

Trastorno bipolar pediátrico

La importancia del diagnóstico clínico y del tratamiento adecuado



Prof. Dr. Andrés Arce*, Dr. Julio Torales**

*Profesor Titular y Jefe de la Cátedra y Servicio de Psiquiatría,
**Auxiliar de la Enseñanza y Jefe de Guardia de la Cátedra y Servicio de Psiquiatría,
Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. Paraguay.



RESUMEN: *Hace ya más de un siglo se ha reconocido la existencia de un trastorno afectivo en adultos que implica cambios graves en el estado de ánimo, en el cual se alternan estados de depresión profunda con otros de euforia. Este trastorno, anteriormente conocido como psicosis maniaco-depresiva, en la actualidad es conocido formalmente como trastorno bipolar, en alusión a los dos "polos" de depresión y manía.*

Sin embargo, hasta hace poco este trastorno rara vez se diagnosticaba en adolescentes y el mismo también se ha convertido en un área polémica dentro del campo de la salud mental infantil.

No obstante a la polémica, existe poco desacuerdo en cuanto a su existencia.

Actualmente se sostiene que el trastorno bipolar pediátrico cuenta con síntomas clínicos que le son propios, los cuales difieren de los del adulto.

En esta revisión trataremos de resumir los síntomas claves que hacen al diagnóstico del trastorno bipolar pediátrico, así como a la importancia del diagnóstico diferencial, al conocimiento de las comorbilidades, y a la importancia del tratamiento fundamentalmente psicofarmacológico.

Palabras clave: depresión, manía, trastorno bipolar, psicofármacos, anticonvulsivantes, antidepressivos.

ABSTRACT: *For over a century it has been recognized the existence of an affective disorder in adults involving severe changes in mood, in which states of deep depression alternate with others of euphoria. This disorder, previously known as manic-depressive illness, is now formally known as bipolar disorder, referring to the two "poles" of depression and mania.*

However, until recently this disorder was rarely diagnosed in teenagers and it also has become a controversial area within the field of child mental health.

Notwithstanding the controversy, there is little disagreement as to their existence.

Currently it is argued that pediatric bipolar disorder has clinical symptoms of its own, which differ from those of adults.

In this review we try to summarize the key symptoms that make the diagnosis of pediatric bipolar disorder and the importance of differential diagnosis, knowledge of comorbidities, and the importance of fundamentally psychopharmacological treatment.

Key words: depression, mania, bipolar disorder, psychotropic drugs, anticonvulsants, antidepressants.

Introducción

El trastorno bipolar comprende episodios de **manía y depresión graves**.

Para aclarar el concepto, la depresión grave (unipolar) es un trastorno distinto del estado de ánimo que tiene los mismos síntomas de la depresión, pero sin la presencia de los síntomas de la manía, mientras que en el trastorno bipolar los episodios depresivos alternan o coexisten con síntomas de manía.

El manual de diagnóstico usado por los profesionales de la salud mental está basado en el diagnóstico del

trastorno bipolar en adultos. Pero, el cuadro clínico que presentan los niños aquejados de este trastorno difiere de aquel observado en el adulto, y esto resulta más evidente cuando más precozmente aparecen los síntomas clínicos en el niño. De ahí que se lo denomina **trastorno bipolar pediátrico (TBP)** para diferenciarlo del trastorno bipolar del adulto.

En el caso de los adolescentes, el cuadro puede parecerse más al observado en el adulto, aunque existe un porcentaje importante que debuta con un episodio psicótico agudo lo cual hace que a veces se confunda con otras entidades nosológicas, como la esquizofrenia.

Tabla 1

Conductas relacionadas con episodios de depresión grave

- ◆ Pérdida marcada del interés o de disfrutar de la vida, que se manifiesta algunas veces con aburrimiento.
- ◆ Agitación e irritabilidad.
- ◆ Hipersomnia (dormir en exceso) o insomnio (incapacidad para conciliar el sueño).
- ◆ Cambios significativos en el apetito, generalmente pérdida o disminución del apetito.
- ◆ Cambios en el nivel de actividad observado (por lo general lentitud o desgano).
- ◆ Pérdida de energía.
- ◆ Incapacidad para concentrarse con disminución marcada del rendimiento escolar.
- ◆ Tristeza o llanto frecuente.
- ◆ Sensación de culpa o de carencia de valor.
- ◆ Baja de la autoestima.
- ◆ Deseos de morir, pensamientos suicidas o conductas autodestructivas.

