios observacionales (2004; Correll 2008; Fraguas, Merchan-Naranjo et al. 2008; Sikich, Frazier et al. 2008; Tyrer and Kendall 2009), el uso de antipsicóticos, fundamentalmente de los de segunda generación, ha aumentado en niños y adolescentes, existiendo un incremento no solo en el número de prescripciones de estas medicaciones, sino también en la duración del tratamiento con ellas en esta población (Arango, Parellada et al. 2004; Findling, Steiner et al. 2005; Olfson, Blanco et al. 2006; Vitiello, Correll et al. 2009; Fraguas, Correll et al. 2010), bien en tratamiento como medicación única o en coterapia (Comer, Olfson et al. 2010).

Aunque los incrementos son mayores en EEUU (Aparasu and Bhatara 2006; Olfson, Blanco et al. 2006), también se ha objetivado aumento de estos parámetros en Europa. En el Reino Unido, la prevalencia de uso de antipsicóticos en menores de 18 años aumentó desde 0,39 por 1000 en 1992 hasta 0,77 por 1000 en 2005. Este incremento fue debido fundamentalmente a los antipsicóticos atípicos, cuyo uso se multiplicó por 60 entre 1994 y 2005 (Rani, Murray et al. 2008). En Holanda la prevalencia en el uso ha pasado de 3,0 a 6,8 por 1000 de 1997 a 2005, siendo mayor entre los pacientes con edades comprendidas entre 10 y 14 años (11 por 1000), especialmente en chicos (17 por 1000) (Kalverdijk, Tobi et al. 2008). Además, entre 1998-1999 y 2001-2002 la duración de tratamiento con estos compuestos se multiplicó por dos, pasando de 0,8 a 1,6 años (Kalverdijk, Tobi et al. 2008). En Alemania también se ha experimentado un aumento en el uso de antipsicóticos en los últimos años, habiendo pasado las prescripciones de 1,9 a 2,8 por 1000 entre

los años 2000 y 2006, lo que supone un incremento del 50,6%. Este aumento se debió fundamentalmente a un aumento de la utilización de los antipsicóticos de segunda generación, fundamentalmente risperidona, olanzapina y quetiapina, para los que la prevalencia de uso pasó de 0,4 a 1,8 por 1000 en el mismo periodo (Schubert and Lehmkuhl 2009).

Los antipsicóticos, fundamentalmente los de segunda generación (SGAs), se están recetando progresivamente más para el tratamiento no solo de trastornos del espectro de la esquizofrenia, sino también del trastorno bipolar y de otros trastornos psiquiátricos no psicóticos en niños y adolescentes (Aparasu and Bhatara 2006; Olfson, Blanco et al. 2006). Hay varios factores que pueden estar relacionados con el aumento en las prescripciones de estas medicaciones. Por una parte, la mayoría de los estudios publicados recientemente para el tratamiento de las fases maníacas y mixtas en menores estudiando antipsicóticos de segunda generación han reportado eficacia a corto plazo (FDA website). Por otra, la mayoría de los clínicos parece tener la impresión de que se trata de medicaciones relativamente seguras, que además son fáciles de utilizar y que habitualmente no tienen muchas interacciones con otros tratamientos (Kowatch, Fristad et al. 2005; NICE 2006). La elección de antipsicóticos de segunda generación frente a los de primera puede deberse al perfil diferente de efectos secundarios, ya que los antipsicóticos de primera generación producen altas tasas de somnolencia y sensación de mareo, que dificultan una vida activa a estas edades, y presentan mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (Pool, Bloom et al. 1976; Spencer and Campbell 1994). El hecho de que las enfermedades mentales empiecen a diagnosticarse y a tratarse antes conlleva que los tratamientos antipsicóticos se usen por periodos mayores de tiempo. Otros factores como la generalización de un modelo médico para explicar distintas alteraciones emocionales o comportamentales o los cambios en los servicios de salud mental en los que cada vez hay mayor presión para la estabilización rápida de los pacientes también han podido contribuir al aumento en el uso (Vitiello, Correll et al. 2009).

Estudios naturalísticos en poblaciones infanto-juveniles afectas de primeros episodios psicóticos demuestran que en nuestro medio la risperidona

es el antipsicótico más utilizado, que la olanzapina parece utilizarse más en los casos más graves de entrada, aunque no en los casos resistentes, y que la quetiapina es el antipsicótico que más se mantiene en el primer año (Castro-Fornieles, Parellada et al. 2008). La quetiapina y la olanzapina son los antipsicóticos más utilizados además en las psicosis asociadas a trastornos del humor (Castro-Fornieles, Parellada et al. 2008). Desde la comercialización del aripiprazol, uno de los fármacos de elección en la actualidad para los trastornos psicóticos y el trastorno bipolar de inicio precoz, y a raíz de que se detectaran importantes problemas de seguridad con la olanzapina (Correll, Manu et al. 2009), es posible que este patrón haya cambiado.

### **1.6.2. Eficacia de los tratamientos psicofarmacológicos**

El tratamiento farmacológico del trastorno bipolar tiene como objetivo la resolución actual del episodio (depresivo, maniaco o mixto) y la profilaxis efectiva para prevenir recaídas y reducir la morbilidad. La evidencia científica acerca de los tratamientos más adecuados para este trastorno es muy limitada en el caso de menores. Además, aunque son muy pocos los ensayos clínicos aleatorizados que se han realizado, los más numerosos son aquellos destinados a probar la eficacia de tratamientos farmacológicos para resolver las fases agudas de manía. Hasta la fecha hay publicado un único ensayo aleatorizado doble ciego para el estudio de la depresión bipolar en esta franja de edad y los estudios de mantenimiento son escasos y presentan importantes limitaciones metodológicas. Otras estrategias biológicas no farmacológicas, tales como la terapia electroconvulsiva, también han sido empleadas en adolescentes con trastorno bipolar, aunque el nivel de evidencia es aún menor (Rey and Walter 1997; Taieb, Flament et al. 2002).

#### *1.6.2.1. Tratamiento de los episodios agudos*

En primer lugar revisaremos la evidencia disponible para el tratamiento farmacológico de las descompensaciones agudas.

*Litio y otros estabilizantes del estado de ánimo*

A pesar de que el litio fue el primer tratamiento aprobado para el tratamiento del trastorno bipolar en menores, la evidencia que se utilizó para ello en ese momento fue la disponible para adultos con esta enfermedad. De hecho, el primer estudio aleatorizado doble ciego frente a placebo con litio en menores con trastorno bipolar no se llevó a cabo hasta 1998, reclutando adolescentes de 12 a 18 años con diagnóstico de síndrome de dependencia a sustancias y trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, manía o trastorno depresivo mayor con algún predictor de futuro trastorno bipolar (presencia de delirios, viraje a trastorno bipolar durante el tratamiento con antidepresivos, marcado enlentecimiento psicomotor, familiar de primer grado diagnosticado de trastorno bipolar), con apenas la mitad de la muestra con diagnóstico de trastorno bipolar (12 pacientes con trastorno bipolar I y 5 con trastorno bipolar II) (Geller, Cooper et al. 1998). En este estudio, de 6 semanas de duración y con 25 pacientes incluidos, 13 de ellos fueron asignados de forma aleatoria para recibir tratamiento con litio (2 semanas de ajuste de dosis hasta alcanzar niveles plasmáticos de 0,9 - 1,3 mEq/l y 4 semanas a dosis mantenidas) y 12 recibieron placebo. El grupo en tratamiento con principio activo mostró de forma significativa un menor porcentaje de test positivos a sustancias a partir de la tercera semana de tratamiento y una mejoría en el funcionamiento, determinada por una puntuación  $\geq 65$  en la C-GAS, significativamente mayor. A pesar de que se planteaba como un estudio en pacientes bipolares, la comorbilidad con dependencia a sustancias y el hecho de que la variable principal fuera la mejoría en los índices de consumo de las mismas, impiden la generalización de los resultados a la mayoría de los pacientes con este trastorno e inferir eficacia en sintomatología propia del trastorno.

Hasta la fecha, la mayoría de los estudios que proporcionan datos preliminares de eficacia del litio en fase aguda son estudios abiertos. De entre ellos, uno de los más importantes que evalúa la eficacia en fase de manía es un estudio correspondiente a la 1ª fase de un estudio multifase. En él, Findling y colaboradores (Findling, McNamara et al. 2003) valoraron durante 20 semanas la combinación de litio y valproato en 90 pacientes entre 5 y 17 años.

Todos estaban diagnosticados de trastorno bipolar I ó II y habían padecido al menos un episodio maníaco o hipomaníaco en los 3 meses previos a la evaluación. Se permitió mediación coadyuvante con antipsicóticos y estimulantes a dosis recomendadas por la FDA. Un 75,6% de los pacientes presentaban comorbilidad psiquiátrica, sobre todo con TDAH y trastorno de conducta. Al final de las 20 semanas, el 46,7% de los pacientes cumplió criterios de remisión (CDRS-R  $\leq 40$  y YMRS  $\leq 12.5$  y C-GAS  $\geq 51$  durante 4 semanas consecutivas). La dosis media de valproato fue de 862,5 mg/día (niveles plasmáticos 79,8  $\mu\text{g/ml}$ ) y la de litio de 923,3 mg/día (niveles de 0,9 mEq/L). A pesar de las limitaciones del diseño abierto, se trata de un estudio con la muestra más grande de lo habitual, de elevada duración para evaluar la fase aguda y con criterios de remisión más exigentes de lo habitual.

La evidencia disponible del litio para depresión en población pediátrica no es abundante. Patel y colaboradores (Patel, DelBello et al. 2006) evaluaron durante 6 semanas a 31 pacientes entre 12-18 años hospitalizados y diagnosticados de trastorno bipolar en fase depresiva, definida con la escala Children Depresión Rating Scale-Revised (CDRS-R  $\geq 40$ ). Se administró litio a dosis inicial de 30 mg/kg/día hasta conseguir niveles plasmáticos de 1,0-1,2 mEq/L y se permitió lorazepam a dosis de 2 mg/día como tratamiento coadyuvante. Solo 48% de los pacientes respondieron (respuesta definida como disminución  $\geq 50\%$  en la CDRS-R basal).

El estabilizante más estudiado de entre los que comparten propiedades antiepilépticas es el ácido valproico. No obstante, la evidencia de eficacia para su uso proviene fundamentalmente de estudios realizados en adultos. Hasta el momento hay un único estudio clínico aleatorizado doble ciego que evalúe la eficacia del valproato frente a placebo en el tratamiento de episodios maniacos o mixtos en niños y adolescentes (Wagner, Redden et al. 2009). Este estudio reclutó 151 pacientes con trastorno bipolar I y edades entre 10 y 17 años, 77 de los cuales fueron aleatorizados durante 4 semanas a tratamiento con ácido valproico de liberación retardada y 74 a placebo. La dosis media de ácido valproico fue de 24,3 mg/kg, incrementándose progresivamente durante el ensayo desde 11,4 mg/kg el día 1 hasta 27,1 mg/kg el día 28, con

concentraciones medias mantenidas de ácido valproico superiores a 77  $\mu\text{g/ml}$  desde la primera semana. A pesar del número elevado de pacientes aleatorizados, no existió diferencia significativa entre ambos grupos en ninguna de las variables de respuesta: cambio medio en la YMRS (-8,8 ácido valproico, -7,9 placebo,  $p = 0,6$ ), porcentaje de respuesta (24% ácido valproico, 23% placebo) o porcentaje de remisión (16% valproico, 19% placebo). Los participantes tenían comorbilidad con TDAH muy elevada, 70% en la rama de tratamiento activo y 65% en la de placebo, lo que podría haber influido en los resultados (Wagner, Redden et al. 2009).

Previamente se había llevado a cabo un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, comparando el tratamiento con valproato y con quetiapina en adolescentes hospitalizados con trastorno bipolar I y episodios maníacos o mixtos (DelBello, Kowatch et al. 2006). Cincuenta pacientes (12-18 años) fueron distribuidos aleatoriamente para recibir valproato (niveles plasmáticos medios de 101 $\mu\text{g/ml}$ ) o quetiapina (dosis media de 412 mg/día) durante 4 semanas. Ambos fármacos fueron igual de eficaces a la hora de producir mejoría clínica (cambio significativo en la puntuación de la YMRS), pero esta mejoría fue significativamente más rápida en el grupo tratado con quetiapina. Además, la rama de tratamiento con quetiapina mostró tasas de respuesta (puntuación de la CGI-I $\leq 2$ ) y de remisión (puntuación en la YMRS $\leq 12$ ) significativamente mayores que el valproato. Sin embargo, debemos tener en cuenta que este estudio no dispone de grupo control con placebo, que la mayoría de los pacientes presentaban un episodio mixto y que la mitad tenían síntomas psicóticos, lo que podía haber favorecido al antipsicótico.

Un estudio abierto publicado poco antes (Pavuluri, Henry et al. 2005) en el que durante 6 meses se estudió el efecto del valproato en 35 pacientes entre 5-18 años con trastorno bipolar I ó II en fase mixta se suma a la percepción de eficacia que se desprende del estudio anterior, ya que en él el 73,5% de los pacientes mostró respuesta clínica (disminución  $\geq 50\%$  en la YMRS y CDRS-R final  $\leq 40$ ) y el 52,9% tuvo remisión clínica (mejoría clínica más CGI-I $\leq 2$ ). No obstante, sin datos refrendados por estudios aleatorizados frente a placebo, la

percepción de eficacia del ácido valproico en menores es aún poco contundente.

En el caso de la carbamazepina tampoco hay evidencia de eficacia que provenga de estudios aleatorizados frente a placebo. Un estudio aleatorizado en el que se comparó la eficacia relativa de varios tratamientos eutimizantes llevado a cabo en 42 niños y adolescentes, cuya edad media era de 11,4 años, con trastorno bipolar I (n=20) y II (n=22) estudió comparativamente litio, ácido valproico y carbamazepina, todos en monoterapia, utilizando como variables de respuesta la YMRS y la CGI-I. Este estudio no incluyó brazo placebo. Tras 6 semanas de tratamiento, los porcentajes de respuesta, definida como cambio  $\geq 50\%$  en la puntuación de la YMRS desde el momento basal hasta el final, fueron comparables para cada uno de los brazos de tratamiento (ácido valproico 53%, litio 38%, carbamazepina 38%;  $X^2=0,85$ ,  $P=0,60$ ) (Kowatch, Suppes et al. 2000). Junto a la falta de datos de eficacia, los efectos secundarios hematológicos limitan además el uso de la carbamazepina en este grupo de edad.

La evidencia como estabilizadoras de otras medicaciones antiepilépticas más modernas, a pesar de contar con más estudios potencialmente de mejor calidad, está aún menos clara. El único ensayo controlado con placebo diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de oxcarbazepina en el tratamiento agudo del trastorno bipolar en niños y adolescentes se publicó en 2006 (Wagner, Kowatch et al. 2006). Se trata de un estudio multicéntrico que incluyó 116 pacientes ambulatorios con edades entre 7 y 18 años, con diagnóstico de trastorno bipolar I con episodio maniaco o mixto, de los cuales 59 fueron asignados al grupo de oxcarbazepina (dosis media de 1515 mg/día) y 57 al grupo placebo. Tras 7 semanas de tratamiento (2 semanas de incremento progresivo de dosis, 4 semanas de mantenimiento y 1 semana de ajuste a la baja de la dosis) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variable principal de eficacia (cambio en la puntuación de la YMRS a lo largo del estudio) ni en las secundarias (porcentaje de pacientes con una reducción  $\geq 50\%$  en la puntuación de la YMRS, cambio en puntuaciones de CDRS-R y CGI) entre ambas ramas. Las dosis medias

utilizadas se ajustaron en función de la edad, siendo de 1200 mg/día en niños de 7 a 12 años y de 2040 mg/día en adolescentes de 13 a 18 años.

Hay un solo ensayo clínico con topiramato en menores bipolares que compara la eficacia de topiramato (dosis media de  $278 \pm 121$  mg/día) frente a placebo durante 4 semanas en el tratamiento de 56 pacientes de 13 a 17 años, con trastorno bipolar I y episodio maniaco o mixto (DelBello, Findling et al. 2005). En este estudio el grupo con tratamiento activo (29 sujetos) no mostró mejoría significativamente mayor frente al grupo control (27 pacientes) en la variable principal ni en la mayoría de las variables secundarias. Este estudio fue terminado de forma prematura al no demostrarse eficacia en un estudio paralelo que se estaba llevando a cabo en adultos, lo que puede haber influido en los resultados.

La evidencia de eficacia de la lamotrigina en niños y adolescentes es todavía preliminar, solo sustentada por ensayos abiertos que orientan hacia su eficacia fundamentalmente para el tratamiento de episodios depresivos en el trastorno bipolar (Chang, Saxena et al. 2006; Ketter, Greist et al. 2006). Aunque parece que puede producir mejoría no solo sintomática sino también en la función cognitiva (Kaye, Graham et al. 2007), el riesgo potencial de lesiones dermatológicas hace que su uso esté limitado por las agencias reguladoras en nuestro país.

### *Antipsicóticos*

Los antipsicóticos están tomando un papel preponderante en el tratamiento de los niños y adolescentes bipolares. Entre otros factores que pueden influir están el que la mayoría de los estudios publicados en los últimos años incluyen estos compuestos y que estudios bien diseñados con suficiente poder estadístico han conseguido resultados positivos que se han traducido en la aprobación por las agencias del medicamento americana y europea de la utilización de estas medicaciones en menores con trastorno bipolar para el tratamiento agudo de las fases maníacas o mixtas.

En el caso de la risperidona, el ensayo clínico que ha supuesto la aprobación, es un multicéntrico que evaluó el tratamiento con 2 rangos de dosis de risperidona en niños y adolescentes de 10 a 17 años diagnosticados de trastorno bipolar I con episodios maniacos o mixtos (Haas, DelBello et al. 2009). Durante tres semanas, 50 pacientes recibieron dosis de 0,5-2,5 mg/día de risperidona, 61 de 3-6 mg diarios de risperidona y 58 recibieron placebo. Ambos grupos tratados con risperidona obtuvieron un descenso significativo en los valores de la YMRS comparado con placebo (-9,2, 95% IC -12,7 a -5,7 para dosis de 0,5-2,5 mg/día y -8,0, 95% IC -11,3 a -4,6 para dosis de 3-6 mg/día;  $p < 0,001$  ambas comparaciones). No se observó ningún efecto dosis-respuesta ni diferencias en ninguna de las variables principal o secundarias entre las dos dosis de risperidona, siendo la tasa de efectos adversos mayor en el grupo con dosis mayor (abandonos por efectos adversos: 6% en 0,5-2,5 mg/día y 10% en 3-6 mg/día) (Haas, DelBello et al. 2009). Dichos datos corroboran la impresión clínica y los datos previos arrojados por estudios abiertos que sugieren que la risperidona puede ser eficaz en el tratamiento agudo de la manía y que dosis altas conllevan más efectos secundarios sin incremento en la eficacia (Biederman, Mick et al. 2005).

Hay publicados dos ensayos clínicos aleatorizados doble ciego que evalúan la eficacia de la quetiapina en el tratamiento de adolescentes hospitalizados con trastorno bipolar en fase maniaca o mixta, uno en monoterapia y otro como tratamiento coadyuvante de ácido valproico. El primer estudio (DelBello, Schwiers et al. 2002) comparó quetiapina (dosis media al final del estudio de 432 mg/día) y placebo, ambos como tratamiento coadyuvante al valproato (niveles plasmáticos de 80-130 mg/día) durante seis semanas en 30 adolescentes entre 12 y 18 años. El grupo que recibió quetiapina mostró mejoría clínica significativamente mayor (reducción significativa en la YMRS) y mayor tasa de respuesta (medida como disminución  $\geq 50\%$  en la YMRS), aunque el análisis estadístico asume una hipótesis unidireccional para la eficacia del tratamiento combinado, lo que limita la interpretación de los datos. El mismo grupo comparó posteriormente quetiapina (dosis media de 412 mg/día) frente a valproato (niveles plasmáticos medios de 101  $\mu\text{g/ml}$ ) durante 4 semanas en 50 adolescentes de 12 a 18 años (DelBello,

Kowatch et al. 2006). Aunque no hubo diferencias en la mejoría clínica (cambio significativo en la YMRS), ésta fue más rápida en el grupo tratado con quetiapina, pudiendo haber influido en los resultados que la mitad de los pacientes tuvieran síntomas psicóticos.

El único estudio aleatorizado doble ciego que compara quetiapina frente a placebo en niños y adolescentes (10-17 años) con trastorno bipolar en fase maniaca o mixta, que ha servido para conseguir la indicación para quetiapina en EEUU (FDA website), está publicado solo en formato poster (DelBello, Findling et al. 2007). En él, la quetiapina (a dosis de 400 mg/día y 600 mg/día) resultó eficaz en adolescentes tras 3 semanas al compararla frente a placebo en el tratamiento de episodios maniacos o mixtos (cambio en YMRS  $-14,3 \pm 1,0$ ,  $-15,6 \pm 1,0$  y  $-9,0 \pm 1,1$  en quetiapina 400 mg/día, quetiapina 600 mg/día y placebo, respectivamente;  $P < 0,001$  cada dosis frente a placebo).

La quetiapina (dosis media 403 mg/día) ha sido evaluada también en adolescentes frente a placebo en un ensayo doble ciego de 8 semanas de duración para el tratamiento de episodios depresivos en adolescentes con trastorno bipolar I, no encontrándose diferencias significativas entre ambos brazos en la disminución media en la variable principal de eficacia, la CDRS-R, ni en las tasas de efectos secundarios (DelBello, Chang et al. 2009).

La olanzapina ha resultado eficaz en el tratamiento de episodios agudos maniacos en adolescentes en un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo (Tohen, Kryzhanovskaya et al. 2007). Los 161 pacientes incluidos (ambulatorios u hospitalizados) recibieron durante 3 semanas olanzapina (n=107) a dosis de 2,5-20 mg/día (media de  $10,7 \pm 4,5$  mg/día) o placebo (n=54). Los resultados mostraron diferencias significativas a favor del tratamiento con olanzapina en el cambio en las puntuaciones de la YMRS y en el cambio en la CGI-BP, así como mayores tasas de respuesta (disminución  $\geq 50\%$  en la YMRS) y remisión (YMRS  $\leq 12$  en la semana 3) y menos tiempo hasta conseguir la respuesta y la remisión. Un estudio abierto comparando olanzapina y risperidona durante 8 semanas en 31 niños entre 4 y 6 años con trastorno bipolar I, II o NOS y episodio maníaco, hipomaníaco o mixto encontró

tasas de respuesta comparables (69% para olanzapina y 53% para risperidona) en ambos grupos (Biederman, Mick et al. 2005). No obstante, la controversia existente acerca de la conveniencia de utilizar el diagnóstico de trastorno bipolar en el caso de los preescolares (Geller and Tillman 2005; NICE 2006) hace aconsejable tomar con cautela dichos resultados.

El aripiprazol a dosis de 10 y 30 mg/día también ha resultado eficaz frente a placebo en un estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo a 4 semanas en el que se incluyeron 296 pacientes ambulatorios entre 10 y 17 años con episodios maníacos o mixtos (Findling, Nyilas et al. 2009). En este estudio, el cambio en la YMRS fue significativo a favor de ambas dosis de aripiprazol frente a placebo. El aripiprazol (en ambas dosis) mostró mayor reducción en la puntuación de la YMRS (aripiprazol 10 mg  $-14,2$  vs  $-8,2$  y aripiprazol 30 mg  $-16,5$  vs  $-8,2$ ,  $P < 0,0001$  para ambas comparaciones) y mejoría en las puntuaciones de la CGAS, CGI-BP y ADHD-RS-IV comparado con placebo. Las tasas de respuesta, definida como una reducción  $\geq 50\%$  en la puntuación de la YMRS, fueron también significativamente mayores con aripiprazol (45% de respuesta a dosis de 10 mg/día y 64% a dosis de 30 mg/día). Un estudio abierto previo sugiere su utilidad para los mismos síntomas en pacientes entre 6 y 17 años, pero no para los síntomas depresivos medidos con la escala CDRS-R (Biederman, Mick et al. 2007).

En el caso de la ziprasidona, la evidencia por ahora proviene solo de estudios abiertos (Biederman, Mick et al. 2007). Al igual que en el caso de la quetiapina, a pesar de que se ha llevado a cabo un estudio aleatorizado doble ciego frente a placebo en menores con resultados inicialmente prometedores, éste aún no se ha publicado, estando disponibles únicamente resultados preliminares en formato poster (DeBello, Findling et al. 2008).

#### *1.6.2.2. Tratamiento de mantenimiento*

El volumen de evidencia disponible en el que basar las recomendaciones del tratamiento de mantenimiento en niños y adolescentes es

considerablemente menor, tratándose en la mayoría de los casos de estudios abiertos que lo que proporcionan son básicamente datos de tolerabilidad. Los 2 estudios aleatorizados controlados con placebo para evaluar la eficacia del tratamiento de mantenimiento con litio en menores bipolares no han mostrado resultados prometedores. Un estudio de discontinuación se inició con una primera fase abierta en la que 108 adolescentes (12-18 años), hospitalizados o ambulatorios, con trastorno bipolar I en fase maniaca fueron tratados con litio durante 4 semanas (Kafantaris, Coletti et al. 2004). De los 45 que respondieron, 40 entraron en la fase controlada con placebo y fueron asignados de forma aleatoria a continuar tratamiento con litio (n=19) o a pasar a placebo (n=21). En solo 2 semanas las tasas de abandono por falta de eficacia en ambos grupos fueron elevadas, 26,3% en el grupo de tratamiento con litio y 28,5% en el grupo placebo, siendo la eficacia similar en ambos brazos. A más largo plazo, otro ensayo aleatorizado doble ciego de 76 semanas de duración comparó la eficacia del litio (n=30) y del valproato (n=30) como tratamiento de mantenimiento en pacientes ambulatorios entre 5 y 17 años de edad con diagnóstico de trastorno bipolar I o II (Findling, McNamara et al. 2005). No hubo diferencias entre los tratamientos en el tiempo hasta discontinuación o hasta una recaída, siendo este último de unas 16 semanas ( $114 \pm 57,4$  días en el caso del litio y  $112 \pm 56$  días en el valproato). A pesar del cuidadoso seguimiento, el 60% de los pacientes tratados con litio y el 66,7% de los tratados con valproato abandonaron el estudio por reagudización de la sintomatología afectiva.

