

# Trastorno por déficit de atención e hiperactividad y trastorno bipolar pediátrico, ¿comorbilidad o traslape clínico?: una revisión. Segunda parte.

Lino Palacios Cruz,<sup>1</sup> Francisco Romo Nava,<sup>2</sup> Luis Rodrigo Patiño Durán,<sup>3</sup> Fernando Leyva Hernández,<sup>3</sup> Eduardo Barragán Pérez,<sup>4</sup> Claudia Becerra Palars,<sup>5</sup> Francisco de la Peña Olvera<sup>6</sup>

Artículo original

## INTRODUCCIÓN

En la primera parte de este artículo se expusieron las dificultades en el diagnóstico clínico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y el trastorno bipolar pediátrico (TBPinf). En esta segunda parte revisaremos la controversia alrededor de la comorbilidad y el traslape clínico entre estas entidades, así como la comorbilidad del TBPinf con otros trastornos de conducta.

Revisaremos también algunas consideraciones y propuestas en el tratamiento de estos padecimientos cuando se presentan juntos.

¿Existe realmente la comorbilidad del trastorno por déficit de atención con hiperactividad y el trastorno bipolar de inicio temprano?

Actualmente se discute sobre el significado del traslape entre el TBP y el TDAH, preguntándose los expertos si ocurre al azar o es un artificio producido por un sesgo de referencia, si las condiciones comórbidas son secundarias al trastorno por déficit de atención con hiperactividad o si su co-existencia representa una secuencia cronológica o un continuo del desarrollo.

De manera alternativa podríamos decir que el TDAH puede existir en forma de subtipos distintos, cada uno con comorbilidades específicas. Tres de los siete criterios del DSM-IV para el TBP son compartidos con el TDAH, siendo los siguientes:

1. Distractibilidad
2. Inquietud física

### 3. Taquialia (habla demasiado)

De esta forma es difícil la distinción de los niños con TDAH del TBP de inicio en la infancia sólo por la evaluación clínica. Muchos, quizás la mayoría de los niños a los que posteriormente se les diagnosticó el trastorno bipolar presentaron originalmente síntomas y conductas que apoyan un diagnóstico simultáneo de TDAH.<sup>6,56</sup> Wozniak y cols,<sup>57</sup> encontraron que 94% de una muestra de 43 niños de hasta 12 años de edad, con el diagnóstico de manía actual o en el pasado, también reunió criterios del DSM-III-R para un TDAH, mientras que solamente 19% con un diagnóstico de TDAH reunía también criterios para manía actual o previa.

Debido a las preocupaciones sobre la validez del diagnóstico de manía en niños, Biederman y colaboradores<sup>5</sup> prosiguieron su trabajo inicial con evaluaciones sistemáticas de validadores externos que mostraron problemas de sesgo en el evaluador, traslape de síntomas y agregación familiar. Se usó el CBCL (Child Behavioral Checklist) para examinar a los niños que recibieron el diagnóstico clínico de manía. Con el uso de este instrumento bien validado, fue posible discriminar entre pacientes con un TDAH y pacientes con un trastorno bipolar de inicio en la infancia, y los investigadores encontraron una excelente convergencia entre las escalas del CBCL (Escala de conducta delincuente, Conducta agresiva, Quejas somáticas, Ansioso/depresivo y Problemas en el pensamiento) y el diagnóstico derivado de la entrevista diagnóstica estructurada de Manía. La confirmación de que la CBCL discrimina la manía juvenil del trastorno por déficit de atención con hiperactivi-

<sup>1</sup> Clínica de Adolescencia, Dirección de Servicios Clínicos. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente (INPRF).

<sup>2</sup> Residente de la Especialidad en Psiquiatría, Jefe de Residentes, INPRF.

<sup>3</sup> Residente de la Especialidad en Psiquiatría, INPRF.

<sup>4</sup> Servicio de Neuropediatría. Hospital Infantil de México «Dr. Federico Gómez».

<sup>5</sup> Médico Adscrito a la Clínica de Trastorno Bipolar, INPRF.

<sup>6</sup> Subdirección de Investigaciones Clínicas, INPRF.

Correspondencia: Dr. Lino Palacios Cruz. Coordinador de la Clínica de Adolescencia. Dirección de Servicios Clínicos. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Calz. México-Xochimilco No. 101, San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, 14370, México, DF.

Tel: 56 55 28 11 ext 515, Fax: 55 13 37 22.