En esta revisión abordaremos los aspectos clínicos, de comorbilidad y diagnóstico, y el tratamiento actual del TBP, que pueden ser de utilidad para los médicos, en especial pediatras, al momento de identificar un TBP.

No nos referiremos a los aspectos genéticos ni neurobiológicos, pues esto ameritaría otro artículo sobre estos temas, habida cuenta de los numerosos avances actuales en estas áreas, que requieren de atención especial.

Manifestaciones clínicas

En adultos, el trastorno bipolar generalmente implica episodios autónomos de depresión grave, alternados con episodios de manía independientes.

En los niños, una combinación de estados *mixtos* (mezcla de manía y depresión) y *ciclos rápidos* (cambios de ánimo) es observada de manera más común. Esto puede hacer que el diagnóstico del trastorno bipolar sea mucho más difícil en este grupo etario.

Muchos profesionales clínicos han observado que los síntomas del trastorno bipolar parecen cambiar a medida que el niño se desarrolla, aunque estas observaciones no han sido confirmadas en estudios a largo plazo.

En los niños más pequeños es probable que predomine la irritabilidad crónica y la inestabilidad del ánimo. Estos síntomas se asemejan más a un estado mixto del trastorno.

En los niños mayores y en los adolescentes, los episodios que incluyen euforia, grandiosidad y paranoia podrían preponderar. En todos los grupos de edad se

observa hiperactividad, distracción y habla apresurada. En general, cuanto mayor sea el individuo, más similares serán los síntomas a los observados en adultos.

En las tablas 1 y 2 se incluyen los comportamientos observados por los padres de niños a los que se les ha diagnosticado TBP. Estos comportamientos engloban tanto aquellas conductas que expresan el estado depresivo grave así como las que constituyen manifestaciones de manía.

La combinación de episodios de manía y de depresión grave es lo que constituye el TBP.

Prevalencia de los TBP

En nuestra experiencia, los TBP tienen una prevalencia aproximada de 1%, igual en niños y en adolescentes. Investigaciones señalan que una tercera parte de los 3,4 millones de niños y adolescentes con depresión en los Estados Unidos de América podría estar experimentando el inicio temprano de enfermedad bipolar.

Comorbilidades y diagnóstico diferencial

Las comorbilidades y el diagnóstico diferencial se incluyen en la misma sección por la estrecha relación que guardan. La principal comorbilidad observada tiene lugar entre el TBP y el *trastorno por déficit de atención con hiperactividad* (TDAH), con cifras que se acercan al 90%.

Desde hace unos quince años se ha reportado que, a pesar de que ambos trastornos comparten varios síntomas, al compararlos se encontró más psicopatología en niños maníacos que en aquellos que sólo presentan

Tabla 2

Conductas relacionadas con episodios de manía

- ◆ Estado de ánimo exaltado, agitado o irritable.
- ◆ Autoestima exagerada o magnificada (un sentido poco realista de las propias capacidades).
- ◆ Una disminución significativa de la necesidad de sueño.
- ◆ Mayor locuacidad verbal o hablar de manera apresurada (hablar tan de prisa que las palabras se agolpan y superponen unas a otras).
- ◆ Pensamiento apresurado o fuga de ideas (pensamientos completamente incoherentes).
- ◆ Mayor distracción.
- ◆ Participación excesiva en múltiples proyectos y actividades.
- ◆ Participación en actividades placenteras de alto riesgo (por ejemplo, actividades que tengan que ver con drogas, alcohol o sexo).

TDAH. Este dato, más bien genérico, ha logrado discernirse mejor. Así, mientras los niños maníacos difieren de los hiperactivos en las escalas para medir manía, no existen diferencias entre ambos grupos en aquellas que evalúan TDAH.

En el estudio de Faraone, Biederman y Wozniak (1997), de 43 niños bipolares maníacos de 12 años de edad y menos, en los tratados ambulatoriamente se observó que el 94% tenía comorbilidad con TDAH. Este tema, así como las diferencias y similitudes entre ambos diagnósticos, ha sido investigado por el equipo de la Dra. Geller, en Saint Louis (Estados Unidos de América) con resultados estadísticos que aclaran el diagnóstico diferencial. Geller, al comparar 60 niños bipolares (edad media 11.0 años) y otro grupo de 60 niños con TDAH (edad media 9.6 años), ambos grupos de consulta externa, observó que el grupo bipolar presentaba mayor elevación del ánimo, grandiosidad, hipersexualidad, disminución de la necesidad de dormir y fuga de ideas, que su contraparte con TDAH. Sin embargo, en ambos grupos hubo distracción e hiperenergía.