Los únicos datos de tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos en estudios metodológicamente rigurosos con niños y adolescentes con trastorno bipolar son los del estudio de continuación del estudio multicéntrico con aripiprazol antes referido (Findling, Nyilas et al. 2009). Dicho estudio se siguió de una fase de mantenimiento a 26 semanas en el que se incluyeron 237 pacientes (84 pacientes en el grupo de tratamiento con aripiprazol a 10 mg/día, 77 en el de aripiprazol a 30 mg/día y 76 en el de placebo) (Correll, Nyilas et al. 2007). Sin embargo, los únicos datos disponibles hasta el momento tienen que ver con la tolerabilidad y efectos secundarios del tratamiento de mantenimiento, siendo la única variable referida sobre el efecto del tratamiento en la

psicopatología la incidencia de hospitalización debida a empeoramiento del trastorno bipolar, que no mostró diferencias significativas entre los 3 grupos. Los autores hallaron cambios significativos a las 30 semanas en las escalas Simpson Angus Scale (en la rama de 30 mg/día de aripiprazol) y Abnormal Involuntary Movement Scale (en ambas ramas de aripiprazol), pero no en la Barnes Akathisia Rating Scale (Correll, Nyilas et al. 2007).

### **1.6.3. Efectos secundarios de los tratamientos psicofarmacológicos**

#### *Litio y otros estabilizantes del estado de ánimo*

Los efectos secundarios del litio son bien conocidos, encontrándose entre los de aparición más frecuente las molestias gastrointestinales, poliuria y enuresis, la aparición de dificultades cognitivas y sedación, pobre coordinación, temblor, acné y caída del pelo y la posibilidad de efecto teratogénico. Hay otros efectos potencialmente más graves, que son los que llevan a necesitar un seguimiento estrecho de los niveles de litio en sangre y una monitorización cuidadosa de los efectos secundarios a nivel clínico y mediante analíticas. Entre ellos destacan alteraciones renales como diabetes insípida o nefritis tubular intersticial, hipotiroidismo, psoriasis o alteraciones en la conducción cardiaca. Niveles excesivos de litio, generalmente por encima de 2,0 mEq/l pueden llevar a situaciones de delirium, ataxia e incluso estupor, teniendo que recurrir a la diálisis en caso de niveles superiores a 3,0 mEq/l (Stahl 2008). Según muestran los estudios previos, el litio es bien tolerado en el tratamiento del trastorno bipolar pediátrico, siendo los efectos secundarios más frecuentes polidipsia, poliuria, enuresis, náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, mareos, temblor y ganancia ponderal (Geller, Cooper et al. 1998; Findling, McNamara et al. 2003; Kafantaris, Coletti et al. 2004; Findling, McNamara et al. 2005), aunque solo un porcentaje de pacientes tiene que abandonar el tratamiento debido a los efectos secundarios.

El tratamiento con ácido valproico también plantea la posibilidad de efectos adversos, encontrándose entre los referidos comúnmente la aparición de molestias gastrointestinales, incremento de apetito y ganancia de peso,

sedación, temblor, pérdida de pelo y alteraciones analíticas como elevación transaminasas hepáticas o trombocitopenia. Al igual que el litio, tiene potencial teratogénico. Efectos secundarios raros incluyen la aparición de neutropenia, trombocitopenia o anomalías endocrinas (amenorrea, ovario poliquístico, hipotiroidismo, hipocortisolemia). Otros efectos adversos, de aparición idiosincrásica y potencialmente más peligrosos que se han comunicado en alguna ocasión son el fallo hepático idiosincrásico, la pancreatitis hemorrágica aguda y la supresión de la médula ósea (Stahl 2008). En los ensayos clínicos en trastorno bipolar infanto-juvenil, no obstante, los efectos adversos que aparecen con más frecuencia son la sedación, mareo, cefalea, aumento de peso y molestias gastrointestinales (Findling, McNamara et al. 2005; DelBello, Kowatch et al. 2006). Otros efectos secundarios potencialmente más peligrosos como plaquetopenia (DelBello, Kowatch et al. 2006) y aumento de transaminasas (Findling, McNamara et al. 2003) se han comunicado solo de manera esporádica.

La carbamazepina comparte algunos efectos secundarios con los medicamentos referidos previamente, aunque plantea menos problemas cognitivos que el litio y menos ganancia de peso, pérdida de pelo o temblor que el ácido valproico. Sin embargo, entre los efectos secundarios raros pero potencialmente peligrosos se encuentran la aparición de agranulocitosis (fallo hepático, pancreatitis) o de síndrome de Stevens-Johnson y el hecho de que, al ser un potente inductor del citocromo p450, interacciona con multitud de fármacos que pueden incrementar o disminuir sus niveles, con el consiguiente riesgo de intoxicación al ser usado en politerapia (Stahl 2008). Esto, unido a la falta de evidencia en menores, limita su uso en niños y adolescentes.

Los antiepilépticos más modernos tienen un perfil de efectos secundarios potencialmente mejor y no precisan control de niveles plasmáticos, lo que facilita su uso. En el caso de la oxcarbazepina, los efectos adversos en trastorno bipolar infantil son similares a los de estudios en epilepsia, pero más frecuentes, entre ellos diplopía, mareo, náusea, vómitos, somnolencia y rash (Wagner, Kowatch et al. 2006). Para la lamotrigina los efectos adversos descritos con más frecuencia en menores bipolares fueron cefalea, astenia y

nauseas, con un porcentaje no desdeñable del 10,5% de los pacientes presentando irritaciones leves de la piel, aunque este porcentaje fue menor que en el caso de adultos (Ketter, Greist et al. 2006). No obstante, el riesgo, aunque bajo (aproximadamente 1% en menores de 16 años), de aparición de síndrome de Stevens-Johnson, limita su uso en esta población. En el estudio descrito, terminado prematuramente, el topiramato se toleró bien, siendo los efectos adversos más frecuentes disminución del apetito y nauseas, diarrea, parestesias y somnolencia (DelBello, Findling et al. 2005). En cualquier caso, la falta de eficacia en esta población no justifica el riesgo potencial del uso de estos compuestos más que como tratamiento de rescate cuando las demás opciones no han resultado efectivas.

### *Antipsicóticos*

Entre los efectos secundarios más importantes derivados de los antipsicóticos de segunda generación se encuentran el aumento de peso, la hiperprolactinemia, la hipercolesterolemia o el riesgo de aparición de síndrome metabólico, algunos de los cuales son más prevalentes y de mayor gravedad en esta población que en adultos (Laita, Cifuentes et al. 2007; Castro-Fornieles, Parellada et al. 2008; de Castro, Fraguas et al. 2008; Fraguas, Merchan-Naranjo et al. 2008; Fraguas, Correll et al. 2010). Aunque también aparecen en población pediátrica, no se ha detectado mayor incidencia de síntomas extrapiramidales secundarios al tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en pacientes adolescentes frente a adultos (Ballageer, Malla et al. 2005), siendo la risperidona el antipsicótico de segunda generación que presenta este tipo de efecto secundario con mayor frecuencia (Sikich, Hamer et al. 2004; Castro-Fornieles, Parellada et al. 2007).

Las alteraciones metabólicas secundarias a tratamientos con antipsicóticos de segunda generación son especialmente preocupantes en esta población tan joven. El aumento de peso ha sido evidenciado tanto con risperidona como con quetiapina, aunque es más elevado con olanzapina (Castro-Fornieles, Parellada et al. 2007; Arango 2009). Además del aumento de peso, que ha llegado a detectarse en hasta un 50% de los pacientes que

recibían tratamiento con alguna de estas medicaciones (Fraguas, Merchan-Naranjo et al. 2008; Correll, Manu et al. 2009), se ha asociado elevación significativa de los niveles de colesterol y triglicéridos al tratamiento con olanzapina y quetiapina (Fraguas, Merchan-Naranjo et al. 2008; Correll, Manu et al. 2009), así como disminución significativa de hormona tiroidea T4 en los pacientes que recibían quetiapina (Fraguas, Merchan-Naranjo et al. 2008; Arango 2009). Otros efectos metabólicos que pueden producir estas medicaciones son la resistencia a la insulina o la hiperprolactinemia. Es por ello que la monitorización cuidadosa de estos tratamientos y los parámetros metabólicos constituyen una prioridad en el manejo de los menores que los reciben (Correll 2007; Fraguas, Merchan-Naranjo et al. 2008).

En los niños y adolescentes a los que se prescriben antipsicóticos para el tratamiento del trastorno bipolar, los efectos secundarios no parecen en principio diferentes de los descritos previamente.

En el caso de la risperidona, en el estudio de Haas y colaboradores (Haas, DelBello et al. 2009), además del aumento de peso evidenciado mediante cambios en el índice de masa corporal (IMC) (placebo  $0,14 \pm 0,8$ , risperidona 0,5-2,5 mg/día  $07 \pm 09$  y risperidona 3-6 mg/día  $1,4 \pm 2,4$ ) y de los síntomas derivados de la hiperprolactinemia (galactorrea y alteración de la eyaculación), aparecieron con cierta frecuencia síntomas extrapiramidales (23% de los pacientes tratados con 3-6 mg/día de risperidona y el 12% de los que recibieron 0,5-2,5 mg/día) y otros efectos leves, entre ellos gastrointestinales, somnolencia o aumento de la frecuencia cardiaca.

Con la administración de quetiapina, los efectos adversos más frecuentes observados fueron, por orden descendente de frecuencia sedación, mareos, molestias gastrointestinales, sequedad de boca, incremento del apetito e insomnio (DelBello, Schwiers et al. 2002; DelBello, Kowatch et al. 2006; DelBello, Findling et al. 2007). En el ensayo doble ciego frente a placebo en manía aguda el aumento de peso  $\geq 7\%$  a las 3 semanas fue independiente de la dosis, experimentándolo el 14.5% de los pacientes en tratamiento con 400 mg/día, el 9.9% de los que tomaban 600 mg/día y ninguno de los que tomaban

placebo (DelBello, Findling et al. 2007).

El estudio de Tohen y colaboradores (Tohen, Kryzhanovskaya et al. 2007) que compara olanzapina frente a placebo en adolescentes es más exhaustivo en la evaluación de potenciales efectos adversos metabólicos, reportando no solo incremento de peso y de apetito, somnolencia o sedación, sino también aumento de los valores de presión sistólica, pulso, prolactina, enzimas hepáticas, ácido úrico, glucosa, colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos. En este caso, tanto el aumento de peso (3,7 kg en olanzapina frente a 0,3 kg en placebo) como el porcentaje de pacientes en los que hubo incremento  $\geq 7\%$  del peso basal (41,9% frente a 1,9%) fue llamativamente mayor en el caso de los pacientes asignados al tratamiento experimental, siendo el tamaño del efecto medido mediante NNH para este efecto adverso de 3,8 (Tohen, Kryzhanovskaya et al. 2007).

En los estudios con aripiprazol controlados con placebo a corto (Findling, Nyilas et al. 2009) y largo plazo (Correll, Nyilas et al. 2007) los efectos adversos más frecuentes fueron somnolencia, síntomas extrapiramidales (parkinsonismo y acatisia) y fatiga. No se han hallado cambios clínicamente significativos en los parámetros bioquímicos ni en el peso (cuando se tiene en cuenta el crecimiento). Los efectos adversos de los antipsicóticos se detallan de forma precisa en la tabla 6.

**Tabla 6. Efectos adversos más frecuentes en los ensayos aleatorizados doble ciego de antipsicóticos en niños y adolescentes con trastorno bipolar**

FARMACO	MUESTRA	DOSIS MEDIA	D†	EFFECTOS SECUNDARIOS	ABANDONOS
<b>Quetiapina</b> (DelBello, Schwiers et al. 2002)	N=30 (15 Q+AV, 15 PBO+AV) 12-18 años	Q: 432 mg/día  AV (todos los ptes): 80-130 µg/ml *	6	Q: sedación (*), náusea, vómitos, mareo	Q 46,6% (6,6% ES, 6,6% no eficacia)  PBO 6,6% (6,6% no eficacia)
<b>Quetiapina vs Ácido valproico</b> (DelBello, Kowatch et al. 2006)	N= 50 (Q 25, AV 25) 12-18 años No hay grupo placebo	Q: 412 (±83) mg/día AV: 80-120 µg/ml*	4	Q ~ AV: sedación, mareos, molestias gastrointestinales, sequedad de boca, insomnio, ↑ apetito. Cambios estadísticamente	Q: 24% (8% no eficacia) AV: 24% (8% no eficacia)

				significativos pero sin significación clínica: ↓plaquetas con AV y ↑ALT con Q	
<b>Quetiapina</b> (DelBello, Findling et al. 2007)	N=277 (93 Q 400 mg/día, 95 Q 600 mg/día y 89 PBO) 10-17 años		3	Q(b): Somnolencia, sedación, mareo, cefalea, náusea y vómitos, ↑ apetito, taquicardia, sequedad de boca, congestión nasal, aumento de peso, irritabilidad	Q 400: 20,0% (15,8% ES) Q 600: 18,4% (7,1% ES) P: 27,5% (4,4% ES)
<b>Olanzapina</b> (Tohen, Kryzhanovskaya et al. 2007)	N=161 (107 O, 54 PBO) 13-17 años	O: 10,7±4,52 mg/día	3	O(b): ↑peso, ↑apetito, somnolencia y sedación. O: 3,7%ES graves O>PBO (a) ↑: TA sistólica, pulso, prolactina, enzimas hepáticas, ácido úrico, glucosa, colesterol (total y HDL) y triglicéridos.	O: 20,6% (2,8% ES, 11,2% no eficacia)  PBO: 35,2% (1,9% ES, 29,6% no eficacia)
<b>Risperidona</b> (Haas, DelBello et al. 2009)	N= (58 PBO, 50 R 0,5-2,5mg/día, 61 R 3-6mg/día) 10-17 años	R 0,5-2,5 mg/día R 3-6 mg/día	3	ES graves: PBO 5,1%, R 0,5-2,5 mg/día 6%, R 3-6 mg/día 8,1% R (b): somnolencia, dolor abdominal, náuseas, vértigo, fatiga, dispepsia, faringitis, ↑ frecuencia cardíaca. Síntomas extrapiramidales: PBO<R 0,5-2,5 mg/día<R 3-6 mg/día. ↑peso R>PBO (a).	R: 12% (ES) (c)  PBO: 7% (ES)
<b>Aripiprazol</b> (Findling, Nyilas et al. 2009)	N=296 (98 ARI 10, 99 ARI 30, 99 PBO) 10-17 años	ARI 10 mg/día ARI 30 mg/día	4	ARI: somnolencia, fatiga y efectos extrapiramidales (ARI 10, 12.2%; ARI 30, 26.3%; PBO 3.1%). ARI 10 y 30~ PBO: aumento de peso, parámetros analíticos o cambios en el EKG.	ARI 10: 14,3% (4 por ES) ARI 30: 22,2% (7 por ES) PBO: 23,2% (2 por ES)

† Duración en semanas

\*Niveles séricos

(a) Diferencias estadísticamente significativas entre principio activo y placebo o entre dos ramas de tratamiento.

(b) Efectos adversos presentes en ≥5% con el tratamiento activo y al menos el doble que PBO

(c) Los autores solo hacen referencia a los abandonos por efectos adversos

Abreviaturas: ES= Efectos secundarios, NS= No significativo, PBO= Placebo, AV= Ácido Valproico, Q= Quetiapina, O= Olanzapina, ARI= Aripiprazol, R= Risperidona, EKG= electrocardiograma, ALT= Alanina Aminotransferasa, TA= Tensión arterial

### 1.6.3.1. Efectos secundarios metabólicos

Las personas con enfermedades mentales tienen elevada prevalencia de factores conocidos de riesgo cardiovascular, entre los que destacan alteraciones metabólicas como la obesidad, las dislipidemias, la hipertensión y la diabetes (Newcomer 2006). Las enfermedades cardiovasculares son además responsables de elevada morbilidad, con pérdida de potencial de años durante

la vida y mortalidad prematura en estos pacientes (Colton and Manderscheid 2006).

En el caso del trastorno bipolar, cada vez es mayor la evidencia del elevado riesgo médico que presentan estos pacientes debido a la concurrencia de obesidad y de otras alteraciones endocrinas que pueden además verse afectadas por ciertos patrones de comportamiento (Regenold, Thapar et al. 2002; Taylor and MacQueen 2006; Birkenaes, Opjordsmoen et al. 2007; Bobes, Saiz et al. 2008; Correll, Frederickson et al. 2008; Fagiolini, Chengappa et al. 2008; Garcia-Portilla, Saiz et al. 2008). Las alteraciones metabólicas se asemejan a las que han sido estudiadas de manera más consistente en otras enfermedades mentales graves como la esquizofrenia o el trastorno esquizoafectivo (Newcomer 2006; Bobes, Arango et al. 2007; Bobes, Arango et al. 2010).

Uno de los factores que con más frecuencia se han asociado con el incremento de riesgo metabólico en los pacientes con enfermedades mentales son los tratamientos psicofarmacológicos; de ellos, los antipsicóticos de segunda generación tienen especial relación con el incremento del riesgo metabólico, tanto en poblaciones pediátricas como en adultos (Correll and Carlson 2006; Newcomer 2006). Por tanto, el reciente aumento en la utilización de estas medicaciones en niños y adolescentes supone un motivo de preocupación.

Cada vez hay más evidencia de que los pacientes pediátricos tienen más riesgo que los adultos de desarrollar alteraciones metabólicas secundarias a los antipsicóticos, que además conllevan más carga asociada (Woods, Martin et al. 2002; Correll and Carlson 2006; Fraguas, Correll et al. 2010). Entre las posibles explicaciones a este fenómeno destacan el riesgo de interacciones de los fármacos con procesos del neurodesarrollo (Woods, Martin et al. 2002) y el hecho de que en estudios con poblaciones pediátricas habitualmente el tiempo medio de exposición previa a medicaciones es menor, por lo que el fenómeno de arrastre de efectos secundarios anteriores también es menor. El aumento de peso es uno de los efectos adversos relacionados más frecuentemente con el uso de antipsicóticos de segunda generación (Correll and Carlson 2006; Correll

2008). Se trata de una alteración que juega un papel central y regulador respecto a otros efectos metabólicos y que cuando ocurre durante la infancia puede tener efectos deletéreos tanto a corto como a largo plazo (Correll, Penzner et al. 2006).

En adultos, algunos estudios han comparado la presencia de alteraciones metabólicas presentes en los pacientes con distintos diagnósticos psiquiátricos. Aunque en la mayoría de ellos es patente la presencia de incremento de peso y de alteraciones metabólicas, no es posible determinar un patrón de afectación claro dependiente del diagnóstico. Algunos estudios refieren mayor incidencia de diabetes de tipo 2 en pacientes con trastorno bipolar I y trastorno esquizoafectivo en comparación con depresión mayor o esquizofrenia (Regenold, Thapar et al. 2002), otros sugieren mayor vulnerabilidad para desarrollar alteración en la regulación de la glucosa y síndrome metabólico en pacientes con trastorno esquizoafectivo que en pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar (van Winkel, De Hert et al. 2008) y aún otros muestran mayor probabilidad de dislipidemia, diabetes, hipertensión y enfermedad coronaria en pacientes con trastorno bipolar frente a pacientes con trastorno esquizoafectivo o esquizofrenia (Kilbourne, Brar et al. 2007). Finalmente, también hay literatura que sugiere que los cambios no son específicos dependiendo del diagnóstico, sino que pueden estar relacionados con otros factores como la edad, el peso o el uso de medicaciones como los antipsicóticos (Birkenaes, Opjordsmoen et al. 2007; Correll, Frederickson et al. 2008). En cualquier caso, todos estos estudios incluyen pacientes adultos que ya se encontraban en tratamiento en el momento de la evaluación basal. No se ha realizado, según nuestro conocimiento, ninguna evaluación de las potenciales diferencias metabólicas entre pacientes menores con diagnóstico de trastorno bipolar frente a otros diagnósticos evaluados antes y después del inicio de tratamiento con antipsicóticos.

#### **1.6.4. Guías de práctica clínica del trastorno bipolar de inicio temprano**

Las guías clínicas vigentes en el momento actual aún basan sus recomendaciones de tratamiento para niños y adolescentes con trastorno

bipolar de inicio temprano en la evidencia disponible para los adultos (Kowatch, Fristad et al. 2005; NICE 2006; McClellan, Kowatch et al. 2007). Según las recomendaciones de la Academia Americana de Psiquiatría del Niño y del Adolescente (Kowatch, Fristad et al. 2005; McClellan, Kowatch et al. 2007), los pacientes que presentan síntomas psicóticos en el contexto de un episodio de manía deberán recibir como primera opción la combinación de un estabilizador del ánimo como el litio, el ácido valproico o la carbamazepina con un antipsicótico de segunda generación como la olanzapina, la risperidona o la quetiapina. Si la respuesta fuera tan sólo parcial, se pueden considerar como segunda línea de tratamiento la combinación de litio más ácido valproico o más carbamazepina con un antipsicótico de segunda generación. La guía elaborada por el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica británico (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE), por el contrario, no distingue entre trastorno bipolar con o sin síntomas psicóticos, recomendando explícitamente que en los menores con trastorno bipolar I se sigan las recomendaciones generales para adultos, es decir, utilización de antipsicóticos en caso de episodios de manía grave con alteración conductual importante y de litio o ácido valproico en casos menos graves, aunque tomando precauciones como iniciar tratamiento con dosis menores, controlar regularmente el peso y los niveles de prolactina y añadir a los antipsicóticos, litio o ácido valproico en caso de respuesta insuficiente, evitando este último en chicas debido al riesgo de ovario poliquístico y de efectos teratogénicos (NICE 2006). En el tratamiento a largo plazo, la guía NICE recomienda también seguir las recomendaciones para adultos con algunas modificaciones, que incluyen 1) como profilaxis de primera línea usar antipsicóticos atípicos que se asocien con poca ganancia ponderal y sin elevación de los niveles de prolactina y como tratamientos de segunda línea usar litio en chicas y litio o ácido valproico en chicos, 2) proporcionar apoyo e información a padres y cuidadores acerca del manejo de la enfermedad y de la importancia de mantener un estilo de vida adecuado y sin estrés y 3) aconsejar en el centro escolar sobre cómo manejar alumnos con este problema (NICE 2006).

## **2. OBJETIVOS**



## **2. OBJETIVOS**

- Describir los cambios en el volumen de consultas médicas con diagnóstico de trastorno bipolar durante 10 años, entre 1994 y 2003, en una muestra representativa de las consultas médicas ambulatorias de EEUU, separadamente para pacientes menores y mayores de 19 años de edad.

- Comparar las prescripciones de tratamientos psicofarmacológicos durante las visitas médicas ambulatorias en pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar menores y mayores de 19 años de edad en una muestra representativa de las consultas médicas ambulatorias de EEUU llevadas a cabo entre 1999 y 2003.

- Describir los cambios en el volumen total de sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo y los cambios en el volumen de sustancia gris y de líquido cefalorraquídeo en distintas regiones de interés cerebrales (frontal, parietal, temporal y occipital) en una cohorte de pacientes adolescentes con un primer episodio psicótico de duración breve en el momento de la evaluación basal (menos de 6 meses desde la aparición de los síntomas psicóticos) y en una cohorte de controles sanos pareados por edad, sexo y años de educación seguidas ambas durante 2 años.

- Comparar los cambios en el volumen total de sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo y los cambios de volumen de sustancia gris y líquido cefalorraquídeo en distintas regiones cerebrales de interés (frontal, parietal, temporal y occipital) en pacientes adolescentes con trastorno bipolar de inicio temprano con síntomas psicóticos frente a pacientes con esquizofrenia de inicio temprano (ambos grupos con menos de 6 meses desde la aparición de los síntomas psicóticos en la evaluación basal) y controles sanos pareados por edad, sexo y años de educación seguidos durante 2 años.

- Determinar el peso (peso en kilogramos, índice de masa corporal e índice de masa corporal ajustado para edad y género) y los parámetros metabólicos basales en niños y adolescentes con trastorno bipolar y con otros trastorno

psicóticos y no psicóticos sin exposición previa, o con una exposición menor de un mes, a antipsicóticos.

- Comparar los cambios en peso (aumento significativo de peso definido a priori como aumento de peso  $\geq 5\%$  o aumento del índice de masa corporal ajustado por edad y género  $\geq 0,5$ ), en parámetros metabólicos y en el porcentaje de pacientes en riesgo de salud (definidos como aquellos con índice de masa corporal  $\geq$  al percentil 95 o  $\geq$  al percentil 85 con presencia de otra complicación de la obesidad como hipertensión, dislipidemia o hiperglucemia) en niños y adolescentes con trastorno bipolar y con otros trastornos psicóticos y no psicóticos sin exposición previa, o con una exposición menor de un mes, a antipsicóticos en el momento basal, tras tres meses de tratamiento con alguno de los siguientes antipsicóticos de segunda generación: olanzapina, risperidona o quetiapina.

### **3. HIPÓTESIS**



### **3. HIPÓTESIS**

- En los últimos años ha aumentado el número de diagnósticos de trastorno bipolar en niños y adolescentes realizados en las consultas ambulatorias de EEUU. El aumento de diagnósticos en menores ha sido mayor que el aumento en el número de diagnósticos en adultos durante el mismo periodo de tiempo.
  
- El tratamiento psicofarmacológico prescrito en las consultas ambulatorias de EEUU para niños y adolescentes y adultos con diagnóstico de trastorno bipolar será comparable.
  
- Los pacientes con primeros episodios psicóticos de inicio temprano presentarán disminución de volumen de la sustancia gris, fundamentalmente a nivel frontal, frente a controles en los 2 primeros años tras el primer episodio psicótico.
  
- Los cambios volumétricos medidos mediante RMN serán comparables en pacientes con trastorno bipolar de inicio temprano y en el resto de pacientes con psicosis de inicio temprano que no desarrollan un trastorno bipolar.
  
- Los niños y adolescentes con trastorno bipolar de inicio temprano que no hayan estado previamente en tratamiento con antipsicóticos, presentarán aumento de peso y cambios en el metabolismo evidentes ya a los 3 meses de iniciar tratamiento con antipsicóticos de segunda generación.
  
- Los cambios en el peso y en los índices metabólicos serán comparables en niños y adolescentes con trastorno bipolar y en niños y adolescentes con otras psicosis u otros trastornos mentales no psicóticos que hayan tomado estos tratamientos durante un tiempo similar.



## 4. MÉTODOS



## 4. MÉTODOS

*Moreno C., Laje G., Blanco C., Jiang H., Schmidt AB., Olfson M. National Trends in the Outpatient Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder in Youth. Archives of General Psychiatry, 64(9):1032-9, 2007.*

### *Muestra*

Los datos utilizados proceden de la Encuesta Nacional de Asistencia Médica Ambulatoria (National Ambulatory Medical Care Survey, NAMCS), encuesta anual que lleva a cabo el Centro Nacional de Estadística de la Salud de EEUU. Se trata de una muestra representativa de visitas a consultas médicas ambulatorias en EEUU obtenida mediante un muestreo probabilístico multi-etapa que se realiza por conglomerados (1º condados o áreas metropolitanas, 2º consultas dentro de dichos condados y 3º visitas dentro de cada consulta). Durante una semana, los facultativos completaron un formulario de una página acerca de características demográficas, clínicas y de tratamiento de cada una de las visitas incluidas en el muestreo.