E-mail: palacioslino@hotmail.com, palacios@imp.edu.mx

En la primera parte de este artículo aparecieron el summary y el resumen. Vol. 31, No. 1, enero-febrero 2008.

dad fue reportada recientemente de manera independiente por Hazell y cols.<sup>29</sup>

Más aun, los trabajos iniciales hacia la aclaración de la dificultad en la distinción clínica entre estas dos condiciones, fue hecha por Geller y cols,<sup>26</sup> quienes usaron los datos colectados de 60 individuos con TBP, 60 individuos con TDAH y 90 controles obtenidos de la comunidad. Encontraron que el ánimo elevado, la grandiosidad, la hipersexualidad, la disminución en la necesidad de dormir, la taquipsiquia y algunos otros reactivos de manía, excepto energía excesiva y distractibilidad, fueron significativa y sustancialmente más frecuentes entre aquellos con TBP que entre aquellos con TDAH (*vgr.*, júbilo o ánimo elevado: 86.7% TBP vs 5.0% TDAH; grandiosidad: 85.0% TBP vs 6.7% TDAH). En el grupo con TBP, 55% tuvo delirios de grandiosidad, 26.7% tuvo alguna conducta dentro del espectro suicida (con plan y/o intento), 83.3% tuvo ciclos rápidos, ultrarrápidos o ultradianos.

La naturaleza del TDAH como una característica prodrómica, una fenocopia, una condición comórbida o un mal diagnóstico puede ser mas clara, con: 1) El seguimiento de los casos de TDAH para determinar si los diagnósticos comórbidos predicen el curso y el pronóstico; y 2) mediante la aplicación de estudios genéticos de familia, los cuales son excepcionalmente convenientes para la evaluación de los patrones complejos de comorbilidad.<sup>43</sup> Wozniak y cols.<sup>56</sup> fueron los primeros en aplicar esta aproximación para examinar los índices sorprendentemente altos de comorbilidad entre el TDAH y el TBPinf. Realizaron evaluaciones diagnósticas de las familias de su muestra de niños diagnosticados tanto con manía como con trastorno por déficit de atención con hiperactividad, encontrando que: 1) Los familiares de primer grado de los probandos diagnosticados con TBPinf y TDAH y los familiares de probandos con sólo TDAH, tuvieron significativamente mayor riesgo de TDAH que los familiares de controles normales; y más específicamente. 2) Se observó un riesgo incrementado para trastorno bipolar solamente entre los familiares cuando el sujeto probando tenía ambas condiciones, pero no en aquellos con TDAH sólo. Esta observación de co-segregación, por medio de los dos trastornos segregados juntos en las familias estudiadas, sugiere que el TBPinf y el TDAH pueden ser transmitidos juntos, no independientemente, al menos en un subgrupo de familias, y que el TBPinf más el TDAH puede representar un subtipo diagnóstico distinto. Si estos hallazgos son confirmados mediante estudios familiares/genéticos independientes, sugerirían que este síndrome comórbido puede tener un genotipo específico, así como también curso, respuesta al tratamiento y resultados específicos, y de esta forma puede representar una condición clínica única.

Ahora bien, los hallazgos de elevados índices de comorbilidad tanto en el TBP de inicio en la infancia como el de inicio en la adultez, corren en paralelo a hallazgos si-

milares en otras categorías diagnósticas importantes en la psiquiatría infantil y de la adolescencia.<sup>15,21,43,45</sup> Desde una perspectiva clínica, estos datos emergentes subrayan la necesidad de evitar cualquier idea de diagnósticos jerárquicos y nos llevan a cuestionarnos sobre la visión categórica de los diagnósticos, como se promulga actualmente en algunas clasificaciones internacionales como el DSM o la CIE.

## RELACIÓN DEL TRASTORNO BIPOLAR DE INICIO TEMPRANO Y EL RESTO DE LOS TRASTORNOS DE LA CONDUCTA DISRUPTIVA

Actualmente cuando hablamos del TDAH no podemos desligarlo del resto de los trastornos de la conducta disruptiva, es decir del trastorno de conducta y del trastorno oposicionista desafiante.<sup>4,32-34,37,41,54</sup> En el transcurso de las últimas décadas, mucha de la investigación ha confirmado que los trastornos externalizados de la infancia, como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el trastorno oposicionista desafiante (TOD) y el trastorno de conducta (TC), coexisten de manera mucho más frecuente que lo que cabría esperar por simple azar.<sup>10,41</sup>

Varios estudios epidemiológicos<sup>1,8,37,52</sup> indican que el TOD y el TC se encuentran presentes en 40%-70% de los niños con TDAH, aunque algunos de estos niños también tienen trastornos internalizados comórbidos.