En otra investigación, la misma autora compara la prevalencia de síntomas de manía en el fenotipo bipolar prepuberal y adolescente temprano (en inglés, PEA-BP), en niños con TDAH y en controles normales, todos de uno y otro sexo. Del total de 268, niños y adolescentes, 93 eran bipolares (7-16 años), 81 presentaban diagnóstico de TDAH (7-16 años) y 94 eran controles normales, todos de igual edad, género, etnia, salud física y características socioeconómicas.

Los resultados han permitido identificar los síntomas que mejor diferencian a los niños y adolescentes bipolares de otros que comparten con el TDAH, que se señalan en la Tabla 3.

Sólo los primeros cinco síntomas descritos en la tabla 3 son específicos para el diagnóstico de TBP maníaco.

El mismo artículo agrega que el 87,1% de los niños maníacos presenta regocijo e irritabilidad, similares a

los del adulto con manía, pero sus tasas de manía mixta o disfórica y psicosis son más elevadas. El estudio Geller señala, además, que a diferencia de los controles y aquellos con TDAH, sólo los bipolares puntúan alto en riesgo suicida, lo cual subraya la necesidad imperiosa de realizar un diagnóstico correcto.

La anamnesis de riesgos potenciales y el reporte de síntomas requieren a menudo más de un informante. Mientras que los niños y adolescentes pudieran no ser capaces de dar cuenta, completa y confiable de sus problemas (o bien minimizarlos) en algunos casos los padres o profesores tampoco alcanzan a leerles sus síntomas internos. Una prueba de autoevaluación, la Escala de Personalidad Hipomaniaca de Eckblad y Chapman, aplicada por Klein y colaboradores a 1700 estudiantes de secundaria no aportó resultados específicos, aunque reconoció rasgos hipomaniacos y su alto puntaje se mostró asociado a tasas elevadas de trastorno afectivo, conducta destructiva y uso de sustancias.

Se ha descrito también comorbilidad del TBP con trastornos ansiosos, en 33% de niños y 12% de adolescentes bipolares; y con trastornos de conducta en 22% de niños y 18% de adolescentes bipolares.

El TBP, el de conducta y TDAH, van de la mano, convirtiendo a estos niños en disfóricos, sumamente perturbados y con síntomas de oposición o problemas de aprendizaje. Faraone, desde la Universidad de Harvard, propuso los siguientes criterios para ser tenidos en cuenta al realizar el diagnóstico diferencial:

- Síntomas de TBP que ocurren con TDAH no deberían atribuirse en forma rutinaria a un TDAH severo.
- Síntomas de TDAH que ocurren con TBP no deberían achacarse de rutina al TBP.
- Entre los niños con TDAH, la conducta antisocial debiera alertar a los clínicos hacia un potencial TBP.

Origina gran preocupación la presencia de trastornos por uso de sustancias (TUS) en adolescentes bipolares y su perfil parece reconocerse con más precisión. Investigaciones señalan que aquellos niños cuyos síntomas de TBP se iniciaron después de los 13 años de edad tienen cinco veces más riesgo de consumo de sustancias. Este riesgo elevado no se ha explicado por trastornos de conducta u otros disturbios psiquiátricos.

Lagace y colaboradores han demostrado la existencia de déficit matemático en adolescentes con TBP, tras la aplicación de test específicos como el Wide Range Achievement Test Revised 2 (WRAT-R2). Los resultados para ortografía, matemáticas y lectura revelaron que los logros de adolescentes con TBP fueron significativamente más bajos que los obtenidos por los depresivos o los controles normales. Según los autores, este déficit en matemáticas podría estar asociado a

Tabla 3

Síntomas en niños y adolescentes bipolares

En el trastorno bipolar:

- ◆ Alegría o regocijo
- ◆ Grandiosidad
- ◆ Fuga de ideas o pensamiento acelerado
- ◆ Disminución de la necesidad de dormir
- ◆ Hipersexualidad

En la comorbilidad TB y TDAH:

- ◆ Irritabilidad
- ◆ Hiperactividad
- ◆ Lenguaje acelerado
- ◆ Distractibilidad

anormalidades neuroanatómicas que determinan un déficit cognoscitivo, que se manifiesta con un aumento del tiempo de respuesta.