Siguiendo las recomendaciones del Centro Nacional de Estadística se combinaron datos de encuestas de años contiguos para hacer estimaciones más fiables de los cambios al aumentar el número de visitas (1994-5, 1996-7, 1998-9, 2000-1, 2002-3). En la comparación de los tratamientos prescritos a niños y adolescentes y a adultos se combinaron los datos de los años 1999 a 2003. La tasa de respuesta a lo largo de los años incluidos en el estudio varió entre el 70 y el 73%.

### *Variables*

Se incluyeron los diagnósticos clínicos realizados por el médico habitual del paciente según la Clasificación Internacional de Enfermedades, versión 9, Modificación Clínica (CIE-9-MC). La CIE-9-MC es un sistema de codificación cuya sección de trastornos mentales es enteramente congruente con la clasificación DSM-IV.

No se utilizó ningún instrumento diagnóstico específico. Los pacientes se seleccionaron cuando recibían uno de los siguientes diagnósticos: manía bipolar (códigos 296.0, 296.1 y 296.4), depresión bipolar (código 296.5), trastorno bipolar mixto (código 296. 6) y trastorno bipolar no especificado (códigos 296. 7 al 296. 80 y 296.89). Se incluyeron trastornos psiquiátricos comórbidos (podían incluirse hasta 5 diagnósticos en total por paciente).

Las medicaciones prescritas se agruparon en: estabilizadores del ánimo (litio y anticonvulsivantes, subdividiendo éstos a su vez en 2 categorías, valproato y otros que incluían: carbamazepina, lamotrigina, topiramato, gabapentina, oxcarbazepina, levetiracetam y tiagabina), antipsicóticos (1ª o 2ª generación: clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol), antidepresivos (tricíclicos, tetracíclicos, ISRS y otros, incluyendo: venlafaxina, bupropion, trazodona, nefazodona, mirtazapina, e inhibidores de la monoamino oxidasa), benzodiazepinas y estimulantes. Se evaluó también la presencia o no de tratamiento con psicoterapia.

Los datos relativos al modo de pago de las visitas se colapsaron en 3 categorías no excluyentes: seguro público (Medicare, Medicaid y otros seguros gubernamentales), seguro privado y otros (desconocido, pago privado por consulta, etc.)

Las variables sociodemográficas (edad, género, raza, etnia) y duración de visitas (en minutos) fueron recogidas por el médico habitual. También se recogió si el médico había visto con anterioridad al paciente o si se trataba de la primera visita.

#### *Estrategia analítica*

Se estimó la tasa de visitas por 100.000 habitantes, la proporción de visitas con trastorno bipolar frente al total de visitas de Salud Mental y la proporción de visitas con trastorno bipolar frente al total de visitas ambulatorias para los años 1994-5, 1996-7, 1998-9, 2000-1 y 2002-3. Estas estimaciones se utilizaron para realizar un análisis de tendencias de las visitas de menores y adultos con diagnóstico de trastorno bipolar durante dichos intervalos de

tiempo. Los análisis se detallan a continuación:

-Tasa de visitas con diagnóstico de trastorno bipolar por 100.000 habitantes: cálculo ponderado del número de visitas con diagnóstico de trastorno bipolar / estimación de la población  $\leq 19$  años (muestra menores) y mayor de 19 años (muestra adultos) según los censos poblacionales de EEUU de 1990 y 2000.

-Proporción de visitas con diagnóstico de trastorno bipolar del total visitas de Salud Mental: cálculo ponderado del número de visitas con diagnóstico de trastorno bipolar / cálculo ponderado del número de visitas con diagnóstico psiquiátrico (aquellas visitas con alguno de los siguientes diagnósticos CIE-9-CM: 290-319, 780.1 y 995.5) para los 2 grupos de edad.

-Proporción de visitas con diagnóstico de trastorno bipolar del total de visitas (cálculo ponderado del número de visitas con diagnóstico de trastorno bipolar / cálculo ponderado del número de visitas con cualquier diagnóstico).

Para examinar si las características de los pacientes diagnosticados de trastorno bipolar variaban según el grupo de edad se compararon las visitas con diagnóstico de trastorno bipolar de menores y de adultos respecto a las siguientes características: características sociodemográficas, tipo de seguro, comorbilidad psiquiátrica, tratamiento psicofarmacológico, tratamiento psicoterapéutico y atención por psiquiatra. Debido a que el número de visitas con diagnóstico de trastorno bipolar en niños y adolescentes previas a 1999 era muy bajo, lo que resultaría en estimaciones no fiables, se utilizaron datos combinados de las encuestas de 1999 a 2003 para llevar a cabo estos análisis.

#### *Procedimiento estadístico*

El Centro Nacional de Estadística de la Salud de EEUU pondera cada visita del NAMCS para corregir las imperfecciones de la muestra (ej: desigualdades étnicas), por lo que los porcentajes referidos se calculan a partir de cálculos ponderados.

Para evaluar el cambio en el tiempo de las tasas de visitas con diagnóstico de trastorno bipolar respecto al total de población se utilizó una regresión lineal cuya variable de respuesta era  $\log[\text{tasa}/(1-\text{tasa})]$  de visitas con diagnóstico de trastorno bipolar, en la que se incluyeron los siguientes predictores: año, grupo de edad (niños y adolescentes vs. adultos) y su interacción.

Para evaluar el cambio en el tiempo en la proporción de visitas con diagnóstico de trastorno bipolar respecto al total de visitas médicas ambulatorias de niños/adolescentes y adultos, se usó un análisis de regresión logística cuya variable de respuesta era la probabilidad de visitas con diagnóstico de trastorno bipolar respecto a todas las visitas ambulatorias, incluyendo como predictores: año, grupo de edad (niños y adolescentes vs. adultos) y su interacción.

En ambos modelos, si la interacción no era significativa, se volvían a repetir los análisis sin incluir la interacción.

Para todos los cálculos, las categorías de referencia fueron niños/adolescentes y adultos sin trastorno bipolar. El coeficiente de la variable tiempo refleja la tasa de incremento de las visitas de adultos con diagnóstico de trastorno bipolar. La tasa de incremento de las visitas de niños/adolescentes con trastorno bipolar se obtiene añadiendo los coeficientes tiempo e interacción. La interacción mide las diferencias entre grupos en la tasa de incremento de visitas con diagnóstico de trastorno bipolar.

Las diferencias en las visitas de niños/adolescentes y adultos con trastorno bipolar (1999-2003) respecto a características clínicas y sociodemográficas se examinaron mediante tests  $\chi^2$  (para variables categóricas) y t-tests (para variables continuas). Se llevaron a cabo regresiones logísticas para determinar los factores demográficos y clínicos asociados con el diagnóstico de trastorno bipolar.

Todos los análisis se realizaron con dos colas, fijándose el nivel de

significación estadística en 0,05. Se utilizaron los paquetes estadísticos SUDAAN versión 9.0.1 y SAS versión 9.1.3 para realizar los análisis.

*Reig S., **Moreno C.**, Moreno D., Burdalo M., Janssen J., Parellada M., Zabala A., Desco M., Arango C. Progression of Brain Volume Changes in Adolescent-Onset Psychosis. Schizophrenia Bulletin, 35 (1): 233-43, 2009*

### *Muestra*

En este estudio se incluyeron 23 pacientes, 17 varones y 6 mujeres, con edades comprendidas entre los 12 y los 17 años (edad media  $15,8 \pm 1,7$  años), con un primer episodio psicótico con duración inferior a los 6 meses, reclutados a partir de aquellos pacientes ingresados de manera consecutiva en la Unidad de Hospitalización Breve de Psiquiatría de Adolescentes del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, que cubre un área sanitaria de aproximadamente 3,5 millones de habitantes.

Se incluyeron además 37 controles sanos, 23 varones y 14 mujeres, sin ningún diagnóstico psiquiátrico, con edades entre los 12 y los 17 años, (edad media  $15,3 \pm 1,4$  años), reclutados a partir de los alumnos de 5 colegios. Los criterios de exclusión para ambos grupos, pacientes y controles sanos, fueron los siguientes: presencia de (en controles) o co-morbilidad con (en pacientes) otros trastornos psiquiátricos de eje I incluyendo el abuso o dependencia de tóxicos, trastornos generalizados del desarrollo, enfermedades neurológicas, traumatismo craneoencefálico, retraso mental, embarazo y/o lactancia.

Se recogieron datos clínicos y de neuroimagen de todos los participantes tanto en el momento basal como tras dos años de evolución de la enfermedad. Durante estos dos años se perdió seguimiento de dos pacientes y de tres controles. De los pacientes, uno rehusó ser evaluado y otro no pudo ser evaluado por cambio de país de residencia. De los controles, uno rehusó ser evaluado, otro desarrolló miedo a la prueba de resonancia magnética y el tercero no pudo realizarse la prueba de la resonancia al tener ortodoncia metálica. Por tanto, la muestra definitiva de pacientes para los que se contaba

con datos basales y longitudinales sobre la que se realizaron los análisis para este estudio, se compone de 21 pacientes y 34 controles, la mayoría de ellos varones (16 de los pacientes y 21 de los controles).

El tiempo transcurrido entre los primeros síntomas psicóticos y la primera resonancia magnética fue breve ( $3,2 \pm 3$  meses de media). Los controles y los pacientes estaban pareados por edad, género y años de educación.

Previamente a su puesta en marcha, este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, en el que se desarrolló. Antes de la inclusión en el estudio, los pacientes y sus representantes legales debían firmar el consentimiento informado de participación, o asentir en el caso de los pacientes menores de 12 años. Todos los pacientes en los que se realizó resonancia magnética cumplían los criterios de seguridad para esta prueba.

### *Variables*

En la evaluación basal se tomaron datos sociodemográficos y se realizaron evaluación física, evaluación clínica y RMN cerebral del paciente. Las evaluaciones clínicas y de neuroimagen se repitieron a los 2 años de seguimiento.

Las evaluaciones clínicas las llevaron a cabo 4 psiquiatras experimentados. Se utilizó la versión española de la entrevista diagnóstica K-SADS-PL (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children Present and Lifetime version) (Ulloa, Ortiz et al. 2006) para obtener diagnósticos DSM-IV tanto a nivel basal como a los dos años de seguimiento. Los trastornos generalizados del desarrollo, uno de los criterios de exclusión, no pueden obtenerse a partir de la K-SADS-PL, por lo que se realizó diagnóstico mediante entrevistas clínicas, basado en los criterios DSM-IV. El funcionamiento global se evaluó con la escala GAF (Global Assessment of Functioning Scale) (Endicott, Spitzer et al. 1976). Los síntomas psicóticos se evaluaron en el grupo de pacientes con la versión española validada de la escala PANSS (Positive and Negative Symptom Scale) (Peralta and Cuesta

1994). La correlación intraclase entre los 4 psiquiatras en la administración de la PANSS fue excelente, con coeficientes de correlación intraclase entre 0,72 y 0,96. En la evaluación basal también se administró a los pacientes la escala Strauss and Carpenter Outcome Scale (Strauss and Carpenter 1972). Los datos sociodemográficos recogidos incluían status socioeconómico parental medido mediante la escala Hollingshead-Redlich Scale (Hollingshead and Redlich 1954). La lateralidad se examinó mediante la escala de evaluación neurológica NES (Neurological Evaluation Scale) (Buchanan and Heinrichs 1989).

Todos los pacientes habían recibido tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en el momento de realizar la RMN basal durante una media de  $3,7 \pm 5,5$  semanas. No se observó correlación entre la duración de la enfermedad o del tratamiento y las variables de volumen cerebral.

Durante el tiempo de seguimiento, los tratamientos se modificaron de acuerdo con criterios clínicos sin seguir ningún protocolo preestablecido. En la evaluación final el 90,5% de los pacientes recibían aún tratamiento con antipsicóticos de segunda generación.

Por motivos exploratorios se subdividió el grupo de pacientes en 2 subgrupos: esquizofrenia y trastornos psicóticos no esquizofrénicos (grupo que incluía trastorno bipolar, depresión con síntomas psicóticos, episodios psicóticos breves y psicosis atípica), utilizando los diagnósticos generados tras la entrevista psiquiátrica y confirmados tras la administración de la K-SADS-PL en la evaluación longitudinal. En un segundo análisis exploratorio, no incluido en el artículo y cuyos resultados se incluyen en el ANEXO 1, se analizaron posteriormente las diferencias en la evolución de los cambios en los 2 grupos más importantes de pacientes, aquellos con esquizofrenia y con trastorno bipolar, frente a controles.

#### *Adquisición y procesamiento de las imágenes de Resonancia Magnética Nuclear*

Se obtuvieron 2 resonancias de cada sujeto, una en la evaluación basal y

otra tras 2 años de seguimiento. La resonancia basal se llevó a cabo lo antes posible tras la evaluación clínica, para minimizar el efecto de potenciales factores de confusión como la medicación u otros factores relacionados con el inicio de la enfermedad. El tiempo transcurrido desde la evaluación clínica y la resonancia basal fue de media  $2,5 \pm 5,5$  semanas, mediana 0,4 semanas y rango 0-24 semanas. La resonancia de seguimiento fue realizada  $24,2 \pm 0,7$  meses después, no objetivándose diferencias entre pacientes y controles en el tiempo transcurrido entre ambas resonancias. Se realizaron las resonancias de pacientes y controles en las mismas fechas, para evitar sesgos en ambas cohortes debidos a diferencias en las condiciones del equipamiento para las resonancias. Las resonancias se adquirieron con un scanner Philips Gyroscan de 1,5 Tesla. Se utilizó el mismo protocolo de adquisición de imágenes en el momento basal y tras 2 años de seguimiento. Las secuencias T1 tenían los siguientes parámetros: tamaño de la matriz 256 x 256, tamaño del pixel 0,9x0,9 mm (FOV 256 mm), ángulo de rotación 30°, tiempo de eco 4,6 ms, grosor del corte 1,5 mm. Las secuencias T2 se adquirieron para la segmentación del volumen intracraneal (VIC), verificación de la segmentación del líquido cefalorraquídeo (LCR) y uso clínico, siendo sus parámetros los siguientes: Turbo-spin eco, tamaño de la matriz 256 x 256, grosor del corte 3,5 mm.

#### *Segmentación y definición de las regiones de interés*

Para medir los volúmenes cerebrales de los principales lóbulos cerebrales se utilizó un método de segmentación semiautomática del cerebro basado en el atlas Tailarach (Andreasen, Rajarethinam et al. 1996; Kates, Warsofsky et al. 1999), utilizado previamente en estudios longitudinales que miden cambios de volumen. El procedimiento utilizado consta de dos pasos. Primero se circunscribe el craneo mediante una máscara de volumen intracraneal que se obtiene a partir de la secuencia T2, en la que los bordes externos del surco de LCR son claramente visibles. Esta imagen del volumen intracraneal se corregistra con la secuencia T1 para la segmentación de tejido cerebral en sustancia gris (SG), sustancia blanca (SB) y LCR y segmentación del cerebelo. A continuación se aplica el sistema de referencias de Tailarach para definir regiones de interés y obtener datos de volumen. Las imágenes de RMN se procesaron mediante un software desarrollado localmente. La segmentación de

tejidos cerebrales se realizó utilizando los algoritmos standard en SPM2 (Statistical Parametric Mapping). La plantilla Talairach se montó sobre las imágenes de RMN cerebral editadas seleccionando manualmente la posición de las comisuras anterior y posterior y un tercer punto en el plano sagital medio. Con las coordenadas de estos puntos se calculaba la transformación necesaria para la creación del espacio Tairarach, completada de forma automática por la aplicación informática, que también creaba la red tridimensional. Con este proceso para cada cerebro se obtuvieron 1056 celdas de la red proporcional Tairarach, sobre las que se superpusieron máscaras de tejido en 3D correspondientes a la SG y el LCR. El volumen para cada región de interés (ROI) y tipo de tejido se calculó sumando el número de voxels siguiendo los agrupamientos regionales de celdas descritos en estudios previos (Andreasen, Rajarethinam et al. 1996; Kates, Warsofsky et al. 1999). Este método demostró adecuada fiabilidad en nuestra muestra (ICC 0,96-0,99 para SG y 0,89-0,99 para LCR). Las ROI que se incluyeron en el análisis fueron los lóbulos frontal, parietal y occipital. También se calcularon la SG y el LCR totales. Para cada ROI se obtuvieron volúmenes de cada hemisferio y de SG y LCR por separado, excepto en el lóbulo occipital, en el que dada la marcada asimetría de esta región no se pudieron obtener medidas de cada hemisferio. No se incluyeron en el análisis los datos de volumen de la SB para reducir la dimensionalidad de los análisis. El VIC total se calculó sumando los volúmenes totales de SG, SB y LCR, incluyendo los del cerebelo.

El cambio longitudinal en volumen se calculó midiendo la diferencia entre los volúmenes finales (a los 2 años de seguimiento) e iniciales de cada ROI, usando un cociente para el volumen total de cada ROI para permitir la comparación de tasas de cambio en medidas de tamaño diferente. Siendo improbable que en los 2 años de seguimiento hubiera cambios intrasujeto en tamaño intracraneal dada la edad de los sujetos, se asumió que los cambios en volumen intracraneal (VIC) entre diferentes scanners serían debidos a la posición de la cabeza y a diferencias potenciales en el calibrado de las máquinas, calculándose un factor de corrección como un cociente entre los ICV basal y final ( $E\_VIC = VIC1/VIC2$ ). Los valores medios de este factor de corrección expresados como diferencia de porcentajes entre VIC1 e VIC2

fueron similares entre pacientes (media 0,44%) y controles (media 0,33%). Por tanto, la magnitud del cambio relativo en volumen basal (Vol1) y final (Vol2) de cada ROI se calculó con la siguiente fórmula:

$$\text{Cambio longitudinal} = \{[(\text{Vol2} \times E\_VIC) - \text{Vol1}] / \text{Vol1}\} \times 100$$

### *Análisis estadístico*

Las diferencias entre pacientes y controles en datos demográficos se analizaron mediante la t de Student, el test exacto de Fisher y tests chi-cuadrado.

Se realizaron análisis separados por género debido a las diferencias entre hombres y mujeres en el desarrollo cerebral y en alteraciones cerebrales relacionadas con la psicosis. Los datos de volumen basales se analizaron mediante ANCOVA, utilizando el VIC como covariante. A pesar de no haber diferencias significativas entre pacientes y controles en VIC, el tamaño cerebral se usó como covariante debido a los cambios que tienen lugar durante el desarrollo cerebral de los adolescentes en las edades comprendidas entre 12 y 18 años, las utilizadas en este estudio. Para analizar cambios longitudinales en síntomas clínicos y en variables volumétricas en cada grupo se utilizó la t de Student. La hipótesis de las diferencias en cambio longitudinal en pacientes y controles se analizó mediante ANCOVA de medidas repetidas incluyendo como factor intrasujeto tiempo, expresado como volumen en el momento basal (Vol 1) y a los 2 años de seguimiento (Vol 2) para cada paciente, como factor intersujeto diagnóstico (pacientes frente a controles) y como covariante VIC basal. En los análisis exploratorios, no incluídos en el artículo original, para evaluar la presencia de diferencias entre pacientes con esquizofrenia y con trastorno bipolar en los valores de cambio volumétrico longitudinal, se empleó un modelo de ANCOVA utilizando como factor de interés el diagnóstico, y como covariables el volumen intracraneal y la interacción sexo x diagnóstico. Este modelo permite incluir la muestra completa de ambos sexos.

Como el principal objetivo del estudio era investigar si los cambios en los volúmenes cerebrales tras 2 años de seguimiento diferían en pacientes y

controles, los análisis se centraron en interacciones significativas tiempo x diagnóstico. Se realizó un análisis exploratorio para examinar la asociación entre las medidas de volumen y las variables clínicas utilizando el coeficiente de correlación lineal de Pearson. Los análisis estadísticos de dos colas se realizaron mediante SAS (9.0), considerando estadísticamente significativo un valor  $p=0,05$ .

**Moreno C., Merchán-Naranjo J., Álvarez M., Baeza I., Alda JA., Martínez-Cantarero C., Parellada M., Sánchez B., de la Serna E., Giráldez M., Arango C.** *Metabolic effects of second-generation antipsychotics in bipolar youth: Comparison with other psychotic and non-psychotic diagnoses. Bipolar Disorders, 12(2):172-84, 2010.*

#### *Muestra*

Los pacientes incluidos en este estudio procedían de 2 estudios naturalísticos longitudinales llevados a cabo en 4 unidades de psiquiatría infanto-juvenil españolas (Hospital Gregorio Marañón, Madrid; Hospital Clinic, Barcelona; Hospital San Juan de Dios, Barcelona; y Hospital Niño Jesús, Madrid). Uno de los estudios reclutaba niños y adolescentes con un primer episodio psicótico y el otro pacientes en los que se iniciaba por primera vez tratamiento con antipsicóticos, independientemente del diagnóstico. Los pacientes fueron reclutados entre junio de 2005 y febrero de 2008. Para los análisis referidos en este artículo se seleccionaron de entre los niños y adolescentes incluidos en ambos estudios aquellos que cumplían los siguientes criterios de inclusión: 1) estar en tratamiento con olanzapina, risperidona o quetiapina, los 3 antipsicóticos de segunda generación prescritos más frecuentemente en nuestro medio en el momento del diseño del estudio (Laita, Cifuentes et al. 2007); 2) tiempo de tratamiento inferior a 30 días con dichos antipsicóticos previo a la inclusión en el estudio; 3) no haber tenido tratamiento con ningún antipsicótico previamente; 4) haber estado en tratamiento con olanzapina, risperidona o quetiapina durante al menos 30 días durante los 3 meses de seguimiento; 5) uso concomitante de otro antipsicótico de segunda generación limitado a 10 días como máximo; 6) tener evaluaciones de

laboratorio y medidas antropométricas basales y a los 3 meses de seguimiento; 6) no cumplir criterios de trastorno de conducta alimentaria; 7) cumplir con el tratamiento según juicio clínico del psiquiatra clínico a cargo.

El estudio fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación de todos los centros participantes. Previamente a su inclusión en el estudio, los pacientes y sus representantes legales firmaron el consentimiento informado de participación, o asintieron en el caso de los pacientes menores de 12 años.

### *Variables*

Se recogieron los datos sociodemográficos previamente a la evaluación. Los diagnósticos fueron establecidos por los psiquiatras clínicos, dividiéndose a los pacientes en 3 grupos: trastorno bipolar, otros trastornos psicóticos (llamados a partir de ahora trastornos psicóticos) y otros trastornos no-psicóticos (llamados a partir de ahora trastornos no psicóticos).

En la evaluación basal los pacientes no habían recibido tratamiento previo con antipsicóticos (pacientes *naïve* para antipsicóticos) o lo habían recibido durante menos de 30 días (pacientes *cuasi-naïve* para antipsicóticos). Se calcularon las dosis medias en mg/día de los 3 antipsicóticos incluidos en el estudio. Para incrementar la comparabilidad entre grupos, las dosis media y acumulada (dosis media x tiempo de exposición) de los antipsicóticos se calcularon también como equivalentes de clorpromazina. El cumplimiento fue evaluado por el psiquiatra clínico a cargo y, en 30 de los pacientes cumplidores, de forma complementaria mediante cromatografía líquida de alta resolución (Alliance HPLC System, Waters). Dicho método reveló que la fiabilidad del cumplimiento valorado por los psiquiatras era del 90%, ya que 3 de los 30 pacientes se revelaron como no cumplidores (estos pacientes no se incluyeron en la muestra final).

El tratamiento concomitante con otra medicación psiquiátrica fue registrado como tratamiento con antidepresivos, anticolinérgicos, estimulantes, benzodiazepinas y estabilizantes del ánimo (que incluían litio, ácido valproico, carbamacepina, lamotrigina, topiramato, gabapentina y oxcarbacepina).

Las evaluaciones fueron realizadas en el momento basal y a los 3 meses, incluyendo medidas antropométricas, analítica sanguínea en ayunas (glucosa plasmática, triglicéridos, colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), hormona estimulante del tiroides (TSH) y tiroxina libre (T4), peso en kilogramos (kg), índice de masa corporal (IMC=peso en kg/talla en metros<sup>2</sup>) e IMC z-score (valores de IMC ajustados para edad y género mediante conversión a z-score mediante tablas normativas para población española (Sobradillo B 2004) para corregir por las variaciones en IMC debidas a estos parámetros). Se definió a priori el incremento de peso significativo como aumento  $\geq 5\%$  o aumento  $\geq 0.5$  en el IMC z-score durante los 3 meses de seguimiento (Correll and Carlson 2006; Correll, Penzner et al. 2006). Se creó una categoría de “en riesgo de efectos adversos sobre la salud” que incluía aquellos pacientes con percentil de IMC  $\geq 95$  o percentil de IMC  $\geq 85$  junto con otra complicación derivada de la obesidad (hipertensión, dislipidemia o hipertrigliceridemia) (Correll and Carlson 2006; Correll, Penzner et al. 2006; Fraguas, Merchan-Naranjo et al. 2008).

#### *Análisis estadístico*

Las diferencias entre grupos diagnósticos en variables sociodemográficas se exploraron mediante tests chi cuadrado (variables cualitativas) y análisis de la varianza (variables cuantitativas) seguidos de tests post hoc para identificar diferencias entre grupos.

Las diferencias en variables metabólicas basales se exploraron mediante análisis de la covarianza (utilizando Sidak post hoc para comparaciones múltiples) controlando los análisis por edad, hospitalización psiquiátrica e IMC z-score basal (excepto en el caso de las medidas de peso). Las diferencias en las variables metabólicas entre grupos a los 3 meses y en los porcentajes de cambio de las mismas (entre el momento basal y la evaluación a los 3 meses) se analizaron mediante análisis de la covarianza controlando por edad, dosis acumulada de antipsicótico, tratamiento concomitante (estabilizantes, estimulantes y anticolinérgicos), hospitalización psiquiátrica, IMC z-score basal (excepto en el caso de las medidas de peso) y

valores basales de cada variable. Las diferencias en los porcentajes de cambio dentro de cada grupo diagnóstico se analizaron mediante el test de Wilcoxon (variables continuas) o el test de McNemar (variables dicotómicas).

Para examinar la influencia de los factores clínicos y sociodemográficos en el riesgo de efectos adversos de salud se llevaron a cabo dos análisis de regresión logística. El primero calculó las odds ratios (OR) utilizando los criterios individuales de riesgo de salud a los 3 meses como variables dependientes y los diagnósticos psiquiátricos como las variables independientes. Cuando las diferencias podían atribuirse a los diagnósticos se llevó a cabo un segundo análisis de regresión incluyendo tanto aquellos potenciales factores de riesgo metabólico que mostraron una relación significativa con la variable dependiente como los valores basales de la variable dependiente, para determinar si las diferencias potenciales debidas a los diagnósticos podían explicarse por estos factores de confusión. Los análisis se llevaron a cabo mediante SPSS para Windows, versión 16.0 (Chicago, IL). Todas las comparaciones se realizaron mediante análisis de dos colas, estableciendo el nivel de significación estadística en  $\alpha=0,05$ .