En Europa, Masi<sup>35</sup> reportó que en una muestra de 97 pacientes con TBPinf y en la adolescencia, 37.8% había presentado un diagnóstico comórbido de TDAH a lo largo de la vida. La edad media de inicio para el TDAH fue de  $3.7 \pm 1.1$  años, y para el TBP de  $10.0 \pm 3.2$  años. Los pacientes con TBP-TDAH fueron predominantemente hombres y presentaron un inicio de TBP más temprano. Los pacientes TBP-TDAH presentaron un curso crónico más que episódico del TBP, con irritabilidad más que con elevación del estado de ánimo. Mostraron también mayor comorbilidad con TOD y T, conducta, menor comorbilidad con T, pánico, y recibieron menos frecuentemente tratamiento con antidepresivos. Finalmente, la comorbilidad con TDAH se asoció a una mayor disfunción psicosocial.

Es claro entonces que pudiera existir cierta confusión diagnóstica entre los trastornos conductuales y el TBPinf. Algunos signos conductuales pueden ayudar a determinar si un niño tiene trastorno bipolar y/o un trastorno oposicionista desafiante o un trastorno de conducta:<sup>9</sup>

- Si los problemas conductuales solamente ocurren mientras el niño está en medio de un episodio depresivo o maniaco, y si los problemas de conducta desaparecen cuando los síntomas afectivos mejoran, no deben hacerse los diagnósticos de TOD o TC.
- Si el niño o el adolescente tienen un «encendido y apagado» de los síntomas oposicionistas y desafiante, o si estos síntomas solamente aparecen cuando el pacien-

- te tiene problemas en el afecto, debe considerarse el diagnóstico de trastorno bipolar (u otros trastornos como la depresión unipolar o el abuso de sustancias).
- Si el niño o el adolescente tenían las conductas oposicionistas desafiantes antes del inicio de los trastornos afectivos, pueden darse ambos diagnósticos.
  - Si el niño o el adolescente tienen severos problemas de conducta que no están respondiendo al tratamiento, hay que considerar la posibilidad de un trastorno afectivo (depresión bipolar o unipolar), de un TDAH o abuso de sustancias.
  - Si el niño o el adolescente tienen problemas de conducta y una historia familiar de trastorno bipolar, se debe considerar la posibilidad de que tengan un trastorno del estado de ánimo (depresión unipolar o trastorno bipolar).
  - Si el niño o el adolescente tienen problemas de conducta y solamente duermen unas cuantas horas durante la noche y al siguiente día se encuentran sin manifestar cansancio, se debe considerar un trastorno bipolar. También hay que considerar tal diagnóstico si el paciente se muestra exageradamente feliz, con mucha energía, o manifiesta ideas de grandiosidad.
  - Si un niño o un adolescente tienen problemas de conducta y presentan alucinaciones y delirios, se debe considerar la posibilidad de un trastorno bipolar. También se debe considerar la posibilidad del diagnóstico de esquizofrenia, uso de sustancias ilícitas o alcohol, o alguna otra condición médica o neurológica.

## NEUROPSICOLOGÍA EN LA COMORBILIDAD DE TBP Y TDAH

El papel de la comorbilidad secuencial o concurrente entre la neuropsicología o la neuroanatomía del trastorno bipolar y el TDAH aún no es claro. El único reporte publicado utilizando imagen estructural indica que no existe diferencia en la neuroanatomía del trastorno bipolar en adolescentes con y sin TDAH concurrente.<sup>14</sup>

Reportes independientes indican un traslape en los circuitos neurales implicados en la fisiopatología del TBP y el TDAH. Algunos de éstos son las estructuras fronto estriatales como el caudado y el putámen,<sup>11,19</sup> otros reportes de la amígdala y lóbulo temporal normales en niños con TDAH sin TBP,<sup>12,49</sup> sugieren que existen diferencias específicas en la disfunción neural relacionada con estos trastornos.