Tratamiento del TBP

El trastorno bipolar es una entidad nosológica grave, que puede causar problemas significativos en la escuela, la familia y la comunidad.

Si el TBP *no se trata*, puede conducir a la hospitalización, abuso de drogas, accidentes o al suicidio. Si los padres sospechan que su hijo padece TBP deben consultar a un psiquiatra o psicólogo que pueda evaluar al niño.

El tratamiento integral del TBP, al igual que otras enfermedades mentales en niños y adolescentes, requiere de un abordaje integral multidisciplinario. En la mayoría de los casos requerirá de asistencia del psiquiatra y del psicólogo, pero deberá incluirse siempre a la familia y al equipo docente. Claro está que el primer paso en el tratamiento es una evaluación diagnóstica completa realizada por un psiquiatra o psicólogo con experiencia en el diagnóstico de TBP.

Una vez realizado el diagnóstico, puede iniciarse un tratamiento continuo. Los medicamentos constituyen la base de este tratamiento. Se ha demostrado que estos medicamentos son efectivos en adultos y actualmente se están utilizando en niños.

Por ahora, el tratamiento con medicamentos del trastorno bipolar comprende el uso de un **estabilizador del ánimo**, que ayuda a prevenir los síntomas de la manía y también se espera que mejore los síntomas de depresión. Pero también se utilizan otros fármacos como los **antidepresivos** (AD), los **antipsicóticos atípicos** (APA), y en casos extremos la terapia **electroconvulsiva** (TEC).

El tratamiento puede ser difícil, tanto por lo complicado de su cuadro inicial y curso clínico, como por su gran comorbilidad con ansiedad, depresión, TDAH o trastornos de conducta.

Consideramos que es esencial tratar al niño con estabilizadores del ánimo, tales como litio, o con anticonvulsivantes como la carbamazepina o el ácido valproico. A este arsenal terapéutico se han venido incorporando los antipsicóticos atípicos (APA) y los nuevos anticonvulsivantes (AC), tipo gabapentina, lamotrigina, topiramato, oxcarbazepina y tiagabina.

Es importante hacer que los padres comprendan la importancia de la farmacoterapia y empezar a tratar, en lugar de perder tiempo y aumentar riesgos. Un tratamiento oportuno mejora la autoestima, favorece la adaptación y permite a los padres reajustar la crianza. Al propio paciente, a su familia y profesores, se les debe explicar acerca de las expectativas, seguridad,

riesgos y beneficios del fármaco seleccionado. También hay que advertirles de interacciones con otros productos, por ejemplo, antihistamínicos que causen sedación o descongestionantes, que provoquen agitación leve.

Se les debe aclarar que a veces resulta necesario combinar varios fármacos para aumentar el éxito terapéutico o disminuir efectos indeseables. La medicación se continúa por tiempo indefinido, hasta lograr la remisión de las fluctuaciones afectivas durante un lapso amplio.

En general, se requieren dosis proporcionalmente mayores que en el adulto, porque el metabolismo hepático es dos veces más rápido (AC, AD y estimulantes) y hay mayor filtración glomerular, en este caso para el litio o la gabapentina. Al emplear estos dos últimos, es útil tener valores basales del cuadro hemático, función renal o tiroides.

Con otros AC o APA, también hay que tener algunas precauciones. Si se utiliza carbamazepina, pensar en posible leucopenia; con ácido valproico, no olvidar las pruebas de función hepática. La clozapina exige vigilar el recuento sanguíneo cada dos o tres semanas.

Hay que cerciorarse de que el niño tome su medicación. Si después de dos ensayos farmacológicos no hay respuesta en uno a tres meses, se debe reevaluar el diagnóstico.

Carbonato de litio

En niños y adolescentes, la vida media sérica del carbonato de litio es de unas 18 horas. Aún cuando no hay consenso acerca de sus niveles séricos en pediatría, se han sugerido valores de 0,6-1,5 mEq/l en niños con síntomas marcados y entre 0,4-0,8 mEq/l, para mantenimiento. Las dosis iniciales son de 150-300 mg, dos veces al día, aunque se han visto niños que requieren de dosis de hasta 1800 mg/día.

Geller y Cooper, en un estudio doble ciego con litio y placebo, trabajaron con 25 adolescentes bipolares (con dependencia secundaria de sustancias) por 6 semanas. En los mismos, se observó una marcada reducción sintomática entre quienes recibieron litio.