## **5. PUBLICACIONES**



**5.1. PUBLICACIÓN 1**

**Moreno C.**, Laje G., Blanco C., Jiang H., Schmidt AB., Olfson M. *National Trends in the Outpatient Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder in Youth. Archives of General Psychiatry, 64(9):1032-9, 2007.*

# National Trends in the Outpatient Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder in Youth

Carmen Moreno, MD; Gonzalo Laje, MD; Carlos Blanco, MD, PhD; Huiping Jiang, PhD; Andrew B. Schmidt, CSW; Mark Olfson, MD, MPH

**Context:** Although bipolar disorder may have its onset during childhood, little is known about national trends in the diagnosis and management of bipolar disorder in young people.

**Objectives:** To present national trends in outpatient visits with a diagnosis of bipolar disorder and to compare the treatment provided to youth and adults during those visits.

**Design:** We compare rates of growth between 1994-1995 and 2002-2003 in visits with a bipolar disorder diagnosis by individuals aged 0 to 19 years vs those aged 20 years or older. For the period of 1999 to 2003, we also compare demographic, clinical, and treatment characteristics of youth and adult bipolar disorder visits.

**Setting:** Outpatient visits to physicians in office-based practice.

**Participants:** Patient visits from the National Ambulatory Medical Care Survey (1999-2003) with a bipolar disorder diagnosis (n=962).

**Main Outcome Measures:** Visits with a diagnosis of bipolar disorder by youth (aged 0-19 years) and by adults (aged  $\geq 20$  years).

**Results:** The estimated annual number of youth office-based visits with a diagnosis of bipolar disorder increased from 25 (1994-1995) to 1003 (2002-2003) visits per 100 000 population, and adult visits with a diagnosis of bipolar disorder increased from 905 to 1679 visits per 100 000 population during this period. In 1999 to 2003, most youth bipolar disorder visits were by males (66.5%), whereas most adult bipolar disorder visits were by females (67.6%); youth were more likely than adults to receive a comorbid diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder (32.2% vs 3.0%, respectively;  $P < .001$ ); and most youth (90.6%) and adults (86.4%) received a psychotropic medication during bipolar disorder visits, with comparable rates of mood stabilizers, antipsychotics, and antidepressants prescribed for both age groups.

**Conclusions:** There has been a recent rapid increase in the diagnosis of youth bipolar disorder in office-based medical settings. This increase highlights a need for clinical epidemiological reliability studies to determine the accuracy of clinical diagnoses of child and adolescent bipolar disorder in community practice.

*Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(9):1032-1039

**Author Affiliations:** Unidad de Adolescentes, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Servicio de Psiquiatría, Madrid, Spain (Dr Moreno); New York State Psychiatric Institute (Drs Moreno, Blanco, and Olfson and Mr Schmidt), and Department of Psychiatry, College of Physicians and Surgeons (Drs Moreno, Blanco, and Olfson) and Department of Biostatistics, Mailman School of Public Health (Dr Jiang), Columbia University, New York; and Genetic Basis of Mood and Anxiety Disorders, Mood and Anxiety Program, National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland (Dr Laje).

**A**CCUMULATING EVIDENCE suggests that there has been a recent increase in the clinical diagnosis of bipolar disorder among young people.<sup>1,2</sup> Between 1995 and 2000, the proportion of youth in a large database of privately insured patients who received outpatient treatment for bipolar disorder increased by 67%<sup>2</sup> while the proportion who received inpatient treatment for bipolar disorder increased by 74%.<sup>1</sup> Recent reports<sup>3-5</sup> further indicate that children and adolescents commonly receive pharmacological treatments for bipolar disorder. However, 1 recent study<sup>6</sup> suggests that children and adolescents diagnosed with bipolar disorder are somewhat less likely than their adult counterparts to be prescribed mood

stabilizers. The extent to which there has been a recent national increase in the outpatient diagnosis of childhood bipolar disorder and the pattern of its pharmacological treatment remain unknown.

There is evidence to suggest that bipolar disorder in young people may sometimes be misdiagnosed. In 1 recent study<sup>7</sup> of adolescent inpatients, almost one-half of bipolar disorder diagnoses made by community clinicians were reclassified as depression or conduct disorder when research-based quality assessments were implemented. This situation contrasts with other reports of underrecognition of bipolar illness among youth.<sup>8-11</sup> Changes in clinical diagnosis are also common among young individuals who are eventually treated for bipolar disorder.<sup>12,13</sup>

**5.2. PUBLICACIÓN 2**

*Reig S., **Moreno C.**, Moreno D., Burdalo M., Janssen J., Parellada M., Zabala A., Desco M., Arango C. Progression of Brain Volume Changes in Adolescent-Onset Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 35 (1): 233-43, 2009*

## Progression of Brain Volume Changes in Adolescent-Onset Psychosis

Santiago Reig<sup>2</sup>, Carmen Moreno<sup>3</sup>, Dolores Moreno<sup>3</sup>,  
Maite Burdalo<sup>3</sup>, Joost Janssen<sup>2,3</sup>, Mara Parellada<sup>3</sup>,  
Arantzazu Zabala<sup>3</sup>, Manuel Descot<sup>2</sup>, and Celso Arango<sup>1,3</sup>

<sup>2</sup>Department of Experimental Medicine; <sup>3</sup>Adolescent Unit,  
Department of Psychiatry, Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón, Madrid, Spain

Little is known about the changes that take place in the adolescent brain over the first few years following the onset of psychosis. The present longitudinal study builds on an earlier cross-sectional report demonstrating brain abnormalities in adolescent-onset psychosis patients with a recent-onset first episode of psychosis. Magnetic resonance imaging studies were obtained at baseline and 2 years later from 21 adolescents with psychosis and 34 healthy controls matched for age, gender, and years of education. Whole-brain volumes and gray matter (GM) and cerebrospinal fluid (CSF) volumes of the frontal, parietal, temporal, and occipital lobes were measured at baseline and at 2-year follow-up. In the frontal lobe, the rate of GM volume loss was significantly higher in male patients (2.9% and 2.0%, respectively, for left and right) than in controls (1.2% and 0.7%, respectively, for left and right). In the left frontal lobe, male patients showed a significantly higher rate of CSF volume increase than controls (8.6% vs 6.4%). These differences in rates of volume change were observed in male and female patients, although only males showed significant time  $\times$  diagnosis interactions. This negative finding in females should be interpreted with caution as the study was underpowered to detect change in women due to limited sample size. An exploratory analysis revealed that schizophrenia and nonschizophrenia psychotic disorders showed similar volume change patterns relative to controls. Change in clinical status was not correlated with longitudinal brain changes. Our results support progression of frontal lobe changes in males with adolescent-onset psychosis.

*Key words:* MRI/first episode/early onset/psychosis/  
neuroimaging/brain volumes

<sup>1</sup>To whom correspondence should be addressed; Adolescent Unit, Department of Psychiatry, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Dr Esquerdo 46, Madrid 28007, Spain; tel: 34-914265057, fax: 34-914265108, e-mail: carango@mce.hggm.es.

### Introduction

The study of adolescents with first-episode psychosis is of great interest for understanding the pathogenesis of psychosis because younger patients are less confounded by environmental factors such as substance abuse, disease duration, education years, and treatment effects, thus representing a more homogenous patient group. Brain volume abnormalities have been consistently described early in the course of psychosis. Reduction in whole brain and in gray matter (GM) volume, primarily in the frontal and temporal lobes, and enlargement of the lateral ventricles<sup>1–4</sup> are among the most replicated findings in cross-sectional studies of adult patients with first psychotic episodes compared with healthy controls, in line with those typically described in chronic schizophrenia.<sup>5,6</sup> Moreover, early onset psychosis (EOP, first episode before 18 years of age) has been associated with brain changes similar to those reported in chronic schizophrenia.<sup>7–10</sup>

The nature, timing, and course of these structural abnormalities need to be elucidated in order to understand the pathological processes underlying psychosis, in the context of the neurodevelopmental or the neurodegenerative hypothesis.<sup>11</sup> The essential question concerns whether brain abnormalities observed at an early stage are static or progress with time.

Evidence of progressive brain changes during the initial years of psychosis is still not conclusive. Whereas some follow-up studies of first-episode schizophrenia have found progressive reduction of GM volume in the total brain,<sup>12</sup> frontal,<sup>13</sup> parietal and temporal lobes,<sup>14</sup> and enlargement of the lateral ventricles,<sup>12,15</sup> others have failed to detect such longitudinal changes.<sup>16–19</sup> Greater volume decline has been found at follow-up in first-episode schizophrenia patients compared with chronic patients,<sup>13</sup> suggesting that brain changes are more pronounced during the early stages of the illness. Longitudinal brain changes observed in patients with childhood-onset schizophrenia include greater GM loss and larger increase in ventricular volume than controls.<sup>20–23</sup> GM loss in these patients appears to start in the parietal cortex, subsequently spreading through the temporal, frontal, and prefrontal cortices,<sup>24</sup> and frontal atrophy seems to be progressive during adolescence.<sup>25</sup> On the other hand, the only longitudinal study of adolescent-onset schizophrenia showed no progressive changes over a 2- to 3-year period

### 5.2.1. Anexo 1

#### **Resultados de la comparación del cambio de volumen cerebral longitudinal entre los pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar de inicio temprano y los controles sanos.**

En un análisis exploratorio comparamos mediante ANCOVA los cambios de volumen cerebral ocurridos durante el tiempo de seguimiento en los pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y en los controles. En esta comparación se utilizó como factor de interés el diagnóstico y como covariables el volumen intracraneal y la interacción sexo x diagnóstico, lo que permitió incluir varones y mujeres en la comparación. Debido al pequeño tamaño muestral, y para minimizar la influencia del mismo en los resultados, se llevaron a cabo 2 comparaciones, una de cada grupo diagnóstico frente a los controles y otra entre pacientes con esquizofrenia y con trastorno bipolar.

En la comparación entre pacientes con esquizofrenia y controles, en línea con lo publicado para la muestra completa de pacientes, los principales cambios se observaron en el lóbulo frontal, objetivándose diferencias significativas entre ambos grupos, con mayor disminución de volumen de sustancia gris en esquizofrenia de inicio temprano en el lóbulo frontal izquierdo y derecho y aumento mayor del volumen del líquido cefalorraquídeo frontal izquierdo. En la comparación entre pacientes con trastorno bipolar y controles no se objetivaron diferencias en el cambio de volumen en los lóbulos frontales. Sin embargo, en ambos lóbulos parietales la disminución de volumen de sustancia gris fue menor en pacientes con trastorno bipolar que en controles (Tabla 7).

La comparación de los porcentajes de cambio entre los pacientes adolescentes con esquizofrenia y trastorno bipolar en volúmenes de sustancia gris (frontal: izquierdo -4,6 vs -2,5, derecho -3,8 vs -0,7; parietal: izquierdo -3,5 vs -0,8, derecho -4,2 vs 1,1; temporal: izquierdo -0,7 vs 0,4, derecho -0,8 vs 1,5; occipital bilateral -3,9 vs 1,5) o de líquido cefalorraquídeo (frontal: izquierdo 16,0 vs 7,8, derecho 8,2 vs -0,5; parietal: izquierdo 7,8 vs -2,8, derecho 4,7 vs -

3,8; temporal: izquierdo 2,4 vs -3,6, derecho -2,1 vs -11,6; occipital bilateral -8,1 vs -12,3) no arrojó resultados estadísticamente significativos. No obstante, en las figuras 1, 2 y 3, en las que se detalla la distribución de valores de los porcentajes de cambio para cada paciente en las regiones en las que se han hallado diferencias de cada uno de los grupos diagnósticos frente a controles, se observa que el patrón respecto a sustancia gris frontal y líquido cefalorraquídeo frontal izquierdo es similar en pacientes con trastorno bipolar y controles y distinto en ambos casos al de pacientes que acaban desarrollando esquizofrenia. Por el contrario para el volumen de sustancia gris parietal la distribución entre pacientes con esquizofrenia y controles se asemeja, difiriendo en ambos casos del patrón de los pacientes con trastorno bipolar.

**Tabla 7. Valores de cambio longitudinal ((vol2 - vol1)/ vol1) % tras 2 años de seguimiento en pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y controles en la muestra completa para ambos sexos**

	Controles n=34		Esquizofrenia n=8		T Bipolar n=8	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS
<b>Volumen Intracraneal</b>	0.4	0.9	0.5	0.9	0.5	1.1
<b>Sustancia gris total</b>	-1.0	1.9	-2.2	3.4	0.1	2.5
<b>Sustancia blanca total</b>	2.6	2.8	4.2	1.9	2.0	1.4
<b>Líquido cefalorraquídeo total</b>	-0.5	5.8	2.7	15.7	-3.1	8.8
<b>Sustancia gris</b>						
<b>Frontal izquierdo</b>	-2.4	2.5	-4.6*	4.1	-2.5	4.5
<b>Frontal derecho</b>	-1.3	2.5	-3.8*	4.8	-0.7	5.0
<b>Parietal izquierdo</b>	-3.6	3.4	-3.5	7.1	-0.8*	4.5
<b>Parietal derecho</b>	-2.8	3.5	-4.2	8.1	1.1*	5.3
<b>Temporal izquierdo</b>	-0.6	2.0	-0.7	3.9	0.4	2.9
<b>Temporal derecho</b>	-0.2	2.0	-0.8	3.9	1.5	2.5
<b>Occipital bilateral</b>	-0.3	4.0	-3.9	4.6	1.5	3.6

Líquido cefalorraquídeo						
Frontal izquierdo	5.8	10.9	16.0**	19.1	7.8	13.4
Frontal derecho	0.4	10.9	8.2	27.2	-0.5	17.5
Parietal izquierdo	9.3	13.5	7.8	23.4	-2.8	10.9
Parietal derecho	3.9	10.8	4.7	34.1	-3.8	17.0
Temporal izquierdo	-1.1	6.7	2.4	20.3	-3.6	12.9
Temporal derecho	-6.6	17.5	-2.1	21.1	-11.6	17.6
Occipital bilateral	-7.4	15.1	-8.1	25.0	-12.3	11.6

Los valores negativos indican pérdida de volumen y viceversa.

Los asteriscos indican diferencias significativas en la comparación de cada grupo diagnóstico respecto a controles en el ANCOVA (\*\* $p < 0,05$ ; \*\*\* $p < 0,01$ )

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con esquizofrenia y con trastorno bipolar en ninguna de las áreas evaluadas

Figura 1. Cambios en sustancia gris frontal

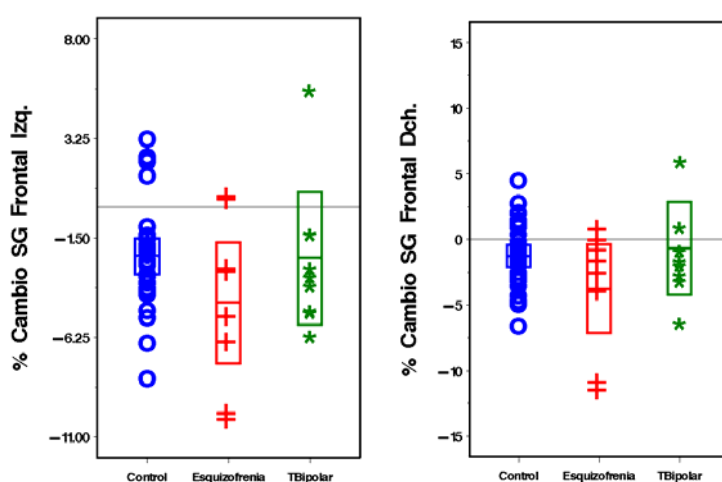


Figura 2. Cambios en sustancia gris parietal

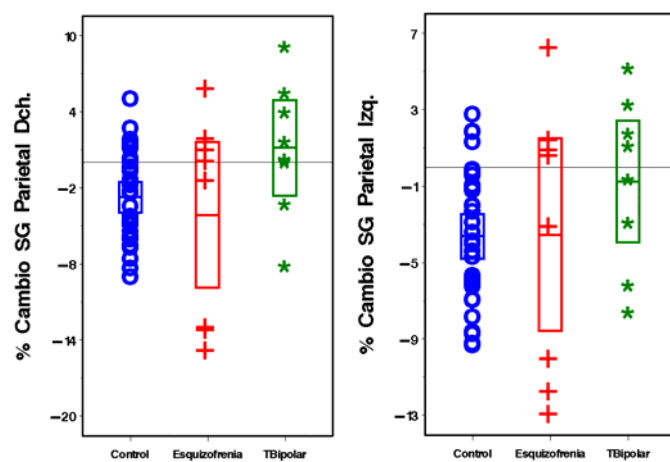
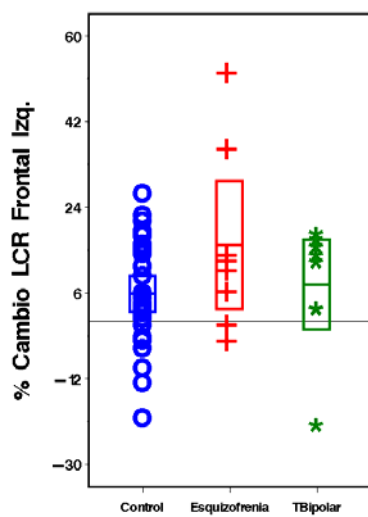


Figura 3. Cambios en líquido cefalorraquídeo frontal izquierdo



**5.3. PUBLICACIÓN 3**

**Moreno C.,** Merchán-Naranjo J., Álvarez M., Baeza I., Alda J.A., Martínez-Cantarero C., Parellada M., Sánchez B., de la Serna E., Giráldez M., Arango C. *Metabolic effects of second-generation antipsychotics in bipolar youth: Comparison with other psychotic and non-psychotic diagnoses. Bipolar Disorders, 12(2):172-84, 2010.*

## Original Article

## Metabolic effects of second-generation antipsychotics in bipolar youth: comparison with other psychotic and nonpsychotic diagnoses

Moreno C, Merchán-Naranjo J, Álvarez M, Baeza I, Alda JA, Martínez-Cantarero C, Parellada M, Sánchez B, de la Serna E, Giráldez M, Arango C. Metabolic effects of second-generation antipsychotics in bipolar youth: comparison with other psychotic and nonpsychotic diagnoses.

Bipolar Disord 2010; 12: 172–184. © 2010 The Authors.  
Journal compilation © 2010 John Wiley & Sons A/S.

**Objectives:** Despite known metabolic effects of second-generation antipsychotics (SGAs) on children and adolescents, comparative effects in youth with different diagnoses remain underreported. We compared differences in metabolic changes three months after starting treatment with SGAs in youth with bipolar disorder and with other psychotic and nonpsychotic disorders.

**Methods:** Weight and metabolic differences among diagnostic groups before and three months after starting treatment with SGAs were compared in a naturalistic cohort of children and adolescents (14.9 ± 3.0 years) diagnosed with bipolar disorder (n = 31), other psychotic disorders (n = 29), and other nonpsychotic disorders (n = 30), with no (35.6%) or very little (6.6 ± 9.0 days) previous exposure to antipsychotics. Composite measurements of significant weight gain [weight increase ≥ 5% at three months or increase ≥ 0.5 in body mass index (BMI) z-score] and 'risk for adverse health outcome' (≥ 95<sup>th</sup> BMI percentile, or ≥ 85<sup>th</sup> BMI percentile plus presence of one other obesity-related complication) were included. SGAs (risperidone, olanzapine, and quetiapine) were prescribed in comparable proportion among groups.

**Results:** Baseline weight and metabolic indices were not significantly different among diagnoses. Three months after starting treatment with SGAs, more than 70% patients had significant weight gain, BMI z-score increased in all diagnostic groups (p < 0.001 for all comparisons), total cholesterol increased in the bipolar (p = 0.02) and psychotic (p = 0.01) disorder groups, low-density lipoprotein cholesterol increased in the bipolar group (p = 0.02), and free T4 decreased in the psychotic disorder group (p = 0.05). More patients with bipolar disorder presented overweight plus ≥ 1 obesity-related complication at follow-up.

**Conclusions:** There are early weight gain and metabolic changes across diagnoses in youth treated with SGAs.

Carmen Moreno<sup>a</sup>, Jessica Merchán-Naranjo<sup>a</sup>, Mar Álvarez<sup>a</sup>, Inmaculada Baeza<sup>b</sup>, Jose A Alda<sup>c</sup>, Carmen Martínez-Cantarero<sup>d</sup>, Mara Parellada<sup>a</sup>, Bernardo Sánchez<sup>c</sup>, Elena de la Serna<sup>b</sup>, Marisa Giráldez<sup>a</sup> and Celso Arango<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Adolescentes, Department of Psychiatry, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, <sup>b</sup>Servicio de Psiquiatría y Psicología Infanto-juvenil, Hospital Clinic i Provincial, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Barcelona, <sup>c</sup>Hospital San Juan de Dios, Barcelona, <sup>d</sup>Sección de Psiquiatría y Psicología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, Spain

Key words: adolescents – bipolar disorder – body mass index – children – metabolism – psychotic disorder – second-generation antipsychotics – weight gain

Received 24 December 2008, revised and accepted for publication 15 September 2009

Corresponding author:  
Carmen Moreno, M.D.  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón  
Ibiza 43  
28009, Madrid, Spain  
Fax: +34-91-426-5004  
E-mail: cmoreno@hggm.es

## 6. DISCUSIÓN



**6. DISCUSIÓN**

Los estudios que conforman este trabajo de tesis doctoral suponen un avance en el conocimiento del diagnóstico, la neuroimagen y el tratamiento del trastorno bipolar infanto-juvenil. Los principales hallazgos de dichos estudios pueden resumirse de la siguiente manera:

1. En los últimos años ha habido un enorme incremento en el diagnóstico de trastorno bipolar en niños y adolescentes a nivel ambulatorio en los Estados Unidos, comparativamente mucho mayor al aumento experimentado en el diagnóstico de trastorno bipolar en adultos.

2. Los niños y adolescentes con primeros episodios psicóticos, incluyendo aquellos que presentan primeros episodios de trastorno bipolar con síntomas psicóticos, los potencialmente más graves dentro de los bipolares, presentan diferencias respecto a controles en los cambios de volumen de sustancia gris cerebral durante los 2 primeros años de evolución de la enfermedad. Nuestros resultados no permiten confirmar la existencia de cambios específicos en los pacientes con trastorno bipolar con síntomas psicóticos de inicio temprano frente a otros grupos diagnósticos.

3. Los tratamientos que se prescriben a nivel ambulatorio a los niños y adolescentes con diagnóstico de trastorno bipolar son comparables a los que se prescriben a adultos, con un elevado porcentaje de ellos siendo tratados con antipsicóticos de segunda generación. Los efectos secundarios a nivel metabólico de dichas medicaciones antipsicóticas son objetivables a partir de observaciones clínicas y analíticas tan solo 3 meses después del inicio de estos tratamientos y comparables a los hallados en niños y adolescentes con otros trastornos psicóticos y otros trastornos psiquiátricos no psicóticos tratados con estas medicaciones durante un tiempo similar.

El primero de los hallazgos descritos supone un cambio de tendencia en la práctica diagnóstica que venía teniendo lugar hasta ahora respecto al trastorno bipolar, al menos en los Estados Unidos. En los 10 años que cubre el

estudio, entre 1994 y 2003, el número de diagnósticos de trastorno bipolar en niños y adolescentes en las consultas ambulatorias sufrió un aumento exponencial, multiplicándose aproximadamente por 40 o, lo que es lo mismo, incrementándose en un 4000%. Este incremento contrasta con el que durante el mismo periodo de tiempo tuvo lugar en los diagnósticos de trastorno bipolar de adultos, cuyo número se multiplicó apenas por 2.

Este hallazgo está en línea con el publicado previamente por Blader y Carlson, utilizando también una muestra representativa de la práctica clínica a nivel nacional (Blader and Carlson 2007), respecto al aumento de los diagnósticos de trastorno bipolar en EEUU entre 1996 y 2004 en niños y adolescentes al ser dados de alta tras hospitalizaciones psiquiátricas. Sin embargo, el incremento referido por estos autores es sensiblemente menor que el encontrado por nosotros, multiplicándose los diagnósticos por 5 en el caso de niños hasta 13 años y por 4 en el caso de adolescentes con edades comprendidas entre 14 y 18. Es posible que el hecho de que los pacientes con trastorno bipolar I constituyan una proporción importante de los diagnósticos al alta hospitalaria en todos los grupos de edad, y particularmente en los niños, pueda explicar parte de las diferencias en los aumentos de diagnósticos en ambas muestras.

Existen varios factores que pueden relacionarse con este aumento en el número de diagnósticos. Por una parte, puede que haya un incremento real en los casos de aparición temprana del trastorno bipolar. Un estudio del año 2003 que utilizó datos de un registro de pacientes con trastorno bipolar, el Stanley Center Bipolar Registry, encontró que la edad de inicio del trastorno bipolar se había adelantado hasta en 4,5 años en pacientes nacidos después de 1940 (edad media 19 años) en comparación con los nacidos entre 1900 y 1939 (edad media 23,5) (Chengappa, Kupfer et al. 2003). Además, en ambas cohortes la enfermedad se iniciaba 4-5 años antes en los sujetos con historia de depresión mayor, trastorno bipolar o esquizofrenia en alguno de los padres, lo que sugiere que la edad de inicio precoz pudiera ser a costa de aquellos pacientes con más carga genética. Otro estudio que comparó la edad de inicio del trastorno bipolar en dos países europeos (Holanda y Alemania) y en EEUU,

encontró que el inicio en menores, tanto en menores de 12 años como en menores de 19, fue más frecuente en EEUU (Post, Luckenbaugh et al. 2008). Además de la hipótesis genética esbozada anteriormente, es posible que existan mecanismos ambientales, tales como mayor exposición en EEUU a tratamientos como los estimulantes (Reichart and Nolen 2004) o un incremento en el abuso de sustancias (Post, Luckenbaugh et al. 2008) que puedan actuar como estresores externos que faciliten la aparición precoz de la enfermedad (DelBello, Soutullo et al. 2001).