Los estudios neuropsicológicos que comparan el desempeño de los niños con TBP con y sin TDAH,<sup>14,17,18</sup> así como de adolescentes con trastornos de conducta con y sin TBP no han demostrado diferencias.<sup>40</sup> Otros estudios, por el contrario, han demostrado algunas diferencias entre estos grupos.<sup>36,44</sup> Al parecer existe un traslape en el que los

niños con TDAH sin TBP tienen déficit en la inhibición del comportamiento, la atención sostenida, el aprendizaje verbal, la planeación, la memoria de trabajo, la memoria, el aprendizaje visuoespacial y las habilidades motoras.<sup>3,30,48</sup>

## EL PROBLEMA DEL DIAGNÓSTICO ADECUADO EN EL TRATAMIENTO DE LA COMORBILIDAD TBP PEDIÁTRICO Y TDAH

Es esencial la detección temprana, el diagnóstico oportuno y el tratamiento de estos niños y adolescentes con TDAH y TBP pediátrico. Se han propuesto múltiples variables, algunas de ellas ya mencionadas, como la misma comorbilidad, y otras como el nivel de experiencia del médico tratante, del profesional de la salud, pues el contexto clínico y la especialidad del médico dificultan el diagnóstico por el traslape de síntomas. A este respecto, Tillman y cols.<sup>54</sup> examinaron las características entre sujetos con TB prepuberal y de adolescencia temprana en sitios pediátricos versus sitios psiquiátricos. Se encontraron tasas de diagnóstico de manía mixta y riesgo suicida que fueron significativamente mayores en el grupo psiquiátrico comparado con el pediátrico. Significativamente más sujetos con fenotipo TB prepuberal y de adolescencia temprana seguidos en sitios psiquiátricos contra pediátricos estuvieron tomando medicación antimaniaca, mientras la medicación estimulante fue significativamente más común entre los sujetos en sitios pediátricos. Esto sugiere que los pediatras reconocen el TDAH y subreconocen la manía, y por lo tanto no prescriben la medicación adecuada para estos pacientes (estabilizadores del ánimo). Una de las recomendaciones de los autores de este artículo es que los pediatras deben referir más a los niños con los psiquiatras cuando son evidentes la depresión o el riesgo suicida.

## ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE ESTA COMORBILIDAD?

Como se ha visto a lo largo de este artículo, existe una alta comorbilidad entre el TDAH y el TBPinf; lo que en la práctica clínica complica además del diagnóstico y la detección oportuna, su manejo tanto farmacológico como psicoterapéutico.<sup>23,31</sup>

El tratamiento del TDAH simple, no complicado con alguna psicopatología comórbida, ha consistido en psicoestimulantes como el metilfenidato y derivados de las anfetaminas.<sup>28</sup> Recientemente, algunos estudios han sugerido que los estimulantes pueden ser seguros y efectivos en niños con síntomas maniacos y TDAH.<sup>25,47,57</sup> Los resultados aún no son concluyentes ya que existen otros estudios que hablan en contra.<sup>50</sup> Un estudio encontró que la mezcla de sales de anfetaminas es más eficaz comparada con placebo,

para los síntomas del TDAH comórbido en pacientes con TBP pediátrico, una vez que se estabilizó el ánimo con el divalproato de sodio (DAVP).<sup>47</sup> Además, Galanter y colaboradores<sup>25</sup> analizaron los datos obtenidos de niños que participaron en un ensayo farmacológico con metilfenidato encontrando que los sujetos con TDAH más síntomas maníacos respondieron claramente al metilfenidato durante el primer mes de tratamiento y no presentaron una respuesta adversa al fármaco. Por otro lado, Soutullo y cols.<sup>50</sup> en un estudio con algunas limitaciones metodológicas, encontraron en una muestra de 80 pacientes adolescentes hospitalizados por un episodio maniaco o mixto, que 35% de ellos se había expuesto previamente a un estimulante y 44% a antidepresivos. La exposición a los estimulantes se asoció con un peor curso en la hospitalización que no se explicó satisfactoriamente por la comorbilidad con TDAH.<sup>49</sup>

Otra de las alternativas para el manejo de esta comorbilidad en la que están activos los síntomas del TDAH es la atomoxetina. Aunque aún no existen estudios doble ciego-placebo controlados, comienza a verse como una alternativa terapéutica. En un estudio realizado por Hah y cols.<sup>28</sup> se reportó el resultado de una serie de casos (n=7) con TBP pediátrico y TDAH quienes fueron tratados con atomoxetina en conjunción (excepto uno de ellos) con estabilizadores del ánimo. Los niños y adolescentes que se describieron en este reporte tenían un trastorno del espectro bipolar y un TDAH comórbido, además habían fallado en al menos un ensayo con un estimulante. Todos los pacientes, excepto uno, mostraron mejoría significativa en la sintomatología del TDAH. Ninguno de los pacientes tuvo episodios de hipomanía o manía durante el periodo de tratamiento.