Kowatch y colaboradores compararon litio, ácido valproico y carbamazepina, dados al azar a 42 niños y adolescentes bipolares, durante 6-8 semanas de monoterapia. La respuesta al ensayo terapéutico fue de 46% con ácido valproico, 42% con litio y 34% con carbamazepina.

Carbamazepina

Los AC, prescritos en epilepsia o lesiones cerebrales, actúan como estabilizadores del ánimo al modular la neurotransmisión en áreas límbicas al reducir el *kindling* de las neuronas.

El primero en ser utilizado fue la carbamazepina, que permanece activa en sangre durante unas 16 horas.

La misma puede reemplazar al litio o ser una droga de segunda línea. Se administra a una dosis inicial de 100-200 mg/día, de preferencia con alguna comida. La dosis puede cuadruplicarse si así se requiere.

Se debe tener especial cuidado con los efectos indeseables de esta droga (desde mareos y náuseas, hasta hepatotoxicidad, lesiones dérmicas y síndrome de Stevens-Johnson).

Acido valproico

Este fármaco ha demostrado efectividad en el tratamiento del TBP. Algunos estudios señalan que hasta el 80% de niños tratados con ácido valproico han mejorado su sintomatología luego de 6 semanas de iniciado el tratamiento.

La dosis inicial recomendada en niños es de 125-250 mg/día, aunque en algunos pacientes se han prescrito dosis superiores a 1500 mg/día.

Nuevas anticonvulsivantes

Los nuevos AC, como gabapentina, lamotrigina, topiramato, tiagabina y oxcarbazepina, van demostrando que pueden ser útiles en la población pediátrica con TBP o con problemas de conducta.

Si bien estos fármacos aún no han sido probados ampliamente, se han empleado por varias razones. Como AC, pueden administrarse con seguridad a niños desde los 2 ó 4 años, para tratar diversas epilepsias de comienzo temprano, por ejemplo, lamotrigina en el síndrome de Lennox-Gastaut (convulsiones intratables de varios tipos, EEG con espigas lentas en vigilia y retardo mental). Por otra parte, se sabe que al menos la mitad de los bipolares pediátricos no responde a los estabilizadores del ánimo tradicionales como litio, carbamazepina o ácido valproico en monoterapia, cuya tolerabilidad y seguridad a veces preocupa.

Antipsicóticos atípicos

Los APA también muestran beneficios en los pequeños bipolares y están menos asociados a efectos extrapiramidales que los antipsicóticos típicos. Frazier, Meyer y colaboradores, en una revisión de historias clínicas de 28 niños y adolescentes, con edad media de 10 años, tratados en consulta externa con risperidona durante 6 meses, observaron marcada mejoría en 82% de ellos. Se redujeron la manía y la agresividad, no hubo sintomatología extrapiramidal y sólo un paciente aumentó su agitación, aunque el efecto anti-TDAH fue muy modesto. La asociación de APA y AC puede resultar más eficaz que la monoterapia.

En el estudio de Delbello, Schwiers y colaboradores, 30 adolescentes de 12-18 años, hospitalizados, con manía o TBP, respondieron mejor con quetiapina más ácido

valproico que con quetiapina y placebo. La combinación de ambos fármacos fue bien tolerada.

Conclusiones

En aquellos casos en que la depresión sigue siendo un problema, el médico puede considerar recetar un antidepresivo así como también un estabilizador del ánimo. Sin embargo, los antidepresivos deben utilizarse con precaución en pacientes bipolares, ya que pueden provocar un estado de manía.

A más de la farmacoterapia, otros tratamientos también son muy importantes en el manejo de esta enfermedad. Entre estos se encuentran medidas para tratar de asegurar el sueño regular, que ayuda a mantener el ánimo estable.

La terapia que informa al niño acerca de la importancia de tomar medicamentos también es vital, especialmente en los adolescentes, para los que cualquier enfermedad crónica puede dificultar aún más el logro de su independencia.

Asimismo, la familia se beneficiará de la educación integral y del apoyo a medida en que ayude a su hijo a sobrellevar esta enfermedad tan desafiante. Las intervenciones académicas podrían ser necesarias. Finalmente, es necesario tratar las enfermedades coexistentes, incluyendo el TDAH.