Otra posibilidad es que el trastorno bipolar haya empezado a reconocerse de manera adecuada en los menores, empezando a mitigarse la situación de infrarreconocimiento e infradiagnóstico que ha predominado hasta ahora en este trastorno, no solo, aunque si de manera más acusada, a edades tempranas (Gammon, John et al. 1983; Weller, Weller et al. 1986; Isaac 1992; Ghaemi, Sachs et al. 1999; Dilsaver and Akiskal 2005). De hecho, la mediana de inicio de esta enfermedad está en torno a los 19-23 años (Burke, Burke et al. 1990; Perlis, Miyahara et al. 2004; Grant, Stinson et al. 2005; Kessler, Demler et al. 2005), lo que implica que en aproximadamente el 50% de los casos el trastorno se inicia antes de esta edad y que el número de menores, al menos de adolescentes, afectados por él es mayor que el que hasta ahora reflejaba el número de pacientes en las consultas ambulatorias. El que en los últimos años el trastorno bipolar infanto-juvenil haya empezado a ser objeto de interés, no solo científico, sino del público general, lo que se refleja en la frecuencia de aparición en los medios de noticias relacionadas con el mismo (Time 2002; CBS 2003), ha podido incrementar el conocimiento entre los profesionales y promover que se acuda con más frecuencia a los servicios de salud mental ante la aparición de síntomas de sospecha del mismo en niños y adolescentes.

Sin embargo, el aumento es tan importante y el plazo de tiempo en el que se ha producido tan corto que no parece probable que ninguna de estas causas sea la responsable última del mismo. Es más plausible que el enorme aumento en las cifras diagnósticas tenga que ver, al menos en parte, con el

sobrediagnóstico del trastorno bipolar pediátrico a expensas de otros trastornos más frecuentes en estas edades.

Uno de los trastornos con los que el diagnóstico diferencial del trastorno bipolar pediátrico es especialmente complicado es el TDAH, con el que comparte manifestaciones diagnósticas típicas, entre otras las dificultades atencionales o la hiperactividad (Geller, Tillman et al. 2004; Axelson, Birmaher et al. 2006; Birmaher, Axelson et al. 2006). Un estudio comparó la fenomenología de ambos trastornos en niños y adolescentes tratando de encontrar un patrón que los diferenciase (Geller, Zimmerman et al. 2002). Este trabajo no encontró diferencias estadísticamente significativas en ambos diagnósticos en las tasas de irritabilidad (98% trastorno bipolar vs. 72% TDAH), aceleración del discurso (97% trastorno bipolar vs. 82% TDAH), distraibilidad (94% trastorno bipolar vs. 96% TDAH) o en el aumento del nivel de energía (100% trastorno bipolar vs. 95% TDAH), que son los síntomas más frecuentes en el trastorno bipolar en niños y adolescentes (Kowatch, Youngstrom et al. 2005). Se ha sugerido que los síntomas que mejor diferencian entre ambos trastornos son el humor expansivo o eufórico, especialmente en los casos de inicio precoz (Geller, Zimmerman et al. 2002), mientras que los síntomas depresivos y somáticos diferencian mejor los casos de inicio más tardío (Post, Chang et al. 2004). Por otra parte, en menores con TDAH que no cumplen todos los criterios diagnósticos para trastorno bipolar pueden estar presentes tanto irritabilidad grave como síntomas afectivos inespecíficos, lo que complica aún más la distinción entre ambos (Carlson and Kelly 1998; Hazell, Carr et al. 2003).

Otro factor que complica la fiabilidad de los síntomas clínicos aislados es la existencia de un desacuerdo considerable en el reporte de síntomas maníacos por parte de los niños y adolescentes, los padres y los profesores (Thuppal, Carlson et al. 2002; Kahana, Youngstrom et al. 2003; Tillman, Geller et al. 2004). Esta discordancia en la información no es exclusiva del trastorno bipolar, habiendo sido documentada para otros trastornos mentales de niños y adolescentes (Herjanic and Reich 1982; Nguyen, Whittlesey et al. 1994; Grills and Ollendick 2003), lo que sugiere la necesidad de obtener información de

múltiples fuentes durante el proceso diagnóstico de los menores. Esto es tanto o más necesario cuanto menor es la edad del paciente, ya que el menor nivel de desarrollo cognitivo dificulta la expresión de emociones complejas y complica la evaluación psicopatológica, siendo frecuente hacer inferencias sobre el estado de ánimo a partir del comportamiento, lo que puede contribuir a la sobredimensión de algunos síntomas que se den exclusivamente en un contexto (Harrington and Myatt 2003).

La falta de especificidad dificulta el diagnóstico de manía basado únicamente en la presencia o ausencia de síntomas y aconseja basarse en el curso del trastorno para realizar un diagnóstico correcto. Mientras que en el TDAH los síntomas se mantienen estables, el curso del trastorno bipolar es episódico, con mejorías y empeoramientos que se suceden en el tiempo (APA 1994). El que desde influyentes grupos de investigación se haya propuesto que la irritabilidad crónica sea una característica central del trastorno bipolar pediátrico (Biederman, Faraone et al. 2004) ha podido influir en el aumento del número de diagnósticos. La irritabilidad es común en esta franja de edad y habitual tanto en distintas entidades psicopatológicas como en situaciones no patológicas, por lo que considerarla como una característica específica de una enfermedad determinada puede generar un elevado número de falsos positivos. Es posible que a la hora de diagnosticar el trastorno bipolar en menores los clínicos estén dando más peso a síntomas inespecíficos como agresividad o irritabilidad que a los síntomas o el curso específicos de manía (Harrington and Myatt 2003) y que la mayoría de los casos diagnosticados a nivel ambulatorio en EEUU sean casos subsindrómicos que bien no cumplan los criterios temporales o de número de síntomas necesarios o no presenten episodios diferenciados, en los que por tanto no se pueda descartar que la clínica se deba a otro diagnóstico pero a los que se asigna el diagnóstico de trastorno bipolar en base a la discapacidad y la necesidad de tratamiento y recursos. En estos casos subsindrómicos es llamativa la desproporción de comorbilidad con TDAH respecto a los casos de trastorno bipolar I clásico (Dickstein, Rich et al. 2005). En nuestro estudio, la proporción de varones, la comorbilidad con el TDAH y el tratamiento con estimulantes se dan con mayor frecuencia en los menores que en los adultos con trastorno bipolar. No

obstante, la falta de datos longitudinales no permite determinar si estas diferencias en ambos grupos de edad son debidas a manifestaciones específicas del trastorno bipolar en los casos de inicio temprano (Mick, Biederman et al. 2003; Biederman, Faraone et al. 2004) o si tienen que ver con que niños con TDAH y elevada irritabilidad se están diagnosticando como trastorno bipolar (Carlson and Kelly 1998; Harrington and Myatt 2003; Hazell, Carr et al. 2003).

Aunque recientemente se han comunicado incrementos en los diagnósticos de trastorno bipolar en menores fuera de los EEUU (Holtmann, Duketis et al. 2010), son mucho menos elevados que los hallados en nuestro estudio, lo que coincide con las diferencias de prevalencia en los datos procedentes de muestras clínicas de distintos países revisados anteriormente (ver epidemiología, punto 1.2). Es probable que las diferencias en la aplicación de los criterios diagnósticos en las distintas localizaciones explique en buena parte las diferencias en los diagnósticos. Por una parte, los clínicos estadounidenses parecen diagnosticar confiando en los síntomas de forma transversal, mientras que en Europa la tendencia es a clasificar las enfermedades basándose en la evolución de los mismos (Dubicka, Carlson et al. 2008). La utilización mayoritaria en entornos clínicos de la clasificación CIE-10 en Europa y DSM-IV en EEUU refleja dichas formas de diagnóstico, ya que en el caso de la DSM-IV es suficiente con un episodio maniaco para realizar un diagnóstico de trastorno bipolar I, mientras que la CIE-10 exige al menos 2 episodios (APA 1994; CIE-10 2000). Por otra, existen diferencias fundamentales en la aplicación de los criterios diagnósticos. En Europa se aplica de forma prioritaria la definición de trastorno bipolar basada en el denominado fenotipo estrecho, diagnosticándose casi exclusivamente los casos claros de trastorno bipolar I, existiendo recomendación expresa de no diagnosticar el trastorno bipolar II ni el no especificado debido a la poca fiabilidad de dichos diagnósticos en la práctica clínica habitual (NICE 2006; Goodwin, Anderson et al. 2008). En EEUU, por el contrario, se acepta la posibilidad de utilizar criterios diagnósticos laxos bajo la categoría de trastorno bipolar no especificado (NIMH 2001), lo que puede favorecer el inicio precoz del tratamiento en individuos de alto riesgo pero que también supone exponer a

tratamientos no eficaces o con importantes efectos secundarios a niños y adolescentes que no los necesiten.

Los datos disponibles hasta ahora de estudios prospectivos indican que, mientras que la validez diagnóstica del trastorno bipolar I clásico es elevada en menores, ya que la mayoría mantienen en el diagnóstico a lo largo del tiempo (Fraguas, de Castro et al. 2008; Birmaher, Axelson et al. 2009; Castro-Fornieles, Baeza et al. under review) lo mismo no es aplicable para los casos subsindrómicos, en los que el seguimiento hasta la edad adulta ha mostrado que pasan a presentar depresión mayor, distimia o trastornos de ansiedad, mientras la incidencia de trastorno bipolar no varía respecto a la reportada para la población general (Lewinsohn, Klein et al. 2000; Brotman, Schmajuk et al. 2006; Leibenluft, Cohen et al. 2006; Stringaris, Cohen et al. 2009).

Otras entidades con las que el diagnóstico diferencial es difícil son los otros trastornos psicóticos de inicio temprano, entre los que destaca la esquizofrenia de inicio temprano. Hasta la fecha no existen marcadores, exceptuando la clínica y la evolución de la misma, que permitan realizar un diagnóstico adecuado en los casos en los que el trastorno bipolar debuta como un episodio afectivo con síntomas psicóticos, la mayoría de los cuales terminarán siendo diagnosticados de trastorno bipolar I.

Los resultados de nuestro estudio de neuroimagen están en consonancia con las dificultades de diagnóstico diferencial clínico entre los distintos tipos de primeros episodios psicóticos, entre los que se incluye el trastorno bipolar de inicio precoz. Nuestros datos apoyan la existencia de pérdida de sustancia gris frontal en ambos lóbulos y el incremento en líquido cefalorraquídeo en el lóbulo frontal izquierdo mayor en niños y adolescentes en los dos primeros años tras un primer episodio psicótico que en controles sanos.

Hay dos tipos de procesos del desarrollo cerebral normal que contribuyen a los cambios observados en el volumen cerebral. Unos son fenómenos progresivos como la proliferación celular, la arborización y la mielinización y otros fenómenos regresivos de muerte celular, poda axonal y sináptica y

procesos atróficos. Como se ha comentado en la introducción, existe un proceso de remodelación cerebral objetivado en poblaciones sanas, consistente a grandes rasgos en disminución de la sustancia gris a lo largo de la adolescencia mientras que la sustancia blanca progresa hasta los primeros años de la vida adulta. El volumen de líquido cefalorraquídeo suele permanecer más o menos constante hasta que comienza a incrementarse hacia el final de la adolescencia. A pesar de que sería de esperar que la influencia de los cambios madurativos en el desarrollo cerebral fuese análoga en pacientes y controles, en nuestro estudio se tuvo en cuenta la posible influencia de la edad, introduciéndose ésta como covariable en los análisis.

Nuestro estudio reclutó menor número de mujeres que de varones, condicionando probablemente este hecho los resultados respecto a la submuestra de chicas. A pesar de ofrecerse de manera sistemática a todos los pacientes hospitalizados consecutivamente en una unidad de hospitalización psiquiátrica que cumplían criterios de inclusión, la proporción de chicos respecto a chicas fue de 2,6 frente a 1. Este hecho es coherente con la literatura en que parece existir un mayor número de varones entre los pacientes psicóticos adolescentes y que las mujeres tienen una edad de inicio más tardía. En el caso concreto del trastorno bipolar, a diferencia de lo que se reporta para adultos, el número de pacientes varones es mayor que el de mujeres en muestras de niños y adolescentes (Birmaher, Axelson et al. 2006). Sin embargo, el que nuestros pacientes se seleccionasen en régimen de ingreso, puede estar condicionando otras diferencias respecto a la distribución por género. Por una parte, puede indicar que los varones tengan una enfermedad más grave que requiera ingreso con más frecuencia, lo que ha sido considerado fundamentalmente para esquizofrenia y trastornos psicóticos asociados (Selten, Veen et al. 2007). Por otra, el que los varones con primeros episodios psicóticos o con trastorno bipolar de inicio temprano a menudo presenten más alteraciones de conducta y peor cumplimiento terapéutico, también puede condicionar una mayor probabilidad de ingreso y contribuir al sesgo de selección de la muestra objeto de estudio (Walker and Lewine 1993).

A pesar de que nuestro estudio sugiere la existencia de diferencias en los

cambios volumétricos longitudinales de pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar de inicio temprano respecto a controles, no hemos podido demostrar la existencia de diferencias estadísticamente significativas en las pérdidas de volumen que ocurrieron en los distintos grupos diagnósticos en la comparación directa de los mismos. Es posible que la amplitud de los intervalos de confianza junto con los pequeños tamaños muestrales resultantes de dividir la muestra por grupos diagnósticos hayan influido en estos resultados y que éstos reflejen un error tipo II debido a falta de poder estadístico adecuado. Además, mientras que los resultados para toda la muestra de pacientes con primeros episodios psicóticos se publicaron separadamente para cada uno de los sexos, el análisis secundario incluido en esta tesis doctoral comparando los distintos subgrupos diagnósticos incluye tanto varones como mujeres, lo que limita la comparabilidad de sus resultados frente a los de la muestra completa. En cualquier caso, se trata de análisis exploratorios y de resultados preliminares que hay que tomar con cautela y que necesitan ser replicados.

La ausencia de diferencias entre grupos diagnósticos puede deberse también a que las primeras fases de la enfermedad están más indiferenciadas a todos los niveles, siendo necesario un seguimiento más prolongado para hacer evidentes las diferencias entre grupos. En este sentido, se está realizando actualmente por nuestro grupo un seguimiento de estos y otros pacientes con características análogas, que serán reevaluados 6 años tras el inicio de los síntomas psicóticos, lo que puede arrojar luz sobre el momento de desarrollo de las características neuroanatómicas específicas de cada subtipo de psicosis de inicio temprano, en el caso de confirmarse éstas.

En el caso particular de los trastornos psicóticos no especificados, es posible que la heterogeneidad de este grupo pueda haber influido en la falta de diferencias con los otros diagnósticos, ya que con elevada probabilidad varios de los pacientes incluidos en él acabarán desarrollando esquizofrenia o trastorno bipolar. De hecho, al contrario que la esquizofrenia y el trastorno bipolar tipo I, que muestran a estas edades elevada estabilidad diagnóstica, la estabilidad diagnóstica del grupo de otras psicosis es baja (Fraguas, de Castro et al. 2008).

Los resultados preliminares en bipolares, apuntando hacia diferencias con controles en volumen de sustancia gris parietal tras 2 años de seguimiento, difieren de los obtenidos en el único estudio longitudinal publicado hasta la fecha en adolescentes con trastorno bipolar I y controles sanos seguidos durante dos años (Kalmar, Wang et al. 2009), en el que las diferencias encontradas entre pacientes y controles se localizaron en una región que se extiende desde la corteza prefrontal ventral y rostral hasta la corteza cingulada anterior rostral, a favor de mayor disminución de sustancia gris en pacientes. Las particularidades del método de análisis de imagen cerebral de este trabajo, en el que no se estudian regiones de interés sino que se crean mapas personalizados del cambio de volumen para cada participante, que posteriormente se normalizan y se computan para cada voxel cerebral, limitan de manera importante la comparabilidad de los resultados. Además, en aquel estudio no se incluyó un grupo comparativo con esquizofrenia o con otros trastornos psicóticos, por lo que no es posible derivar tampoco de él ninguna especificidad diagnóstica. En cualquier caso, a pesar de tratarse de un trabajo que incluye adolescentes (aunque también se reclutaron adultos jóvenes), no se trata de primeros episodios y los pacientes, aunque no todos tomaban medicación en el momento del ensayo, llevaban tiempo en tratamiento con distintos medicamentos, situaciones ambas que pueden haber influido en los resultados. Un estudio anterior que comparó mediante RMN una muestra de niños antes y después del inicio del trastorno bipolar I con controles sanos y con niños con disregulación afectiva y síntomas psicóticos transitorios (psicosis no especificada) encontró también diferencias en volumen de sustancia gris respecto a controles en el grupo de pacientes que pasaron a tener trastorno bipolar en el momento de transición al mismo, similares a las encontradas en el grupo que permaneció como psicosis no especificada. No obstante, en este caso, ambos grupos de pacientes habían experimentado síntomas psicóticos previamente a su inclusión en el estudio, siendo este el motivo de inclusión en el mismo, lo que también puede modificar los resultados obtenidos y dificultar su interpretación (Gogtay, Ordonez et al. 2007).

Una de las fortalezas de nuestro estudio de neuroimagen es la breve

progresión de la enfermedad y por tanto el limitado uso de tratamientos psicofarmacológicos previamente a la inclusión en el mismo, lo que minimiza la influencia de dichos factores a la hora de interpretar los resultados. En nuestra muestra, el tiempo medio entre la aparición de los síntomas psicóticos y la realización de la RMN basal fue de  $3,2 \pm 3$  meses y el tiempo medio de exposición previa a tratamientos antipsicóticos de  $3,7 \pm 5,5$  semanas. La breve duración de la enfermedad previa al estudio de neuroimagen junto con la homogeneidad de las muestras de pacientes y controles limita el impacto en nuestros resultados tanto de los factores sociodemográficos como de los procesos de maduración cerebral. A esto hay que añadir que el tiempo de seguimiento se controló cuidadosamente para que fuese comparable entre los participantes, reduciendo el impacto de posibles diferencias en el mismo en los análisis longitudinales.

A las dificultades en el diagnóstico diferencial del trastorno bipolar pediátrico hay que sumar las existentes a la hora de implementar un tratamiento adecuado para los menores afectados, tanto por la escasez de evidencia de eficacia de los tratamientos en este rango de edades, más allá de la fase aguda, como por los efectos secundarios potenciales de los mismos.

Nuestro trabajo ha demostrado que los tratamientos que se prescriben a nivel ambulatorio en EEUU a los niños y adolescentes con diagnóstico de trastorno bipolar son comparables en su mayoría a los que se prescriben a adultos, siendo la única excepción reseñable la mayor utilización de medicaciones estimulantes en menores. Puesto que la evidencia a favor de la eficacia de los tratamientos farmacológicos es aún limitada en el trastorno bipolar en niños y adolescentes, estos resultados apuntan a que los clínicos están generalizando la práctica clínica de los adultos a los menores. Un hallazgo a destacar es que un porcentaje elevado de estos niños y adolescentes, prácticamente el 50%, son tratados con antipsicóticos de segunda generación, frente al 33,7% de los adultos. A pesar de no existir diferencias estadísticamente significativas respecto a los datos de uso en los adultos, probablemente debido a la amplitud de los intervalos de confianza, se trata de una cifra especialmente relevante, teniendo en cuenta que los

pacientes estudiados son aquellos que tienen seguimiento ambulatorio, potencialmente aquellos menos graves o en situación de estabilización. Estos datos ponen de manifiesto la necesidad de estudiar cuidadosamente los efectos secundarios potenciales de los antipsicóticos de segunda generación en población infanto-juvenil, especialmente las alteraciones sobre el metabolismo, más allá de la fase aguda, la que habitualmente es requerida a los estudios realizados por la industria farmacéutica para conseguir las autorizaciones de uso.

Para contribuir a este área del conocimiento, decidimos estudiar los efectos de los antipsicóticos de segunda generación durante 3 meses en niños y adolescentes con trastorno bipolar y compararlos con los efectos secundarios de estas medicaciones durante el mismo tiempo en menores con otros trastornos psicóticos y no psicóticos que también se encontraban en tratamiento con ellas. A grandes rasgos, los efectos secundarios a nivel metabólico de los antipsicóticos estudiados (risperidona, olanzapina y quetiapina) fueron objetivables a partir de la clínica y de datos analíticos tan solo 3 meses después del inicio de estos tratamientos y comparables en los distintos pacientes tratados con ellos durante un tiempo similar.

En el momento de iniciar el estudio, los valores medios de cada uno de los índices metabólicos de los participantes estaban dentro de la normalidad. En lo referente al peso, la proporción de niños y adolescentes con obesidad era comparable a la de la población española para estas edades (Serra Majem, Ribas Barba et al. 2003) y el índice de masa corporal medio de la muestra total y de cada uno de los subgrupos diagnósticos se encontraba dentro de los límites de salud. Sin embargo, aunque no se encontraron diferencias significativas en las comparaciones entre grupos diagnósticos, la proporción de pacientes con obesidad en la evaluación basal en el grupo de trastorno bipolar era de 17,9%, mientras que en el grupo de trastornos psicóticos era de 7,9% y en el de trastornos no psicóticos de 3,3%. Este hecho puede tener que ver con la selección de la muestra, que incluía pacientes que no hubieran estado en tratamiento con antipsicóticos, pero que podían haber tenido tratamiento previo con otros psicofármacos. Puesto que en el trastorno bipolar de inicio

temprano es frecuente que el primer episodio sea un episodio depresivo (Geller, Fox et al. 1994), los pacientes con este diagnóstico podían haber estado expuestos previamente a medicaciones potencialmente causales de aumento de peso como antidepresivos o eutimizantes.

Tres meses después de iniciar el tratamiento con antipsicóticos prácticamente el 70% de los participantes había sufrido un aumento de peso por encima de los límites de salud (Correll and Carlson 2006; Correll, Penzner et al. 2006). El incremento medio de peso fue de  $6,6 \pm 5,8$  kg en los bipolares,  $5,9 \pm 4,3$  kg en los otros trastornos psicóticos y en  $4,1 \pm 4,0$  kg en los otros trastornos no psicóticos. Aunque la comparación de estos valores sugería la existencia de una tendencia hacia mayor aumento de peso en los pacientes bipolares, se repitieron las comparaciones utilizando el IMC corregido para edad y género según las tablas de población española (Sobradillo B 2004), que algunos autores proponen como la forma más fiable de medir los cambios en el peso en pacientes durante el desarrollo para evitar la variabilidad debida a diferencias individuales en el momento evolutivo (Correll and Carlson 2006). Al analizar diferencias en el IMC corregido esta tendencia no se mantenía, probablemente por la diferente distribución de edades por diagnósticos, menor en los pacientes con trastornos no psicóticos, que condiciona tasas de crecimiento desiguales. Además, para minimizar la influencia en los resultados del tiempo de tratamiento previo con antipsicóticos y las debidas a las diferencias en el perfil de cada uno de los antipsicóticos estudiados (Fraguas, Merchan-Naranjo et al. 2008; Fraguas, Correll et al. 2010), nuestra muestra incluía proporciones comparables de pacientes tratados con cada uno de los antipsicóticos permitidos (olanzapina, risperidona y quetiapina) y de pacientes *naïve* para antipsicóticos en cada grupo diagnóstico.

A los 3 meses de seguimiento más pacientes bipolares que de los otros 2 grupos se encontraban en riesgo de desarrollar síndrome metabólico. Sin embargo, en los análisis ajustados las diferencias, en vez de por el diagnóstico, se explicaban por la presencia de riesgo metabólico en el momento basal. Estudios previos en adultos tampoco apoyan que el grupo diagnóstico sea predictor de riesgo metabólico (Birkenaes, Opjordsmoen et al. 2007; Correll,

Frederickson et al. 2008). Sin embargo, en los análisis de la muestra completa, los pacientes que se encontraban tras el seguimiento en la categoría de riesgo metabólico, tenían más probabilidad de haber recibido tratamiento con litio o con estabilizantes, además de dosis mayores y tratamiento durante más tiempo con antipsicóticos de segunda generación. Todos estos factores se han relacionado con incremento de peso y alteraciones metabólicas en estudios previos (Correll 2007; Laita, Cifuentes et al. 2007) y en nuestra muestra se dieron con más frecuencia en los pacientes con trastorno bipolar.

En la muestra completa, además de aumento de peso se produjo un aumento en los valores medios de colesterol total y colesterol LDL. En los análisis intragrupo tanto los pacientes bipolares como los del grupo de otros trastornos psicóticos presentaban alteraciones en el perfil de lípidos a los 3 meses de tratamiento. Varios de los ensayos clínicos en niños y adolescentes con trastorno bipolar y con otros trastornos psicóticos también han puesto de manifiesto empeoramiento en los índices de lípidos (Tohen, Kryzhanovskaya et al. 2007; Dittmann, Meyer et al. 2008; MacMillan, Withney et al. 2008). En nuestro estudio no hubo empeoramiento en los índices de glucemia, al igual que en la mayoría de los estudios a corto plazo en menores bipolares y psicóticos (Sikich, Hamer et al. 2004; Biederman, Mick et al. 2005; Biederman, Mick et al. 2005; Dittmann, Meyer et al. 2008). Es posible que los cambios en la glucemia secundarios al aumento de peso necesiten más tiempo para desarrollarse (Bergman and Ader 2005), aunque tampoco se puede descartar que la progresión de los mismos sea diferente en niños y adolescentes que en adultos.

Nuestros resultados sugieren la presencia de factores de riesgo metabólico en niños y adolescentes poco tiempo después de iniciar tratamiento con antipsicóticos. La monitorización del peso y de los índices metabólicos, junto con el cambio de hábitos vitales y dietéticos puede ayudar a prevenir problemas de salud y mejorar el pronóstico en estas personas (Correll 2008). Es especialmente preocupante que, a pesar del conocimiento generado en los últimos años sobre este tema y las publicaciones en las que se recomienda el seguimiento estrecho de salud a los menores en tratamiento con antipsicóticos,

a éstos se les realicen menos analíticas de control de lípidos o glucosa que a los adultos en tratamiento con antipsicóticos o que no tengan más revisiones de salud que otros niños y adolescentes sin problemas psiquiátricos (Morrato, Nicol et al. 2010).

Los estudios presentados en esta tesis comparten la limitación relativa al tamaño muestral, que puede condicionar la interpretación de los resultados obtenidos y que en general impide la realización de análisis más detallados que permitan afinar las conclusiones. En el primer estudio, aunque el tamaño de la muestra es adecuado para el objetivo principal, no permite evaluar la relación entre las características clínicas y sociodemográficas y la provisión de tratamientos específicos, lo que podría haber contribuido a despejar incógnitas relativas a los subtipos de diagnóstico bipolar y a sus correlatos demográficos y de tratamiento. En nuestro estudio de neuroimagen impide la generalización de los resultados, y sugiere tomar como preliminares los resultados relativos a las mujeres. Por último, es posible que el tamaño muestral también haya sido un factor limitante en la evaluación de los efectos secundarios de los antipsicóticos en esta población, condicionando por una parte la posibilidad de detectar diferencias clínicamente relevantes entre grupos y por otra la de realizar, entre otros, análisis comparativos entre aquellos pacientes en tratamiento con distintos antipsicóticos dentro de cada grupo diagnóstico.

No obstante, pese a lo anterior, creo que se trata de estudios innovadores que ponen de manifiesto la necesidad de avanzar en el diagnóstico y el tratamiento del trastorno bipolar de inicio temprano. De hecho, la publicación de nuestro trabajo ha tenido repercusión mediática (NY Times 2007), generando polémica respecto a la adecuada utilización del diagnóstico de trastorno bipolar en la clínica. De ella se han hecho eco también numerosos estudios que han alimentado el debate respecto a la pertinencia de utilizar dicho diagnóstico en los casos fronterizos en los menores (Holtmann, Bolte et al. 2008; Leibenluft 2008; Goldstein 2010; Singh, Thomas et al. 2010). En relación a ello, una de las propuestas del grupo de trabajo de Psiquiatría Infantil para la futura clasificación DSM-V, con motivo de frenar el incremento en diagnósticos de trastorno bipolar en menores que son probablemente poco

adecuados, es crear una nueva categoría diagnóstica llamada Temper Dysregulation Disorder with Dysphoria en la que incluir a estos casos subsindrómicos con elevada labilidad afectiva que hayan podido diagnosticarse erróneamente hasta ahora como trastorno bipolar (DSM-V website). Aún no está claro que sea adecuado incluir a estos niños y adolescentes en la sección de trastornos del estado de ánimo, en vez de hacerlo en la de trastornos del comportamiento, junto con el TDAH o el trastorno oposicionista desafiante, pero la sola aproximación al problema indica un intento de los reguladores de evitar el mal uso de un diagnóstico y la aplicación subsiguiente de tratamientos poco adecuados que pueden tener consecuencias no deseadas sobre las personas y su salud (Parens, Johnston et al. 2010). Otras propuestas, como la relativa a la necesidad de incluir un enfoque dimensional, especialmente en estos trastornos en los que el estado evolutivo modula la presentación clínica, que ya es compleja en el caso de los trastornos bipolares de inicio precoz (van Os and Kapur 2010), probablemente serán más difíciles de materializar en las nuevas clasificaciones.

## **7. CONCLUSIONES**



**7. CONCLUSIONES**

1. Recientemente se ha producido un rápido aumento en el número de visitas médicas con diagnóstico de trastorno bipolar en los Estados Unidos, especialmente importante en las visitas de los pacientes más jóvenes. En los 10 años transcurridos entre 1994 y 2003 el diagnóstico de trastorno bipolar aumentó casi 2 veces en adultos mientras que en niños y adolescentes aumentó aproximadamente 40 veces durante el mismo periodo. Este incremento en el diagnóstico de trastorno bipolar en los menores probablemente se debe a un cambio en las prácticas diagnósticas.

2. A pesar de la controversia existente respecto a la continuidad entre el trastorno bipolar pediátrico y el trastorno bipolar adulto, hay pocas diferencias en el tratamiento farmacológico de los pacientes bipolares jóvenes y adultos en las consultas ambulatorias de Estados Unidos, en las que un alto porcentaje de niños y adolescentes con diagnóstico de trastorno bipolar está en tratamiento con antipsicóticos de segunda generación. Es posible que los facultativos estén generalizando los principios del tratamiento farmacológico desarrollados a partir de los ensayos clínicos de adultos con trastorno bipolar para el tratamiento de los niños y adolescentes.

3. En una muestra de adolescentes con un primer episodio psicótico con duración de los síntomas psicóticos inferior a 6 meses en el momento basal, los déficits de volumen de sustancia gris frontal cerebral progresaron durante los 2 primeros años de seguimiento. La progresión de los cambios cerebrales fue estadísticamente significativa frente a controles solo en varones. Aunque los resultados de la comparación con controles sanos tanto de los pacientes con esquizofrenia de inicio temprano como con trastorno bipolar de inicio temprano sugieren la existencia de trayectorias diagnósticas específicas en los cambios volumétricos cerebrales, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los cambios de volumen cerebral ocurridos en pacientes esquizofrénicos y bipolares en las comparaciones directas.

4. La mayoría de los niños y adolescentes con trastorno bipolar y con otros trastornos psicóticos y otros trastornos no psicóticos en tratamiento con antipsicóticos de segunda generación ganaron peso y desarrollaron cambios metabólicos a los 3 meses de iniciar tratamiento. Aunque significativamente más pacientes en el grupo de trastorno bipolar (en comparación con los grupos de otros trastornos psicóticos y otros trastornos no psicóticos) presentaron sobrepeso y al menos una complicación relacionada con la obesidad a los 3 meses de iniciar tratamiento con antipsicóticos de segunda generación, los análisis ajustados muestran que esta diferencia se explica mayoritariamente por la presencia de riesgo metabólico basal.

## **8. SUMMARY**



## 8. SUMMARY

“DIAGNOSTIC AND TREATMENT ISSUES IN EARLY-ONSET BIPOLAR DISORDER. A MULTI-POPULATION STUDY”

### 8.1. INTRODUCTION

This doctoral thesis examines some key aspects related to the diagnosis and treatment of paediatric bipolar disorder. Specifically, it addresses recent changes in trends in the clinical diagnosis of bipolar disorder in children and adolescents as compared to adults, the specific characteristics of brain imaging in these patients and its potential to differentiate between other early-onset psychotic conditions, and the weight gain and metabolic changes induced by second-generation antipsychotics in these patients.

To provide a context for this work, this introduction first reviews data on prevalence and on specific characteristics of the clinical presentation of bipolar disorder when it has its onset during childhood or adolescence. Then it focuses on the recent controversy regarding diagnostic validity and data on diagnostic trends, and a review of specific neuroimaging findings on this condition. Finally, it addresses paediatric bipolar disorder treatment issues, including efficacy data on medications and their potential for adverse events, focusing on second-generation antipsychotics.

#### *Prevalence*

Bipolar disorder is a chronic psychiatric condition with deleterious effects on personal, family, social, and functional performance that also carries with it high morbidity and mortality rates (Goodwin and Jamison 1990). Although usually recognised in adulthood, retrospective studies have consistently shown that it can start during childhood and adolescence in around 50% of affected individuals (Burke, Burke et al. 1990; Grant, Stinson et al. 2005; Kessler, Berglund et al. 2005).

Prevalence estimates of paediatric bipolar disorder vary by age, with epidemiological studies in children not documenting cases (Costello, Angold et al. 1996; Ford, Goodman et al. 2003; Heiervang, Stormark et al. 2007) whereas studies in adolescents consistently report prevalence around 1-2%, with comparable figures across different countries (Lewinsohn, Klein et al. 1995; Verhulst, van der Ende et al. 1997; Johnson, Cohen et al. 2000). However, prevalence data on paediatric patients diagnosed with bipolar disorder in clinical settings are less homogeneous. Although there are wide differences between clinical samples, it seems that the tendency across countries is to diagnose less in Europe than in the US, where prevalence estimates in specialised clinical settings are particularly high (Geller, Tillman et al. 2004; Biederman, Faraone et al. 2005; Soutullo, Chang et al. 2005).

In some cases, bipolar disorder begins with a psychotic break. We speak of early-onset psychosis when psychotic symptoms start before 18 years of age. In children and adolescents, most psychotic episodes are insidious and more aggressive, and have a worse prognosis than those starting later (Ballageer, Malla et al. 2005). According to the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP), as many as 20% of patients who develop psychosis prior to 18 years of age will later be diagnosed with bipolar disorder. In a 2-year follow-up study of first-episode early-onset psychosis patients, we have previously shown that, after a diagnosis was established, diagnostic stability was as high as 71.4% for bipolar disorder (Fraguas, de Castro et al. 2008).

#### *Clinical symptoms, course, and comorbid conditions of paediatric bipolar disorder*

Recently, there has been much debate regarding the clinical utility of the DSM-IV diagnostic criteria for diagnosing paediatric bipolar disorder. Whereas most research groups accept that the classic presentation of bipolar disorder can be present in children and adolescents (Lewinsohn, Klein et al. 2000; Findling, Gracious et al. 2001; Leibenluft, Charney et al. 2003; Geller, Tillman et

al. 2004; Jairam, Srinath et al. 2004; Hillegers, Reichart et al. 2005; Soutullo, Chang et al. 2005; Birmaher, Axelson et al. 2006), some suggest including chronic irritability as a specific feature of this illness in young people (Wozniak, Biederman et al. 1995; Biederman, Faraone et al. 2004; Mick, Spencer et al. 2005).

Irritability may be one of the symptoms present in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, conduct disorder, depressive disorder, anxiety disorder, or pervasive developmental disorder, and can appear after the use of medications or drugs of abuse and in healthy children exposed to different stressors (such as hunger and lack of sleep). The pervasiveness of irritability in childhood psychopathology and the lack of specificity of this symptom have been cited as reasons for not considering it a cardinal diagnostic symptom for paediatric bipolar disorder (Leibenluft, Charney et al. 2003; Geller, Tillman et al. 2004; Jairam, Srinath et al. 2004; Dickstein, Rich et al. 2005).

There is also debate regarding diagnostic categories. While the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry accepts the use of bipolar not otherwise specified (NOS) for those young people not meeting the full criteria for bipolar disorder I or II (McClellan and Werry 1997), European authorities suggest not using bipolar disorder NOS, and not even bipolar disorder II, in people below 18 years of age (NICE 2006; Goodwin, Anderson et al. 2008).

Even with adult diagnostic criteria, distribution of symptoms, course of illness, and comorbid profile vary with age. A metaanalysis of seven studies describing phenomenology of children and adolescents with bipolar disorder found that the most common symptoms were increased energy, distractibility, and pressured speech, whereas less common were hypersexuality and flight of ideas. Irritability and elated/expansive mood were also common, although prevalence was very heterogeneous between different studies (irritability: range 22% - 97.7%; elated/ expansive mood: range 14% - 89.5%) (Kowatch, Youngstrom et al. 2005). Comparison of results in children and adolescents

versus adults show that children and adolescents usually present higher rates of irritability, hyperactivity, depressive symptoms, and suicide attempts than adults (McElroy, Strakowski et al. 1997; Jerrell and Shugart 2004).

There are also differences in the course of bipolar disorder depending on developmental level. Compared with adults, children and adolescents with bipolar disorder I spend more time symptomatic, and have more mixed episodes, more subsyndromic episodes, more cycles, and more changes in episode polarity (Birmaher, Axelson et al. 2006).

Comorbidity in people with bipolar disorder varies with age. Comorbidity with ADHD is among the highest in bipolar youth, ranging from 11% to 98% depending on the population of interest (Kowatch, Youngstrom et al. 2005), with most US studies reporting prevalences of 70% or higher (Wozniak, Biederman et al. 1995; Findling, Gracious et al. 2001; Bhangoo, Lowe et al. 2003; Geller, Tillman et al. 2004). Comorbid conduct disorder (20% to 60%) and anxiety disorder (30% to 70%) are also common (Pavuluri, Birmaher et al. 2005; Masi, Perugi et al. 2006). Comorbidity affects prognosis and response to treatment, thus highlighting the need to identify and treat such conditions.

All these data suggest continuity of bipolar disorder I from childhood to adulthood and also support the need to recognise subtle developmental changes in clinical presentation.

#### *Diagnostic trends in paediatric bipolar disorder*

Although it is a problem common to bipolar disorder at any age, misdiagnosis is even more common and worrisome when it occurs during childhood and adolescence due to the social, educational, and functional implications of having an untreated chronic condition at crucial developmental stage. Furthermore, delays in correct diagnosis imply progress of illness and of its adverse consequences, including risk of switching and increased odds of suicidal behaviour (Young 2009).

Most previous reports have documented an under-diagnosis of bipolar disorder in paediatric populations (Gammon, John et al. 1983; Weller, Weller et al. 1986; Isaac 1992; Dilsaver and Akiskal 2005). Among the reasons suggested to explain this phenomenon were lack of awareness of a rare illness and diagnostic bias to avoid stigmatising young people with a label of a chronic illness (Soutullo, Chang et al. 2005; Ghaemi and Martin 2007). In older adolescents, psychotic symptoms can lead to a diagnosis of schizophrenia in up to 50% of cases (Carlson 1990; Werry, McClellan et al. 1991). Prepubertal cases with high rates of irritability and rapid cycling and a tendency to chronicity and comorbidity are also difficult to diagnose without careful follow-up (Masi, Perugi et al. 2004; Masi, Perugi et al. 2006).

However, in recent years, increasing evidence suggests that this situation could be changing. Some studies report that clinicians are starting to diagnose paediatric bipolar disorder even in cases where research instruments do not support it (Pogge, Wayland-Smith et al. 2001) or to describe clinical situations that are best described with other diagnostic labels after follow-up (Olfson, Crystal et al. 2009). Between 1995 and 2000, the proportion of young people in a large database of privately insured patients who received outpatient treatment for bipolar disorder increased by 67% (Harpaz-Rotem and Rosenheck 2004) while the proportion that received inpatient treatment for this condition increased by 74% (Harpaz-Rotem, Leslie et al. 2005). A recent large study featuring US national practices found that, between 1996 and 2004, diagnosis of bipolar disorder after a psychiatric inpatient admission increased 5.6-fold in children between 5 and 13 years of age and 4-fold in adolescents between 14 and 18 years. Relative to the total number of hospital discharges, the percentage of children with bipolar disorder rose from 10% to 34.1% and adolescents from 10.24% to 25.86% in the above-mentioned period (Blader and Carlson 2007).

Diagnostic practices for paediatric bipolar disorder seem to be changing in recent years. Recent increases in diagnoses of this illness in various settings contrast with previous data on under-recognition. However, the study presented as part of this doctoral thesis was the first to document nationally-representative

diagnostic trends relative to bipolar disorder in children and adolescents in outpatient settings in the US.

*Neuroimaging in early-onset bipolar disorder and other early-onset psychoses*

More than 70% of mental disorders, including bipolar disorder, have their onset, although not their diagnosis, during childhood and adolescence, i.e., showing their first symptoms during development of the central nervous system (Paus, Keshavan et al. 2008). One of current interests in psychiatry is to study how brain development and maturation affect the aetiopathology of mental illnesses. It has not been until recently that the development of non-invasive imaging techniques such as magnetic resonance imaging (MRI) has made it possible to sequentially study the maturational processes taking place in the human brain and to start identifying specific deviant developmental patterns present in children with neuropsychiatric disorders (Marsh, Gerber et al. 2008).

As stated before, a proportion of early-onset bipolar disorder cases begin with a psychotic break. Differential diagnosis of first-episode early-onset psychosis is very difficult. As a result, to avoid stigma and stress related to an incorrect diagnosis, it is better to consider early-onset psychotic disorder as a syndrome until specific diagnostic criteria are met. The identification of brain features linked to particular diagnoses could aid in early differentiation between disorders, making it possible to rapidly implement appropriate treatments.

To date, most adolescent psychosis studies have demonstrated structural and functional differences with their normally developing peers (Arango, Moreno et al. 2008). However, most of these studies included only early-onset schizophrenia, with very few including other psychosis such as bipolar disorder (Arango, Moreno et al. 2008; Gogtay and Rapoport 2008).

Regarding cross-sectional research, in childhood-onset schizophrenia, there is evidence of smaller grey matter volumes in frontal, prefrontal, parietal, and motor cortices (Thompson, Vidal et al. 2001; Sporn, Greenstein et al. 2003; Vidal, Rapoport et al. 2006), whereas in adolescence-onset cases, most

consistent evidence is of smaller frontal and prefrontal volumes (James, Javaloyes et al. 2002; James, James et al. 2004; Moreno, Burdalo et al. 2005; Douaud, Smith et al. 2007). Findings in psychotic disorder NOS are similar, with decreases in grey matter volume mostly in frontal and parietal lobes (Vidal, Rapoport et al. 2006). Results for early-onset bipolar disorder are less homogeneous, with less volume in the amygdala and cingulate cortex (Wilke, Kowatch et al. 2004; Kaur, Sassi et al. 2005; Pfeifer, Welge et al. 2008) prefrontal cortex (Dickstein, Milham et al. 2005; Blumberg, Krystal et al. 2006), and medial temporal cortex (Blumberg, Kaufman et al. 2003; DelBello, Zimmerman et al. 2004; Wilke, Kowatch et al. 2004; Dickstein, Milham et al. 2005; Frazier, Breeze et al. 2005) reported in patients than in controls.

There are even fewer longitudinal MRI studies in early-onset psychosis, most of them non-replicated. Schizophrenia is also the most studied psychosis. Compared with healthy controls, patients with childhood-onset schizophrenia show decreased frontal, parietal, and temporal grey matter (Rapoport, Giedd et al. 1999), with further frontal-temporal decrease during adolescence (Thompson, Vidal et al. 2001; Gogtay, Sporn et al. 2003; Sporn, Greenstein et al. 2003). Study of cases with adolescent onset suggests that baseline differences with controls do not progress during the initial years of follow-up (James, James et al. 2004). Longitudinal changes in psychotic disorders NOS seem to be closer to those found in patients with childhood-onset schizophrenia (Thompson, Vidal et al. 2001; Vidal, Rapoport et al. 2006), although some studies disagree (Gogtay, Sporn et al. 2004). Data on longitudinal progression of early-onset bipolar disorder are anecdotal, highlighting similarities between bipolar disorder and atypical psychosis with affective dysregulation (Gogtay, Ordonez et al. 2007). In the only published study on longitudinal MRI changes in early-onset bipolar disorder vs healthy controls, patients had greater volume loss in the ventral and rostral prefrontal cortex than controls (Kalmar, Wang et al. 2009).

As stated before, there is a paucity of neuroimaging data on early-onset bipolar disorder. Moreover, most studies published so far are cross sectional, precluding finding differences in longitudinal developmental patterns with

controls, and lack a comparison arm with other patient groups, which impedes claiming diagnostic specificity of the findings. To fill this gap in the research, our group is following a cohort of children and adolescents with diagnoses of early-onset psychosis, including bipolar disorder, and healthy controls, and studying them with MRI techniques sequentially over time (Castro-Fornieles, Parellada et al. 2007). The preliminary findings of this follow-up study on imaging specificities in bipolar disorder are described in this doctoral thesis.

### *Treatment issues in early-onset bipolar disorder*

There has been a recent increase in prescriptions of mood stabilisers (Zito, Safer et al. 2003; Najjar, Welch et al. 2004; Hunkeler, Fireman et al. 2005), antidepressants (Comer, Olfson et al. 2010), and especially antipsychotics (Arango, Parellada et al. 2004; Findling, Steiner et al. 2005; Olfson, Blanco et al. 2006; Vitiello, Correll et al. 2009; Fraguas, Correll et al. 2010) – all treatments commonly used to treat bipolar disorder – in children and adolescents.

Despite known adverse events with antipsychotics in young patients, there has been an increase across countries both in the number of prescriptions and in the duration of treatments (Kalverdijk, Tobi et al. 2008; Schubert and Lehmkuhl 2009; Rani, Murray et al. 2008; Aparasu and Bhatara 2006; Olfson, Blanco et al. 2006). Some of the factors explaining this increase in the case of paediatric bipolar disorder may be the publication of results of randomised controlled trials supporting the efficacy of second-generation antipsychotics for the treatment of acute mania in children and adolescents (Tohen, Kryzhanovskaya et al. 2007; Findling, Nyilas et al. 2009; Haas, DelBello et al. 2009), the idea held by clinicians that these are safe, easy to use medications with few drug interactions (Kowatch, Fristad et al. 2005), and increasing pressure on medical services to get patients stabilised as soon as possible (Vitiello, Correll et al. 2009).

Medications typically used in bipolar disorder have been less studied in children and adolescents than in adults, with most trials focusing on the acute

treatment of manic or mixed episodes in patients with bipolar disorder I. Furthermore, in the available trials, efficacy data are less conclusive in paediatric patients than in adults.

In the case of lithium, there is only one published randomised controlled trial (RCT) that tests the efficacy of this medication against placebo (Geller, Cooper et al. 1998). However, it includes patients not only with bipolar disorder but also other diagnoses, all with comorbid drug dependence, so the results cannot be extrapolated to other populations. Among anticonvulsants, valproic acid and carbamazepine have not yet been tested against placebo in paediatric bipolar patients. In the case of some of the newer anticonvulsants, such as oxcarbazepine and topiramate, RCTs testing their efficacy against placebo did not find them to be effective in paediatric bipolar patients (DelBello, Findling et al. 2005; Wagner, Kowatch et al. 2006).

Efficacy data for antipsychotics are more conclusive. Recent RCTs have provided preliminary evidence of the efficacy of risperidone (Haas, DelBello et al. 2009), aripiprazole (Findling, Nyilas et al. 2009), and olanzapine (Tohen, Kryzhanovskaya et al. 2007) for acute treatment of manic or mixed episodes in children and adolescents. A promising RCT of quetiapine vs placebo is still unpublished. Quetiapine has also been tested in bipolar adolescents with depression and not found to be effective (DelBello, Chang et al. 2009). In the case of maintenance treatments, there is even less evidence, based mostly on open trials that provide mainly tolerance data. The few randomised trials testing lithium against placebo as a maintenance treatment did not show promising results (Kafantaris, Coletti et al. 2004; Findling, McNamara et al. 2005).

Efficacy of medications needs to be balanced against risk of adverse effects. Although young people with bipolar disorder share most medication-induced adverse events with their adult counterparts, use of some of drugs is specifically limited in young populations. For instance, valproic acid has been found to increase the risk of polycystic ovary syndrome and is therefore not recommended as first line treatment in girls of childbearing potential (NICE 2006). Weight gain and metabolic adverse events related to second-generation

antipsychotics are also more prevalent and severe in children and adolescents than in adults (Woods, Martin et al. 2002; Correll and Carlson 2006; Laita, Cifuentes et al. 2007; Castro-Fornieles, Parellada et al. 2008; de Castro, Fraguas et al. 2008; Fraguas, Merchan-Naranjo et al. 2008; Fraguas, Correll et al. 2010). When it occurs during childhood, weight gain increases the risk of adverse health outcomes both in the short and in the long term (Berenson 2005; Correll, Penzner et al. 2006).

This adds to the mounting evidence of the medical risks that come with bipolar disorder, similar to those found with schizophrenia (Regenold, Thapar et al. 2002; Newcomer 2006; Taylor and MacQueen 2006; Birkenaes, Opjordsmoen et al. 2007; Bobes, Arango et al. 2007; Correll, Frederickson et al. 2008; Fagiolini, Chengappa et al. 2008; Garcia-Portilla, Saiz et al. 2008; Bobes, Arango et al. 2010). Therefore, the increasing prescription rates of second-generation antipsychotics (SGAs) in children and adolescents are a matter for concern, and careful monitoring of these treatments in young people is therefore warranted (Correll 2007; Fraguas, Merchan-Naranjo et al. 2008). Some studies have compared metabolic changes in adults with different psychiatric disorders, with contradictory findings (Regenold, Thapar et al. 2002; Birkenaes, Opjordsmoen et al. 2007; Kilbourne, Brar et al. 2007; Correll, Frederickson et al. 2008; van Winkel, De Hert et al. 2008). However, to our knowledge, no such study has been done in children and adolescents.

Recent increases in the prescription of medications used to treat bipolar disorder have been documented. Efficacy data on treatments used in children and adolescents with bipolar disorder, although also limited, are more consistent for second-generation antipsychotics than for other medications. However, the adverse events profile of these treatments needs to be balanced against their potential benefits in bipolar youth. Prior to this study, it had not been tested whether weight and metabolic changes induced by treatment with SGAs are more severe in children and adolescents with bipolar disorder than in those with other psychotic or nonpsychotic disorders.

## 8.2. OBJECTIVES

-To describe US national trends in the volume of medical office visits provided to young people (19 years of age and under) and adults diagnosed with bipolar disorder during the 10-year period from 1994 and 2003.

-To compare prescriptions of psychopharmacological treatment provided during medical office visits in children and adolescents (19 years of age and under) vs adults with a diagnosis of bipolar disorder in a nationally-representative sample of medical office visits from 1999-2003 in the US.

-To describe brain changes in total grey matter, total white matter, and total cerebrospinal fluid volume, and changes in grey matter and cerebrospinal fluid in different brain regions (frontal, parietal, temporal, and occipital) in a cohort of adolescents with a first psychotic episode lasting less than 6 months at baseline and a cohort of healthy controls paired for age, gender, and years of education, followed-up for 2 years.

-To compare changes in total grey matter, total white matter, and total cerebrospinal fluid volume and changes in grey matter and cerebrospinal fluid in different brain regions (frontal, parietal, temporal, and occipital) in adolescents with early-onset bipolar disorder with psychotic symptoms, adolescents with early-onset schizophrenia (both patient groups with psychotic symptoms lasting less than 6 months at baseline), and healthy controls paired for age, gender, and years of education, followed-up for 2 years.

-To determine weight in kilos, body mass index (BMI), body mass index adjusted for age and gender (BMI z-score), and baseline metabolic parameters in children and adolescents with bipolar disorder, other psychotic disorders, or other non-psychotic disorders, with either no exposure or previous exposure to antipsychotics for less than one month.

-To compare changes in weight (significant weight gain defined a priori as weight increase  $\geq 5\%$  or increase in BMI z-score  $\geq 0.5$ ), in metabolic parameters,

and in percentage of patients at risk for adverse health outcome ( $\geq 95^{\text{th}}$  BMI percentile, or  $\geq 85^{\text{th}}$  BMI percentile plus presence of one other obesity-related complication such as hypertension, dyslipidaemia, or hyperglycaemia) in children and adolescents with bipolar disorder, other psychotic disorders, or other non-psychotic disorders, with either no exposure or previous exposure to antipsychotics for less than one month at baseline, after 3 months of treatment with any of the following SGAs: olanzapine, risperidone, or quetiapine.

### **8.3. HYPOTHESES**

-The number of diagnoses of bipolar disorder in children and adolescents in outpatient settings in the US has increased in recent years. The increase of diagnoses in young people has exceeded the increase in adults during the same time period.

-Psychopharmacological treatments prescribed in US outpatient settings for children and adolescents and adults diagnosed with bipolar disorder will be comparable.

-Patients with first episodes of early-onset psychosis will have a greater decrease of brain grey matter volume, especially frontal, than healthy controls during the first 2 years after the psychotic break.

-Brain volume changes, measured by MRI, will be comparable in patients with early-onset bipolar disorder and patients with early-onset psychosis who do not develop bipolar disorder.

-Children and adolescents with early-onset bipolar disorder who did not previously undergo treatment with antipsychotics will gain weight and develop metabolic changes 3 months after starting treatment with second-generation antipsychotics.

-Weight gain and metabolic changes will be similar in children and adolescents

with bipolar disorder and in children and adolescents with other psychotic disorders or other non-psychotic disorders who underwent treatment with second-generation antipsychotics for a similar period.