Los profesionales de la salud mental no se han puesto de acuerdo con respecto a la diferencia que existe entre los síntomas del trastorno bipolar en los jóvenes y en los adultos.

En los adolescentes, en los que la forma de presentación del trastorno se asemeja bastante a la observada en adultos, hay mucho menos controversia. Pero ésta se aviva en el caso de los niños en los que el curso de la afección parece ser más crónico, al incluir más irritabilidad, inestabilidad en el estado de ánimo y estallidos de mal humor extremos.

En resumen, ¿dónde está el límite entre un niño que tiene TDAH, conductas de oposición, un grado considerable de irritabilidad y mal humor, y uno con TBP?

Nadie tiene todavía una respuesta definitiva a esta pregunta y, además, las escuelas de pensamiento siguen discrepando al respecto.

Algunos expertos creen que los niños que presentan irritabilidad grave, inestabilidad emocional y estallidos de mal humor extremos sufren, de hecho, de TBP tal y como aparece en la infancia y deberían ser tratados de manera acorde.

Otros consideran que esta forma de abordar la afección conducirá al sobrediagnóstico de niños que sufren de por sí otros trastornos distintos al TBP. Estos expertos proponen una definición más específica del trastorno

bipolar que comprenda los cambios irregulares del estado de ánimo, el estado de ánimo exaltado o agitado -y no sólo el irritable- y la grandiosidad o euforia inapropiada (júbilo extremo).

Los expertos reconocen claramente que esta definición excluye a una cantidad de niños que presentan episodios de estado de ánimo inestable, arrebatos explosivos, irritabilidad extrema y agitación. No existe desacuerdo en cuanto a si los niños que tienen estos síntomas presentan una afectación. Sin embargo, los investigadores difieren en lo que respecta a si ese niño debería ser diagnosticado con TBP o no.

También hay discrepancias sobre cuál sería el tratamiento más apropiado y efectivo.

Complicando más aún el panorama, existen otros factores que pueden dificultar el diagnóstico del TBP. Los antecedentes de trauma emocional grave como

abuso físico o sexual pueden provocar cambios en el estado de ánimo, arrebatos emocionales, alucinaciones y problemas de conducta extremadamente graves, tales como conductas con evidente connotación sexual que pueden parecerse al TBP.

Mejorar nuestra comprensión con respecto a todos estos problemas depende de las investigaciones futuras sobre estos trastornos a medida que se manifiestan en niños y adolescentes. Afortunadamente, algunas de estas investigaciones ya están en marcha y prometen encontrar mejores respuestas a estas importantes preguntas en el futuro.

Recepción y aprobación del Artículo

Fecha de recepción: 16 de mayo de 2012.

Fecha de aprobación: 25 de mayo de 2012.