#### 8.4. METHODS

**-Moreno C.**, Laje G., Blanco C., Jiang H., Schmidt AB., Olfson M. *National Trends in the Outpatient Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder in Youth. Archives of General Psychiatry, 64(9):1032-9, 2007.*

We compared rates of growth between 1994-1995 and 2002-2003 in visits with a bipolar disorder diagnosis by individuals 0-19 years of age vs those 20 years of age and older. For the period from 1999 to 2003, we also compared demographic, clinical, and treatment characteristics of young and adult bipolar disorder patients. We included in the analysis all outpatient office visits to physicians from the National Ambulatory Medical Care Survey (1999-2003) with a bipolar disorder diagnosis (n = 962) by young people (0-19 years of age) and adults (20 years and older).

**-Reig S., Moreno C.**, Moreno D., Burdalo M., Janssen J., Parellada M., Zabala A., Desco M., Arango C. *Progression of Brain Volume Changes in Adolescent-Onset Psychosis. Schizophrenia Bulletin, 35 (1): 233-43, 2009*

Magnetic resonance imaging studies were obtained at baseline and 2 years later for 21 adolescents with a recent-onset first episode of psychosis and 34 healthy controls matched for age, gender, and years of education. Whole-brain volumes and grey matter (GM) and cerebrospinal fluid (CSF) volumes of the frontal, parietal, temporal, and occipital lobes were measured at baseline and at 2-year follow-up.

**-Moreno C.**, Merchán-Naranjo J., Álvarez M., Baeza I., Alda JA., Martínez-Cantarero C., Parellada M., Sánchez B., de la Serna E., Giráldez M., Arango C. *Metabolic effects of second-generation antipsychotics in bipolar youth:*

*Comparison with other psychotic and non-psychotic diagnoses. Bipolar Disorders, 12(2):172-84, 2010.*

Weight and metabolic differences among diagnostic groups before and three months after starting treatment with SGAs were compared in a naturalistic cohort of children and adolescents ( $14.9 \pm 3.0$  years) diagnosed with bipolar disorder ( $n = 31$ ), other psychotic disorders ( $n = 29$ ), or other nonpsychotic disorders ( $n = 30$ ), with no (35.6%) or very little ( $6.6 \pm 9.0$  days) previous exposure to antipsychotics. Composite measurements of significant weight gain (weight increase  $\geq 5\%$  at three months or increase  $\geq 0.5$  in BMI z-score) and “risk for adverse health outcome” ( $\geq 95$ th BMI percentile, or  $\geq 85$ th BMI percentile plus presence of one other obesity-related complication) were included. SGAs (risperidone, olanzapine, and quetiapine) were prescribed in comparable proportion among groups.

## **8.5. RESULTS**

Results are included in the original articles (5. Publicaciones, Page 117).

**8.5.1. Annex 1** – Results of the comparison of 2-year longitudinal cerebral volume changes in patients with early-onset bipolar disorder, early-onset schizophrenia, and healthy controls.

An exploratory analysis compared brain volume changes occurring during the 2-year follow-up in patients with early-onset bipolar disorder, early-onset schizophrenia, and healthy controls. Comparison was performed by means of ANCOVA, with diagnosis as the independent variable and intracranial volume and interaction of sex x diagnosis as cofactors. To minimise the influence of small sample size on findings, 2 comparisons were performed: one between each patient group and controls and other between patients with early-onset bipolar disorder and early-onset schizophrenia. Detailed results are shown in the table below.

Longitudinal change ((vol2 - vol1)/ vol1)<sup>a</sup> % after 2-year follow-up in patients with early-onset bipolar disorder, early-onset schizophrenia, and healthy controls

	Healthy controls (n=34)		Schizophrenia (n=8)		Bipolar disorder (n=8)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
<b>Intracranial volume</b>	0.4	0.9	0.5	0.9	0.5	1.1
<b>Total grey matter</b>	-1.0	1.9	-2.2	3.4	0.1	2.5
<b>Total white matter</b>	2.6	2.8	4.2	1.9	2.0	1.4
<b>Total cerebrospinal fluid</b>	-0.5	5.8	2.7	15.7	-3.1	8.8
<b>Grey matter</b>						
<b>left frontal</b>	-2.4	2.5	-4.6*	4.1	-2.5	4.5
<b>right frontal</b>	-1.3	2.5	-3.8*	4.8	-0.7	5.0
<b>left parietal</b>	-3.6	3.4	-3.5	7.1	-0.8*	4.5
<b>right parietal</b>	-2.8	3.5	-4.2	8.1	1.1*	5.3
<b>left temporal</b>	-0.6	2.0	-0.7	3.9	0.4	2.9
<b>right temporal</b>	-0.2	2.0	-0.8	3.9	1.5	2.5
<b>occipital bilateral</b>	-0.3	4.0	-3.9	4.6	1.5	3.6
<b>Cerebrospinal fluid</b>						
<b>left frontal</b>	5.8	10.9	16.0**	19.1	7.8	13.4
<b>right frontal</b>	0.4	10.9	8.2	27.2	-0.5	17.5
<b>left parietal</b>	9.3	13.5	7.8	23.4	-2.8	10.9
<b>right parietal</b>	3.9	10.8	4.7	34.1	-3.8	17.0
<b>left temporal</b>	-1.1	6.7	2.4	20.3	-3.6	12.9
<b>right temporal</b>	-6.6	17.5	-2.1	21.1	-11.6	17.6
<b>occipital bilateral</b>	-7.4	15.1	-8.1	25.0	-12.3	11.6

<sup>a</sup> vol. 1= baseline volume; vol. 2= follow-up volume

Negative values correspond to volume loss and vice versa

Asterisks indicate statistically significant differences in the comparison of each diagnostic group (schizophrenia and bipolar disorder) with healthy controls in the ANCOVA (\*\*p<0.05; \*\*p<0.01).

There were no statistically significant differences between patients with schizophrenia and patients with bipolar disorder in any of the areas evaluated.

## **8.6. DISCUSSION**

The studies included in this doctoral thesis represent some advance to our knowledge of diagnosis, neuroimaging, and treatment of bipolar disorder in children and adolescents. The first study documents a 40-fold increase in the diagnosis of bipolar disorder in children and adolescents during the 10 years from 1994 to 2003. The second one finds loss of frontal grey matter volume 2 years after the first psychotic episode in patients with early-onset psychosis, although direct comparisons between early-onset bipolar disorder and early-onset schizophrenia did not yield significant results. In the third one, we found that significant weight gain and changes in metabolic parameters develop in the first 3 months after starting treatment with an SGA, those changes being similar in children and adolescents with bipolar disorder and with other psychotic and non-psychotic disorders.

The recent impressive increase in the diagnosis of bipolar disorder in children and adolescents in outpatient settings in the US, significantly greater than the increase in adult diagnosis, reflects a shift in diagnostic practices in the US, and parallels the tendency described by Blader and Carlson with regard to increase in diagnosis of paediatric bipolar disorder in inpatient settings (Blader and Carlson 2007).

Several factors could explain this increase in diagnosis. There may be a real increase in the number of cases of early-onset bipolar disorder, driven either by subjects with higher genetic loading (Chengappa, Kupfer et al. 2003) or related to factors such as higher exposure to stimulants (Reichart and Nolen 2004) or drugs of abuse (Post, Luckenbaugh et al. 2008), which may trigger early onset of the illness (DelBello, Soutullo et al. 2001). Another possibility may be that bipolar disorder is starting to be properly recognised in young people, affecting the under-recognition and under-diagnosis previously common in this illness, and even more so in early-onset cases (Gammon, John et al. 1983; Weller, Weller et al. 1986; Isaac 1992; Ghaemi, Sachs et al. 1999; Dilsaver and

Akiskal 2005). However, the huge increase in diagnosis in such a short time makes it unlikely that any of those factors alone explain the upsurge. It is more likely that it has to do, at least in part, with over-diagnosis of paediatric bipolar disorder at expense of other more common diagnoses at these ages, such as ADHD, with which bipolar disorder shares some clinical characteristics (Geller, Tillman et al. 2004; Axelson, Birmaher et al. 2006; Birmaher, Axelson et al. 2006). In fact, the proportion of children and adolescents presenting the clinical characteristics most common in paediatric bipolar disorder, such as irritability, accelerated speech, distractibility, or increased energy, was similar among those with bipolar disorder and ADHD in a meta-analysis of studies on paediatric bipolar disorder (Kowatch, Youngstrom et al. 2005), which makes it difficult to diagnose mania based on presence/absence of symptoms and suggests using course of disorder to make a correct diagnosis. The fact that some influential research groups had proposed irritability, a common feature in different psychiatric conditions and in daily life situations in young people, as a core characteristic of paediatric bipolar disorder (Biederman, Faraone et al. 2004), may have also increased false positive diagnoses. The possibility of a diagnosis of bipolar disorder NOS in the US (NIMH 2001; McClellan, Kowatch et al. 2007), not recommended in clinical practice in Europe due to concerns about poor validity (NICE 2006; Goodwin, Anderson et al. 2008), may have also contributed to this increase in diagnosis.

When bipolar disorder begins with a psychotic break, differential diagnosis with other early-onset psychotic disorders is also difficult. As an indirect method, data on differences in brain changes by diagnosis could aid in correctly classifying patients. Our neuroimaging study supports loss of grey matter volume in both frontal lobes and increase in cerebrospinal fluid in the left frontal lobe in the first 2 years of follow-up in patients with early-onset psychosis, including early-onset bipolar disorder with psychotic features, compared with healthy controls. Although our study suggests the existence of differences between each particular diagnosis (early-onset schizophrenia or early-onset bipolar disorder) and healthy controls, we did not find statistically significant differences in longitudinal volume changes in the direct comparison between early-onset bipolar disorder and early-onset schizophrenia. Lack of differences

may be driven by small sample sizes and due to type II error. The fact that early stages of the illness are more undifferentiated may also explain lack of differences between groups, suggesting the need for longer follow-up to show differences. In any case, those are exploratory analyses and preliminary results whose interpretation must be replicated in other samples. Preliminary results in the sub-sample of patients with early-onset bipolar disorder, highlighting differences with controls in parietal grey matter volume at follow-up, differ from the only other published longitudinal study in adolescents with bipolar disorder, which found a greater volume decrease in the prefrontal cortex and anterior cingulate cortex in patients than in controls (Kalmar, Wang et al. 2009). However, the particular characteristics of the analysis method and lack of a comparison patient group limit the diagnostic specificity of findings from this study. One of the strengths of our study is the short history of illness and brief psychopharmacological exposure prior to baseline evaluation, which minimises the influence of those factors on the interpretation of the results. This, together with homogeneity of patient and control samples, limits the impact of socio-demographic factors and maturational processes on our results.

Besides differential diagnosis difficulties in paediatric bipolar disorder, there are difficulties implementing appropriate treatment even in the easy to diagnose cases due to lack of efficacy data beyond the acute phase and potential adverse events of candidate treatments. Our study shows that treatments prescribed for children and adolescents in outpatient settings in the US are similar to those prescribed for adults, with the sole exception of higher stimulant use in minors. The lack of evidence of efficacy of those treatments in paediatric bipolar disorder suggests that clinicians are generalising prescription practices developed for adults to treat children and adolescents. It is worth pointing out that as many as 50% of children and adolescents are treated with second-generation antipsychotics. As the adverse events of those medications have been poorly studied among young people with different psychiatric diagnoses, we compared weight and metabolic indices of children and adolescents with bipolar disorder and other psychotic and non-psychotic disorders treated with SGAs for up to 3 months. While at baseline mean values of weight and metabolic indices were within normal limits, as soon as 3 months

after starting treatment with an SGA, 70% of patients experienced a body weight increase above proposed health thresholds (Correll and Carlson 2006; Correll, Penzner et al. 2006), with no differences between diagnostic groups. Although at the time of follow-up, more bipolar patients than individuals in the other 2 groups were “at risk for adverse health outcome”, adjusted analyses reveal that metabolic risk at baseline, and not diagnosis, explain the differences between groups. Some previous studies in adults also did not support the hypothesis that diagnosis predicts metabolic risk (Birkenaes, Opjordsmoen et al. 2007; Correll, Frederickson et al. 2008). Bipolar and other psychosis patients showed increases in cholesterol and triglyceride levels 3 months after starting treatment with an SGA, as suggested by previous short-term studies (Tohen, Kryzhanovskaya et al. 2007; Dittmann, Meyer et al. 2008; MacMillan, Withney et al. 2008). We did not find worsening of glucose indices, which may take longer to develop (Bergman and Ader 2005), although differential sensitivity to diabetes in adults and children cannot be ruled out.

The sample sizes of the studies included in this doctoral thesis, although adequate for their main purposes, may not be big enough for performing more detailed secondary analyses to analyze data more deeply. In spite of that, all of them are innovative studies that advance our knowledge of diagnosis and treatment of early-onset bipolar disorder.

## **8.7. CONCLUSIONS**

1. In recent years, there has been a rapid increase in the number of physician office visits with a diagnosis of bipolar disorder, with an especially impressive increase among visits by younger patients. While the diagnosis of bipolar disorder in adults increased nearly 2-fold during the 10 years between 1994 and 2003, the diagnosis of bipolar disorder in young people increased approximately 40-fold during this period. This upsurge in diagnosis among young people most likely indicates a shift in clinical diagnostic practices.

2. Despite controversy concerning the continuity of paediatric and adult bipolar disorder, there appear to be few differences in the pharmacological management of young and adult bipolar disorder patients in office-based practice, with a high percentage of children and adolescents with a bipolar disorder diagnosis currently being treated with second-generation antipsychotics. Physicians may be generalising pharmacological treatment principles developed from adult clinical trials to the treatment of children and adolescents.

3. This study lends support to the previous literature reporting on progression of frontal grey matter volume deficits after a first episode of psychosis, depicting those brain volume changes in a sample of adolescents with psychotic symptoms lasting less than 6 months at baseline who were followed-up for 2 years. Progression of brain volume change was statistically significant only in male patients. Although comparison between patients with early-onset schizophrenia or early-onset bipolar disorder with healthy controls suggests the possibility of specific diagnostic trajectories in brain volume changes, we could not find statistically significant differences in brain volume changes between diagnostic groups in direct comparisons.

4. Most children and adolescents with bipolar disorder and other psychotic and non-psychotic disorders treated with second-generation antipsychotics had already gained weight and developed metabolic changes three months after starting treatment. Although significantly more patients in the bipolar group (compared with the groups with other psychotic and other non-psychotic disorders) presented with overweight plus at least one obesity-related complication three months after starting treatment with second-generation antipsychotics, adjusted analyses have shown that this difference is mostly explained by the presence of metabolic risk at baseline.

## 9. BIBLIOGRAFIA



**9. BIBLIOGRAFÍA**

American Diabetes Association (2004). "Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes." *Diabetes Care* 27(2): 596-601.

Andreasen, N. C., Rajarethinam, R., et al. (1996). "Automatic atlas-based volume estimation of human brain regions from MR images." *J Comput Assist Tomogr* 20 (1): 98-106.

Annell, A. L. (1969). "Manic-depressive illness in children and effect of treatment with lithium carbonate." *Acta Paedopsychiatrica* 36: 292–301.

Anthony, J. and Scott, P. (1960). "Manic-depressive psychosis in childhood." *J Child Psychol Psychiatry* 1: 53-72.

APA (1981). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition*. Washington D.C., American Psychiatric Association.

APA (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington, DC., American Psychiatric Association.

APA (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*. Washington D.C. , American Psychiatric Association.

APA (1952). *Diagnostic and Statistical Manual Mental Disorders*. Washington D.C., American Psychiatric Association Mental Hospital Service.

Aparasu, R. R. and Bhatara, V. (2006). "Antipsychotic use and expenditure in the United States." *Psychiatr Serv* 57(12): 1693.

Arango, C., Moreno, C., et al. (2008). "Longitudinal brain changes in early-onset psychosis." *Schizophr Bull* 34(2): 341-353.

Arango, C., Parellada, M., et al. (2004). "Clinical effectiveness of new generation antipsychotics in adolescent patients." *Eur Neuropsychopharmacol* 14 Suppl 4:S471-479.

Arango, C., Robles, O., et al. (2009). "Olanzapine compared to quetiapine in adolescents with a first psychotic episode." *Eur Child Adolesc Psychiatry* 18(7): 418-428.

Axelson, D., Birmaher, B., et al. (2006). "Phenomenology of children and adolescents with bipolar spectrum disorders." *Arch Gen Psychiatry* 63(10): 1139-1148.

Ballageer, T., Malla, A., et al. (2005). "Is adolescent-onset first-episode psychosis different from adult onset?" *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44(8): 782-789.

Beratis, S., Gabriel, J., et al. (1994). "Age at onset in subtypes of schizophrenic disorders." *Schizophr Bull* 20(2): 287-296.

Berenson, G. S. (2005). "Obesity, a critical issue in preventive cardiology: the Bogalusa Heart Study." *Prev Cardiol* 8(4): 234-241; quiz 242-243.

Bergman, R. N. and Ader, M. (2005). "Atypical antipsychotics and glucose homeostasis." *J Clin Psychiatry* 66(4): 504-514.

Biederman, J., Faraone, S. V., et al. (2004). "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* 82 Suppl 1: S45-58.

Biederman, J., Faraone, S. V., et al. (2005). "Clinical correlates of bipolar disorder in a large, referred sample of children and adolescents." *J Psychiatr Res* 39(6): 611-622.

Biederman, J., Mick, E., et al. (2005). "Open-label, 8-week trial of olanzapine and risperidone for the treatment of bipolar disorder in preschool-age children." *Biol Psychiatry* 58(7): 589-594.

Biederman, J., Mick, E., et al. (2007). "A prospective open-label treatment trial of ziprasidone monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder." *Bipolar Disord* 9(8): 888-894.

Biederman, J., Mick, E., et al. (2007). "An open-label trial of aripiprazole monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder." *CNS Spectr* 12(9): 683-689.

Biederman, J., Mick, E., et al. (2005). "An open-label trial of risperidone in children and adolescents with bipolar disorder." *J Child Adolesc Psychopharmacol* 15(2): 311-317.

Birkenaes, A. B., Opjordsmoen, S., et al. (2007). "The level of cardiovascular risk factors in bipolar disorder equals that of schizophrenia: a comparative study." *J Clin Psychiatry* 68(6): 917-923.

Birmaher, B. and Axelson, D. (2006). "Course and outcome of bipolar spectrum disorder in children and adolescents: a review of the existing literature." *Dev Psychopathol* 18(4): 1023-1035.

Birmaher, B., Axelson, D., et al. (2009). "Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study." *Am J Psychiatry* 166(7): 795-804.

Birmaher, B., Axelson, D., et al. (2006). "Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders." *Arch Gen Psychiatry* 63(2): 175-183.

Blader, J. C. and Carlson, G. A. (2007). "Increased Rates of Bipolar Disorder Diagnoses Among U.S. Child, Adolescent, and Adult Inpatients, 1996-2004." *Biol Psychiatry* 62(2):107-14.

Bobes, J., Arango, C., et al. (2007). "Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study." *Schizophr Res* 90(1-3): 162-173.

Bobes, J., C. Arango, et al. "Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizoaffective disorder treated with antipsychotics: Results from the CLAMORS study." *Eur Psychiatry* (en prensa).

Bobes, J., Saiz, J., et al. (2008). "Consenso español de salud física del paciente con trastorno bipolar." *Rev Psiquiatr Salud Ment* 1: 26-37.

Brotman, M. A., Schmajuk, M., et al. (2006). "Prevalence, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children." *Biol Psychiatry* 60(9): 991-997.

Buchanan, R. W. and Heinrichs, D. W. (1989). "The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia." *Psychiatry Res* 27(3): 335-350.

Burke, K. C., Burke, J. D. Jr., et al. (1990). "Age at onset of selected mental disorders in five community populations." *Arch Gen Psychiatry* 47(6): 511-518.

Campbell, J. D. (1952). "Manic depressive psychosis in children." *J Nerv Ment Dis* 116(5): 424-439.

Carlson, G. A., Bromet, E. J., et al. (2002). "Age at onset, childhood psychopathology, and 2-year outcome in psychotic bipolar disorder." *Am J Psychiatry* 159(2): 307-309.

Carlson, G. A. and Goodwin, F. K. (1973). "The stages of mania. A longitudinal analysis of the manic episode." *Arch Gen Psychiatry* 28(2): 221-228.

Carlson, G. A. and Kashani, J. H. (1988). "Manic symptoms in a non-referred adolescent population." *J Affect Disord* 15(3): 219-226.

Carlson, G. A. and Kelly, K. L. (1998). "Manic symptoms in psychiatrically hospitalized children--what do they mean?" *J Affect Disord* 51(2): 123-135.

Carlson, G. A. and Meyer, S. E. (2006). "Phenomenology and diagnosis of bipolar disorder in children, adolescents, and adults: complexities and developmental issues." *Dev Psychopathol* 18(4): 939-969.

Castro-Fornieles, J., Baeza, I., et al. "Two-year diagnostic stability in early-onset first-episode psychosis." *J Child Psychol Psych* (en prensa).

Castro-Fornieles, J., Parellada, M., et al. (2007). "The child and adolescent first episode psychosis study (CAFEPS): design and baseline results." *Schizophr Res* 91(1-3): 226-237.

Castro-Fornieles, J., Parellada, M., et al. (2008). "Antipsychotic treatment in child and adolescent first-episode psychosis: a longitudinal naturalistic approach." *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18(4): 327-336.

CBS (2003). "Misdiagnosing bipolar kids." CBS Evening News.

Chang, K., Saxena, K., et al. (2006). "An open-label study of lamotrigine adjunct or monotherapy for the treatment of adolescents with bipolar depression." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45(3): 298-304.

Chen, Y. W. and Dilsaver, S. C. (1995). "Comorbidity of panic disorder in bipolar illness: evidence from the Epidemiologic Catchment Area Survey." *Am J Psychiatry* 152(2): 280-282.

Chengappa, K. N., Kupfer, D. J., et al. (2003). "Relationship of birth cohort and early age at onset of illness in a bipolar disorder case registry." *Am J Psychiatry* 160(9): 1636-1642.

Chudasama, Y. and Robbins, T. W. (2006). "Functions of frontostriatal systems in cognition: comparative neuropsychopharmacological studies in rats, monkeys and humans." *Biol Psychol* 73(1): 19-38.

CIE-10 (2000). Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento (CIE-10). Madrid, Editorial Médica Panamericana.

Colton, C. W. and Manderscheid, R. W. (2006). "Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states." *Prev Chronic Dis* 3(2): A42.

Comer, J. S., Olfson, M., et al. (2010). "National trends in child and adolescent psychotropic polypharmacy in office-based practice, 1996-2007." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49(10): 1001-1010.

Correll, C. U. (2007). "Weight gain and metabolic effects of mood stabilizers and antipsychotics in pediatric bipolar disorder: a systematic review and pooled analysis of short-term trials." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46(6): 687-700.

Correll, C. U. (2008). "Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47(1): 9-20.

Correll, C. U. (2008). "Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics used in the treatment of children and adolescents." *J Clin Psychiatry* 69 Suppl 4: 26-36.

Correll, C. U. and Carlson, H. E. (2006). "Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45(7): 771-791.

Correll, C. U., Frederickson, A. M., et al. (2008). "Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second-generation antipsychotics." *Bipolar Disord* 10(7): 788-797.

Correll, C. U., Manu, P., et al. (2009). "Cardiometabolic risk of second generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents." *JAMA* 302(16): 1765-1773.

Correll, C. U., Nyilas, M., et al. (2007). "Safety and tolerability of aripiprazole in children (10-17) with mania." Presented at the 54th Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.

Correll, C. U., Penzner, J. B., et al. (2006). "Recognizing and monitoring adverse events of second-generation antipsychotics in children and adolescents." *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 15(1): 177-206.

Costello, E. J., Angold, A., et al. (1996). "The Great Smoky Mountains Study of Youth. Goals, design, methods, and the prevalence of DSM-III-R disorders." *Arch Gen Psychiatry* 53(12): 1129-1136.

de Castro, M. J., Fraguas, D., et al. (2008). "QTc changes after 6 months of second-generation antipsychotic treatment in children and adolescents." *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18(4): 381-383.

DelBello, M., Findling, R. L., et al. (2007). "Efficacy of quetiapine in children and adolescents with bipolar mania: A 3-week, double-blind, randomized, placebo controlled trial." Presented at the 46th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology.

DelBello, M. P., Chang, K., et al. (2009). "A double-blind, placebo-controlled pilot study of quetiapine for depressed adolescents with bipolar disorder." *Bipolar Disord* 11(5): 483-493.

DelBello, M. P., Findling, R. L., et al. (2005). "A pilot controlled trial of topiramate for mania in children and adolescents with bipolar disorder." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44(6): 539-547.

DelBello, M. P., Findling, R. L., et al. (2008). "Safety and efficacy of ziprasidone in pediatric bipolar disorder." Presented at the 161th Annual Meeting of the American Psychiatric Association.

DelBello, M. P., Hanseman, D., et al. (2007). "Twelve-month outcome of adolescents with bipolar disorder following first hospitalization for a manic or mixed episode." *Am J Psychiatry* 164(4): 582-590.

DelBello, M. P., Kowatch, R. A., et al. (2006). "A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45(3): 305-313.

DelBello, M. P., Schwiers, M. L., et al. (2002). "A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41(10): 1216-1223.

DelBello, M. P., Soutullo, C. A., et al. (2001). "Prior stimulant treatment in adolescents with bipolar disorder: association with age at onset." *Bipolar Disord* 3(2): 53-57.

Dhossche, D., Ferdinand, R., et al. (2002). "Diagnostic outcome of self-reported hallucinations in a community sample of adolescents." *Psychol Med* 32(4): 619-627.

Dickstein, D. P., Rich, B. A., et al. (2005). "Comorbid anxiety in phenotypes of pediatric bipolar disorder." *J Child Adolesc Psychopharmacol* 15(4): 534-548.

Dilsaver, S. C. and Akiskal, H. S. (2005). "High rate of unrecognized bipolar mixed states among destitute Hispanic adolescents referred for "major depressive disorder"." *J Affect Disord* 84(2-3): 179-186.

Dittmann, R. W., Meyer, E., et al. (2008). "Effectiveness and tolerability of olanzapine in the treatment of adolescents with schizophrenia and related psychotic disorders: results from a large, prospective, open-label study." *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18(1): 54-69.

DSM-V website. "American Psychiatric Association DSM-V Development." From <http://www.dsm5.org/>. Accessed April 20, 2011.

Dubicka, B., Carlson, G. A., et al. (2008). "Prepubertal mania: diagnostic differences between US and UK clinicians." *Eur Child Adolesc Psychiatry* 17(3): 153-161.

Endicott, J., Spitzer, R. L., et al. (1976). "The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance." *Arch Gen Psychiatry* 33(6): 766-771.

Fagiolini, A., Chengappa, K. N., et al. (2008). "Bipolar disorder and the metabolic syndrome: causal factors, psychiatric outcomes and economic burden." *CNS Drugs* 22(8): 655-669.

FDA website. "Food and Drug Administration". From [www.fda.org](http://www.fda.org) Accessed April 20, 2011.

Findling, R. L., Gracious, B. L., et al. (2001). "Rapid, continuous cycling and psychiatric co-morbidity in pediatric bipolar I disorder." *Bipolar Disord* 3(4): 202-210.

Findling, R. L., McNamara, N. K., et al. (2003). "Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolarity." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42(8): 895-901.

Findling, R. L., McNamara, N. K., et al. (2005). "Double-blind 18-month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44(5): 409-417.

Findling, R. L., Nyilas, M., et al. (2009). "Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double blind, placebo-controlled study." *J Clin Psychiatry* 70(10): 1441-1451.

Findling, R. L., Steiner, H., et al. (2005). "Use of antipsychotics in children and adolescents." *J Clin Psychiatry* 66 Suppl 7: 29-40.

Ford, T., Goodman, R., et al. (2003). "The British Child and Adolescent Mental Health Survey 1999: the prevalence of DSM-IV disorders." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42(10): 1203-1211.

Fraguas, D., Correll, C. U., et al. (2010). "Efficacy and safety of second generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: Comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons." *Eur Neuropsychopharmacol*.

Fraguas, D., de Castro, M. J., et al. (2008). "Does diagnostic classification of early-onset psychosis change over follow-up?" *Child Psychiatry Hum Dev* 39(2): 137-145.

Fraguas, D., Merchan-Naranjo, J., et al. (2008). "Metabolic and hormonal side effects in children and adolescents treated with second-generation antipsychotics." *J Clin Psychiatry* 69(7): 1166-1175.

Gammon, G. D., John, K., et al. (1983). "Use of a structured diagnostic interview to identify bipolar disorder in adolescent inpatients: frequency and manifestations of the disorder." *Am J Psychiatry* 140(5): 543-547.

Garcia-Portilla, M. P., Saiz, P. A., et al. (2008). "The prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder." *J Affect Disord* 106(1-2):197-201.

Geller, B., Cooper, T. B., et al. (1998). "Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37(2): 171-178.

Geller, B., Fox, L. W., et al. (1994). "Rate and predictors of prepubertal bipolarity during follow-up of 6- to 12-year-old depressed children." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33(4): 461-468.

Geller, B. and Tillman, R. (2005). "Prepubertal and early adolescent bipolar I disorder: review of diagnostic validation by Robins and Guze criteria." *J Clin Psychiatry* 66 Suppl 7: 21-28.

Geller, B., Tillman, R., et al. (2004). "Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype." *Arch Gen Psychiatry* 61(5): 459-467.

Geller, B., Zimmerman, B., et al. (2001). "Bipolar disorder at prospective follow-up of adults who had prepubertal major depressive disorder." *Am J Psychiatry* 158(1): 125-127.

Geller, B., Zimmerman, B., et al. (2002). "DSM-IV mania symptoms in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype compared to attention-deficit hyperactive and normal controls." *J Child Adolesc Psychopharmacol* 12(1): 11-25.

Geller, B., Zimmerman, B., et al. (2002). "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* 12(1): 3-9.

Ghaemi, S. N., Sachs, G. S., et al. (1999). "Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized?" *J Affect Disord* 52(1-3): 135-144.

Giedd, J. N., Blumenthal, J., et al. (1999). "Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study." *Nat Neurosci* 2(10): 861-863.

Glovinsky, I. (2002). "A brief history of childhood-onset bipolar disorder through 1980." *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 11(3): 443-460, vii.

Gogtay, N., Giedd, J. N., et al. (2004). "Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood." *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(21): 8174-8179.

Gogtay, N., Ordonez, A., et al. (2007). "Dynamic mapping of cortical development before and after the onset of pediatric bipolar illness." *J Child Psychol Psychiatry* 48(9): 852-862.

Gogtay, N., Sporn, A., et al. (2004). "Comparison of progressive cortical gray matter loss in childhood-onset schizophrenia with that in childhood-onset atypical psychoses." *Arch Gen Psychiatry* 61(1): 17-22.

Goldstein, B. I. (2010). "Pediatric bipolar disorder: more than a temper problem." *Pediatrics* 125(6): 1283-1285.

Goodwin, F. K. and Jamison, K. R. (1990). *Manic-Depressive Illness*. New York, Oxford University Press.

Goodwin, G. M., Anderson, I., et al. (2008). "ECNP consensus meeting. Bipolar depression. Nice, March 2007." *Eur Neuropsychopharmacol* 18(7): 535-549.

Grant, B. F., Stinson, F. S., et al. (2005). "Prevalence, Correlates, and Comorbidity of Bipolar I Disorder and Axis I and II Disorders: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions." *J Clin Psychiatry* 66(10): 1205-1215.

Greenstein, D., Lerch, J., et al. (2006). "Childhood onset schizophrenia: cortical brain abnormalities as young adults." *J Child Psychol Psychiatry* 47(10): 1003-1012.

Greeves, E. H. (1884). "Acute mania in a child of five years." *Lancet* ii: 824-826.

Grills, A. E. and T. H. Ollendick (2003). "Multiple informant agreement and the anxiety disorders interview schedule for parents and children." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42(1): 30-40.

Haas, M., DelBello, M. P., et al. (2009). "Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double blind, placebo-controlled study." *Bipolar Disord* 11(7): 687-700.

Hall, M. B. (1952). "Our present knowledge about manic-depressive states in childhood." *Childs Nerv Syst* 9(4): 319-325.

Harpaz-Rotem, I., Leslie, D. L., et al. (2005). "Changes in child and adolescent inpatient psychiatric admission diagnoses between 1995 and 2000." *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 40(8): 642-647.

Harpaz-Rotem, I. and Rosenheck, R. A. (2004). "Changes in outpatient psychiatric diagnosis in privately insured children and adolescents from 1995 to 2000." *Child Psychiatry Hum Dev* 34(4): 329-340.

Harrington, R. and Myatt, T. (2003). "Is preadolescent mania the same condition as adult mania? A British perspective." *Biol Psychiatry* 53(11): 961-969.

Hazell, P. L., Carr, V., et al. (2003). "Manic symptoms in young males with ADHD predict functioning but not diagnosis after 6 years." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42(5): 552-560.

Heiervang, E., Stormark, K. M., et al. (2007). "Psychiatric disorders in Norwegian 8- to 10-year-olds: an epidemiological survey of prevalence, risk factors, and service use." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46(4): 438-447.

Herjanic, B. and Reich, W. (1982). "Development of a structured psychiatric interview for children: agreement between child and parent on individual symptoms." *J Abnorm Child Psychol* 10(3): 307-324.

Hollingshead, A. B. and Redlich, F. C. (1954). "Schizophrenia and social structure." *Am J Psychiatry* 110(9): 695-701.

Holtmann, M., Bolte, S., et al. (2008). "Rapid increase in rates of bipolar diagnosis in youth: "true" bipolarity or misdiagnosed severe disruptive behavior disorders?" *Arch Gen Psychiatry* 65(4): 477.

Holtmann, M., Duketis, E., et al. (2010). "Bipolar disorder in children and adolescents in Germany: national trends in the rates of inpatients, 2000-2007." *Bipolar Disord* 12(2): 155-163.

Hudson, J. I. and Pope, H. G. Jr. (1990). "Affective spectrum disorder: does antidepressant response identify a family of disorders with a common pathophysiology?" *Am J Psychiatry* 147(5): 552-564.

Isaac, G. (1992). "Misdiagnosed bipolar disorder in adolescents in a special educational school and treatment program." *J Clin Psychiatry* 53(4): 133-136.

James, A. C., James, S., et al. (2004). "Cerebellar, prefrontal cortex, and thalamic volumes over two time points in adolescent-onset schizophrenia." *Am J Psychiatry* 161(6): 1023-1029.

Janssen, J., Reig, S., et al. (2008). "Regional gray matter volume deficits in adolescents with first-episode psychosis." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47(11): 1311-1320.

Johnson, J. G., Cohen, P., et al. (2000). "Associations between bipolar disorder and other psychiatric disorders during adolescence and early adulthood: a community-based longitudinal investigation." *Am J Psychiatry* 157(10): 1679-1681.

Kafantaris, V., Coletti, D. J., et al. (2004). "Lithium treatment of acute mania in adolescents: a placebo-controlled discontinuation study." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43(8): 984-993.

Kahana, S. Y., Youngstrom, E. A., et al. (2003). "Employing parent, teacher, and youth self-report checklists in identifying pediatric bipolar spectrum disorders: an examination of diagnostic accuracy and clinical utility." *J Child Adolesc Psychopharmacol* 13(4): 471-488.

Kalmar, J. H., Wang, F., et al. (2009). "Preliminary evidence for progressive prefrontal abnormalities in adolescents and young adults with bipolar disorder." *J Int Neuropsychol Soc* 15(3): 476-481.

Kalverdijk, L. J., Tobi, H., et al. (2008). "Use of antipsychotic drugs among Dutch youths between 1997 and 2005." *Psychiatr Serv* 59(5): 554-560.

Kates, W. R., Warsofsky, I. S., et al. (1999). "Automated Talairach atlas-based parcellation and measurement of cerebral lobes in children." *Psychiatry Res* 91(1): 11-30.

Kaur, S., Sassi, R. B., et al. (2005). "Cingulate cortex anatomical abnormalities in children and adolescents with bipolar disorder." *Am J Psychiatry* 162(9): 1637-1643.

Kaye, N. S., Graham, J., et al. (2007). "Effect of open-label lamotrigine as monotherapy and adjunctive therapy on the self-assessed cognitive function scores of patients with bipolar I disorder." *J Clin Psychopharmacol* 27(4): 387-391.

Kessler, R. C., Akiskal, H. S., et al. (2006). "Validity of the assessment of bipolar spectrum disorders in the WHO CIDI 3.0." *J Affect Disord* 96(3): 259-269.

Kessler, R. C., Berglund, P., et al. (2005). "Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication." *Arch Gen Psychiatry* 62(6): 593-602.

Kessler, R. C., Demler, O., et al. (2005). "Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003." *N Engl J Med* 352(24): 2515-2523.

Ketter, T. A., Greist, J. H., et al. (2006). "The effect of dermatologic precautions on the incidence of rash with addition of lamotrigine in the treatment of bipolar I disorder: a randomized trial." *J Clin Psychiatry* 67(3): 400-406.

Kilbourne, A. M., Brar, J. S., et al. (2007). "Cardiovascular disease and metabolic risk factors in male patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder." *Psychosomatics* 48(5): 412-417.

Kowatch, R. A. and DelBello, M. P. (2005). "Pharmacotherapy of children and adolescents with bipolar disorder." *Psychiatr Clin North Am* 28(2): 385-397.

Kowatch, R. A., Fristad, M., et al. (2005). "Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44(3): 213-235.

Kowatch, R. A., Suppes, T., et al. (2000). "Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39(6): 713-720.

Kowatch, R. A., Youngstrom, E. A., et al. (2005). "Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents." *Bipolar Disord* 7(6): 483-496.

Kraepelin, E. (1921). *Manic-depressive insanity and paranoia*. Edinburgh, E. & S. Livingstone.

Laita, P., Cifuentes, A., et al. (2007). "Antipsychotic-related abnormal involuntary movements and metabolic and endocrine side effects in children and adolescents." *J Child Adolesc Psychopharmacol* 17(4): 487-502.

Leibenluft, E. (2008). "Pediatric bipolar disorder comes of age." *Arch Gen Psychiatry* 65(10): 1122-1124.

Leibenluft, E., Charney, D. S., et al. (2003). "Defining clinical phenotypes of juvenile mania." *Am J Psychiatry* 160(3): 430-437.

Leibenluft, E., Cohen, P., et al. (2006). "Chronic versus episodic irritability in youth: a community-based, longitudinal study of clinical and diagnostic associations." *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16(4): 456-466.

Levitt, P. (2003). "Structural and functional maturation of the developing primate brain." *J Pediatr* 143(4 Suppl): S35-45.

Lewinsohn, P. M., Klein, D. N., et al. (1995). "Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34(4): 454-463.

Lewinsohn, P. M., Klein, D. N., et al. (2000). "Bipolar disorder during adolescence and young adulthood in a community sample." *Bipolar Disord* 2(3Pt 2): 281-293.

MacMillan, C. M., Withney, J. E., et al. (2008). "Comparative clinical responses to risperidone and divalproex in patients with pediatric bipolar disorder." *J Psychiatr Pract* 14(3): 160-169.

Marsh, R., Gerber, A. J., et al. (2008). "Neuroimaging studies of normal brain development and their relevance for understanding childhood neuropsychiatric disorders." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47(11): 1233-1251.

Marsh, R., Zhu, H., et al. (2006). "A developmental fMRI study of self-regulatory control." *Hum Brain Mapp* 27(11): 848-863.

Martin, A., et al (2003). *Pediatric psychopharmacology, principles and practice*. Oxford, Oxford University Press.

McClellan, J., Kowatch, R., et al. (2007). "Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46(1): 107-125.

McClellan, J. and Werry, J. (1997). "Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36(10 Suppl): 157S-176S.

McIntyre, R. S., Kennedy, S. H., et al. (2010). "Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults with bipolar disorder or major depressive disorder: results from the international mood disorders collaborative project." *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 12(3).

Menezes, N. M. and Milovan, E. (2000). "First-episode psychosis: a comparative review of diagnostic evolution and predictive variables in adolescents versus adults." *Can J Psychiatry* 45(8): 710-716.

Mick, E., Biederman, J., et al. (2003). "Defining a developmental subtype of bipolar disorder in a sample of nonreferred adults by age at onset." *J Child Adolesc Psychopharmacol* 13(4): 453-462.

Mick, E., Biederman, J., et al. (2003). "A preliminary meta-analysis of the child behavior checklist in pediatric bipolar disorder." *Biol Psychiatry* 53(11): 1021-1027.

Mick, E., Spencer, T., et al. (2005). "Heterogeneity of irritability in attention deficit/hyperactivity disorder subjects with and without mood disorders." *Biol Psychiatry* 58(7): 576-582.

Morrato, E. H., Nicol, G. E., et al. (2010). "Metabolic screening in children receiving antipsychotic drug treatment." *Arch Pediatr Adolesc Med* 164(4): 344-351.

Morselli, P. L. and Elgie, R. (2003). "GAMIAN-Europe/BEAM survey I—global analysis of a patient questionnaire circulated to 3450 members of 12 European advocacy groups operating in the field of mood disorders." *Bipolar Disord* 5(4): 265-278.

Narrow, W. E., Rae, D. S., et al. (2002). "Revised prevalence estimates of mental disorders in the United States: using a clinical significance criterion to reconcile 2 surveys' estimates." *Arch Gen Psychiatry* 59(2): 115-123.

Newcomer, J. W. (2006). "Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia." *J Clin Psychiatry* 67 Suppl 9: 25-30; discussion 36-42.

Nguyen, N., Whittlesey, S., et al. (1994). "Parent-child agreement in prepubertal depression: findings with a modified assessment method." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33(9): 1275-1283.

NICE (2006). "NICE clinical guideline on bipolar disorder." From <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG38> Accessed April 20, 2011.

NIMH (2001). "National Institute of Mental Health research roundtable on prepubertal bipolar disorder." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40(8): 871-878.

NY Times (2007). "Bipolar Illness Soars as a Diagnosis for the Young." *The New York Times*. New York City. September 4, 2007.

Olfson, M., Blanco, C., et al. (2006). "National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs." *Arch Gen Psychiatry* 63(6): 679-685.

- Olfson, M., Crystal, S., et al. (2009). "Mental health treatment received by youths in the year before and after a new diagnosis of bipolar disorder." *Psychiatr Serv* 60(8): 1098-1106.
- Parens, E., Johnston, J., et al. (2010). "Pediatric mental health care dysfunction disorder?" *N Engl J Med* 362(20): 1853-1855.
- Patel, N. C., DelBello, M. P., et al. (2006). "Open-label lithium for the treatment of adolescents with bipolar depression." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45(3): 289-297.
- Paus, T., Keshavan, M., et al. (2008). "Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence?" *Nat Rev Neurosci* 9(12): 947-957.
- Pavuluri, M. N., Birmaher, B., et al. (2005). "Pediatric bipolar disorder: a review of the past 10 years." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44(9): 846-871.
- Pavuluri, M. N., Henry, D. B., et al. (2005). "Divalproex sodium for pediatric mixed mania: a 6-month prospective trial." *Bipolar Disord* 7(3): 266-273.
- Peralta, V. and Cuesta, M. J. (1994). "Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia." *Psychiatry Res* 53(1): 31-40.
- Perlis, R. H., Miyahara, S., et al. (2004). "Long-Term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD)." *Biol Psychiatry* 55(9): 875-881.
- Pfeifer, J. C., Welge, J., et al. (2008). "Meta-analysis of amygdala volumes in children and adolescents with bipolar disorder." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47(11): 1289-1298.
- Pichot, P. (2009). *La psiquiatría actual*. Madrid, Editorial Triacastela.
- Pini, S., de Queiroz, V., et al. (2005). "Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries." *Eur Neuropsychopharmacol* 15(4): 425-434.
- Pogge, D. L., Wayland-Smith, D., et al. (2001). "Diagnosis of manic episodes in adolescent inpatients: structured diagnostic procedures compared to clinical chart diagnoses." *Psychiatry Res* 101(1): 47-54.
- Pool, D., Bloom, W., et al. (1976). "A controlled evaluation of loxitane in seventy five adolescent schizophrenic patients." *Curr Ther Res Clin Exp* 19(1): 99-104.
- Post, R. M., Chang, K. D., et al. (2004). "Prepubertal bipolar I disorder and bipolar disorder NOS are separable from ADHD." *J Clin Psychiatry* 65(7): 898-902.

Post, R. M., Leverich, G. S., et al. (2010). "Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood." *J Clin Psychiatry* 71(7): 864-872.

Post, R. M., Luckenbaugh, D. A., et al. (2008). "Incidence of childhood-onset bipolar illness in the USA and Europe." *Br J Psychiatry* 192(2): 150-151.

Quackenbush, D., Kutcher, S., et al. (1996). "Premorbid and postmorbid school functioning in bipolar adolescents: description and suggested academic interventions." *Can J Psychiatry* 41(1): 16-22.

Rani, F., Murray, M. L., et al. (2008). "Epidemiologic features of antipsychotic prescribing to children and adolescents in primary care in the United Kingdom." *Pediatrics* 121(5): 1002-1009.

Rapoport, J. L., Giedd, J., et al. (1997). "Childhood-onset schizophrenia. Progressive ventricular change during adolescence." *Arch Gen Psychiatry* 54(10): 897-903.

Rapoport, J. L., Giedd, J. N., et al. (1999). "Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study." *Arch Gen Psychiatry* 56(7): 649-654.

Regenold, W. T., Thapar, R. K., et al. (2002). "Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use." *J Affect Disord* 70(1): 19-26.

Reichart, C. G. and Nolen, W. A. (2004). "Earlier onset of bipolar disorder in children by antidepressants or stimulants? An hypothesis." *J Affect Disord* 78(1): 81-84.

Reig, S., Parellada, M. et al. "Multicenter Study of Brain Volume Abnormalities in Children and Adolescent-Onset Psychosis." *Schizophr Bull* (en prensa).

Rey, J. M. and Walter, G. (1997). "Half a century of ECT use in young people." *Am J Psychiatry* 154(5): 595-602.

Rosen, L. N., Rosenthal, N. E., et al. (1983). "Age at onset and number of psychotic symptoms in bipolar I and schizoaffective disorder." *Am J Psychiatry* 140(11): 1523-1524.

Schubert, I. and Lehmkuhl, G. (2009). "Increased antipsychotic prescribing to youths in Germany." *Psychiatr Serv* 60(2): 269.

Schulterbrandt J.G., Raskin, A. (1977). "Depression in Childhood: Diagnosis, Treatment and Conceptual Models." New York, NY, Raven Press.

Selten, J. P., Veen, N. D., et al. (2007). "Early course of schizophrenia in a representative Dutch incidence cohort." *Schizophr Res* 97(1-3): 79-87.

Serra Majem, L., Ribas Barba, L., et al. (2003). "Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000)." *Med Clin (Barc)* 121(19): 725-732.

Shaw, P., Kabani, N. J., et al. (2008). "Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex." *J Neurosci* 28(14): 3586-3594.

Sigurdsson, E., Fombonne, E., et al. (1999). "Neurodevelopmental antecedents of early-onset bipolar affective disorder." *Br J Psychiatry* 174: 121-127.

Sikich, L., Frazier, J. A., et al. (2008). "Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study." *Am J Psychiatry* 165(11): 1420-1431.

Sikich, L., Hamer, R. M., et al. (2004). "A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial." *Neuropsychopharmacology* 29(1): 133-145.

Singh, H., Thomas, E. J., et al. (2010). "Errors of diagnosis in pediatric practice: a multisite survey." *Pediatrics* 126(1): 70-79.

Sobradillo B, Aguirre A., et al. (2004). "Curvas y tablas de crecimiento: estudios longitudinal y transversal." Bilbao, Fundacion Faustino Orbegozo Eizaguirre.

Soutullo, C. A., Chang, K. D., et al. (2005). "Bipolar disorder in children and adolescents: international perspective on epidemiology and phenomenology." *Bipolar Disord* 7(6): 497-506.

Spencer, E. K. and Campbell, M. (1994). "Children with schizophrenia: diagnosis, phenomenology, and pharmacotherapy." *Schizophr Bull* 20(4): 713-725.

Sporn, A. L., Greenstein, D. K., et al. (2003). "Progressive brain volume loss during adolescence in childhood-onset schizophrenia." *Am J Psychiatry* 160(12): 2181-2189.

Stahl, S. M. (2008). "Depression and bipolar Disorder: Stahl's essential psychopharmacology". New York, Cambridge University Press.

Strauss, J. S. and Carpenter, W. T. Jr. (1972). "The prediction of outcome in schizophrenia. I. Characteristics of outcome." *Arch Gen Psychiatry* 27(6): 739-746.

Stringaris, A., Cohen, P., et al. (2009). "Adult outcomes of youth irritability: a 20-year prospective community-based study." *Am J Psychiatry* 166(9): 1048-1054.

Suppes, T., Mintz, J., et al. (2005). "Mixed hypomania in 908 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation Bipolar

Treatment Network: a sex-specific phenomenon." *Arch Gen Psychiatry* 62(10): 1089-1096.

Taieb, O., Flament, M. F., et al. (2002). "Clinical relevance of electroconvulsive therapy (ECT) in adolescents with severe mood disorder: evidence from a follow-up study." *Eur Psychiatry* 17(4): 206-212.

Taylor, V. and MacQueen, G. (2006). "Associations between bipolar disorder and metabolic syndrome: A review." *J Clin Psychiatry* 67(7): 1034-1041.

Thompson, P. M., Vidal, C., et al. (2001). "Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia." *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(20): 11650-11655.

Thuppall, M., Carlson, G. A., et al. (2002). "Correspondence between adolescent report, parent report, and teacher report of manic symptoms." *J Child Adolesc Psychopharmacol* 12(1): 27-35.

Tillman, R., Geller, B., et al. (2004). "Relationship of parent and child informants to prevalence of mania symptoms in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype." *Am J Psychiatry* 161(7): 1278-1284.

Time (2002). "Manic depression: young and bipolar." *Time magazine*, August 19, 2002.

Tohen, M., Kryzhanovskaya, L., et al. (2007). "Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania." *Am J Psychiatry* 164(10): 1547-1556.

Tyrer, P. and Kendall, T. (2009). "The spurious advance of antipsychotic drug therapy." *Lancet* 373(9657): 4-5.

Ulloa, R. E., Birmaher, B., et al. (2000). "Psychosis in a pediatric mood and anxiety disorders clinic: phenomenology and correlates." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39(3): 337-345.

Ulloa, R. E., Ortiz, S., et al. (2006). "Interrater reliability of the Spanish version of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children - Present and Lifetime version (K-SADS-PL)." *Actas Esp Psiquiatr* 34(1): 36-40.

van Os, J. (2003). "Is there a continuum of psychotic experiences in the general population?" *Epidemiol Psichiatr Soc* 12(4): 242-252.

van Os, J. and Kapur, S. (2010). "Psychosis: from diagnosis to syndrome." *Ned Tijdschr Geneesk* 154: A1874.

van Winkel, R., De Hert, M., et al. (2008). "Major changes in glucose metabolism, including new-onset diabetes, within 3 months after initiation of or switch to atypical antipsychotic medication in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder." *J Clin Psychiatry* 69(3): 472-479.

Verhulst, F. C., van der Ende, J., et al. (1997). "The prevalence of DSM-III-R diagnoses in a national sample of Dutch adolescents." *Arch Gen Psychiatry* 54(4): 329-336.

Vidal, C. N., Rapoport, J. L., et al. (2006). "Dynamically spreading frontal and cingulate deficits mapped in adolescents with schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry* 63(1): 25-34.

Vitiello, B., Correll, C., et al. (2009). "Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns." *Eur Neuropsychopharmacol* 19(9): 629-635.

Wagner, K. D., Kowatch, R. A., et al. (2006). "A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents." *Am J Psychiatry* 163(7): 1179-1186.

Wagner, K. D., Redden, L., et al. (2009). "A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of divalproex extended-release in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48(5): 519-532.

Walker, E. F. and Lewine, R. R. (1993). "Sampling biases in studies of gender and schizophrenia." *Schizophr Bull* 19(1): 1-7; discussion 9-14.

Weller, R. A., Weller, E. B., et al. (1986). "Mania in prepubertal children: has it been underdiagnosed?" *J Affect Disord* 11(2): 151-154.

Werry, J. S., McClellan, J. M., et al. (1991). "Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar, and schizoaffective disorders: a clinical and outcome study." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 30(3): 457-465.

Wilens, T. E., Biederman, J., et al. (2004). "Risk of substance use disorders in adolescents with bipolar disorder." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43(11): 1380-1386.

Wilke, M., Kowatch, R. A., et al. (2004). "Voxel-based morphometry in adolescents with bipolar disorder: first results." *Psychiatry Res* 131(1): 57-69.

Woods, S. W., Martin, A., et al. (2002). "Effects of development on olanzapine-associated adverse events." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41(12): 1439-1446.

Wozniak, J., Biederman, J., et al. (1997). "Mania in children with pervasive developmental disorder revisited." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36(11): 1552-1559; discussion 1559-1560.

Wozniak, J., Spencer, T., et al. (2004). "The clinical characteristics of unipolar vs. bipolar major depression in ADHD youth." *J Affect Disord* 82 Suppl 1: S59-69.

Young, A. H. (2009). "Bipolar disorder: diagnostic conundrums and associated comorbidities." *J Clin Psychiatry* 70(8): e26.

Youngerman, J. and Canino, I. A. (1978). "Lithium carbonate use in children and adolescents. A survey of the literature." *Arch Gen Psychiatry* 35(2): 216-224.