Bibliografía recomendada

- American Psychiatric Association. Diagnostic Criteria from DSM-IV-TR. Washington D. C., 2000.
- Botteron K, Vannier M, Geller B, Todd R, Lee B. Preliminary Study of Magnetic Resonance Imaging Characteristics in 8-to-16-year-olds with Mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1995; 34(6): 742-749.
- Chang K, Steiner H, Ketter T. Psychiatric Phenomenology of Child and Adolescent Bipolar Offspring. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2000; 39(4): 453-460.
- Delbello M, Soutullo C, Ryan P, Graman S, Zimmerman M, Getz G, Lake K, Strakowski S. MRI Analysis of Children at Risk for Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 2000; 47 (suppl): 43.
- Delbello M, Schwiers M, Rosenberg H, Strakowski S. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Quetiapine as Adjunctive Treatment for Adolescent Mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2002; 41(10): 1216-1223.
- Donovan S, Stewart J, Nunes E, Quitkin F, Parides M, Daniel W, Sussner E, Klein D. Divalproex Treatment for Youth with Explosive Temper and Mood Lability: A Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Design. *Am J Psychiatry*, 2000; 157(5): 818-820.
- Faraone S, Biederman J, Wozniak J et al. Is Comorbidity with ADHD a Marker for Juvenile-Onset Mania? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1997; 36:1046-1055.
- Findling R. Novel and Maintenance Treatment Approaches in Pediatric Bipolarity. American Psychiatric Association. 155th Annual Meeting. Symposium Philadelphia, 2002.
- Frazier J, Meyer M, Biederman J, Wozniak, Wilens T, Spencer T, Kim G, Shapiro S. Risperidone Treatment for Juvenile Bipolar Disorder A Retrospective Chart Review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1999; 38(8): 960-965.
- Frazier J, Biederman J, Tohen M, Feldman P, Jacobs T, Toma V, Rater M, Tarazi R, Kim G, Garfield S, Sohna M, González-Heydrich J, Risper R, Nowlin M. A Prospective Open-Label Treatment Trial of Olanzapine Monotherapy in Children and Adolescents with Bipolar Disorder. *J Child Adolesc Psychopharm*, 2001; 11(3): 239-250.
- Geller B, Sun K, Zimmerman B, Luby J, Frazier J, Williams M. Complex and rapid-cycling in bipolar children and adolescents: a preliminary study. *J Affect Disord*, 1995; 34(4): 259-268.
- Geller B, Cooper T, Sun K, Zimmerman B, Frazier J, Williams M, Heath J. Double-Blind and Placebo-Controlled Study of Lithium for Adolescent Bipolar Disorders with Secondary Substance Dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1998; 37(2): 171-178.
- Geller B, Williams M, Zimmerman B, Frazier J, Beringer L, Warner K. Prepubertal and early adolescent bipolarity differentiate from ADHD by manic symptoms, grandiose delusions, ultra-rapid or ultradian cycling. *J Affect Disord*, 1998; 51(2): 81-91.
- Geller B, Zimmerman B, Williams M, Delbello M, Bolhofner K, Crane J, Frazier J, Beringer L, Nickelsburg M. DSM-IV Mania Symptoms in a Prepubertal and Early Adolescent Bipolar Disorder Phenotype Compared to Attention-Deficit Hyperactive and Normal Controls. *J Child & Adolesc Psychopharm*, 2002; 12(1): 11-25.
- Goodwin F, Jamison K. Manic-Depressive Illness. Oxford University Press. New York, 1990.
- Gould E. Stress, Neurogenesis and the Adult Brain. American Psychiatric Association. 155th Annual Meeting. Symposium Workbook: The New Neurobiology of mood and anxiety disorders. Philadelphia, 2002.
- Kelsoe J. Recent progress in the search for genes for bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep*, 1999; 1: 135-140.
- Kestenbaum C. Children at risk for manic-depressive illness: possible predictors. *Am J Psychiatry*, 1979, 136: 1206-1208.
- Klein D, Lewinsohn P, Seeley J. Bipolar disorder in a community sample of adolescents: Prevalence, phenomenology, comorbidity and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1995; 43: 454-463.
- Kowatch R, Suppes T, Carmody T, Buccini J, Hume J, Kromelis M, Emslie G, Weinberg W, Rush A. Effect Size of Lithium, Divalproex Sodium, and Carbamazepine in Children and Adolescents with Bipolar Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2000; 39(6): 713-720.
- Lagace D, Kutter S, Robertson H. Mathematics Deficits in Adolescents With Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*, 2003; 160: 100-104.
- Lapalme M, Hodgins S, Laroche C. Children of Parents with Bipolar Disorder: A Metaanalysis of Risk for Mental Disorders. *Canadian J Psychiatry*, 1997; 42(6): 623-631.
- Moore G, Bechuk J, Hasanat K, Chen G, Saraji-Bozorgzad N, Wilds I, Faulk M, Koch S, Giltz D, Jolkovskiy L, Manji H. Lithium Increases N-acetyl-aspartate in the human brain: In vivo Evidence in Support of bcl-2 Neurotrophic Effects? *Biological Psychiatry*, 2000; 48(1): 1-8.
- Nemeroff C. Childhood Trauma and the Neurobiology of Mood Disorders. American Psychiatric Association. 155th Annual Meeting Symposium. Philadelphia, 2002.
- Nestler E, Hyman S, Malenka R. Molecular Neuropharmacology. A Foundation for Clinical Neuroscience. McGraw-Hill, 2001.
- Rajeev J, Srinath S, Reddy Y, Shashikiran M, Girmaji C, Seshadri S, Subbakrishna D. The Index Manic Episode in Juvenile-Onset Bipolar Disorder: The Pattern of Recovery. *Canadian J Psychiatry*, 2003; 48: 52-55.
- Schur S, Sikich L, Findling R, Malone R, Crismon M, Derivan A, Macintyre J, Pappadopoulos E, Greenhill L, Schooler N, Van Orden K, Jensen P. Treatment Recommendations for the Use of Antipsychotics for Aggressive Youth (TRAAAY). Part I: A Review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2003; 42(2): 132-144.