Se ha reportado que la comorbilidad del TBP con el TDAH predice la resistencia al litio en adolescentes con TBP. Poco se sabe acerca de si la respuesta al DAVP es modulada por la presencia de esta comorbilidad. State y cols.<sup>51</sup> llevaron a cabo un estudio en 42 pacientes (de 12 a 19 años) para evaluar y comparar los índices de respuesta al litio y al DAVP en adolescentes maníacos con o sin esta comorbilidad. El 85.7% (36/42) de la muestra presentaba al ingreso un episodio de manía mixta, 34.1% (14/41) tuvo

**Cuadro 1.** Algoritmo de tratamiento de la comorbilidad del TDAH con trastorno bipolar. Etapa 0 - Consenso de Querétaro<sup>41</sup>

Etapa 0	
•	Cumplir con los criterios del DSM-IV.
•	Utilizar para la evaluación informes y/o cuestionarios de la familia, maestros y pacientes.
•	Tomar en cuenta el diagnóstico diferencial.
•	Decidir el inicio del tratamiento farmacológico de acuerdo a la severidad de los síntomas y a las repercusiones escolares, sociales y familiares.
•	El trastorno bipolar por sí mismo requiere el manejo por un especialista experimentado.
•	Se debe tratar primero a la manía y después al TDAH.

una historia de TDAH. El índice de respuesta general fue 80.9% (34/42). El 92.6% (25/27) de los pacientes sin TDAH fue respondedor vs. 57.1% (8/34) de los sujetos con el TDAH comórbido ( $p=0.007$ ). No existieron diferencias significativas en lo que respecta a los índices de respuesta para el litio vs. el DVAP en sujetos con y sin TDAH. Estos datos indican que en presencia de una historia de TDAH existe una disminución en la respuesta al tratamiento farmacológico en pacientes con TBP en fase maniaca. Estos datos resaltan la importancia, para fines pronósticos y de planeación, de investigar la presencia de un TDAH activo o en remisión. Además es necesario que sean propuestos e investigados nuevos tratamientos para el manejo de esta comorbilidad.

En nuestro país se han realizado esfuerzos para establecer un consenso para el tratamiento de estos niños y adolescentes con trastorno bipolar y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (cuadros 1 y 2), pues los especialistas se han preocupado por adaptar para nuestra población los tratamientos actualmente existentes propuestos para esta comorbilidad.<sup>46</sup> El algoritmo que se desprende de este consenso de expertos propone, en la ETAPA 0, que una parte esencial es el diagnóstico clínico oportuno. El manejo del trastorno bipolar por sí mismo, requiere de un especialista. Se debe de tratar primero a la manía y luego al TDAH.

Algunos de los puntos más importantes que el Consenso de expertos propone en la ETAPA 1 son: 1) Que el tratamiento de elección es el estimulante (en México, metilfenidato de liberación corta y prolongada) al que se agrega un estabilizador del estado de ánimo. 2) En caso de no responder a dos ensayos con estimulantes diferentes, tratar con atomoxetina o bupropión. 3) Como última opción se

**Cuadro 2.** Algoritmo de tratamiento para la comorbilidad del TDAH con el trastorno bipolar. Etapa 1 - Consenso de Querétaro<sup>41</sup>

Etapa 1	
Estimulante (Metilfenidato)	0.3-1mg/Kg/dosis. Dosis máxima 72mg. Evaluar respuesta al mes.
Agregar estabilizador del ánimo	Litio. Valproato. Carbamazepina.
Etapa 2	
Otro estimulante (Metilfenidato)	0.3-1mg/Kg/dosis. Dosis máxima 72mg. Evaluar respuesta al mes
Estabilizador de ánimo	Litio. Valproato. Carbamazepina
Etapa 3	
Atomoxetina	0.8-1.4mg/kg/día. Dosis máxima 100mg/día.
Bupropión	150-300mg/día.
Estabilizador de ánimo	Litio. Valproato. Carbamazepina.
Etapa 4	
	Risperidona. Quetiapina. Aripiprazol. Olanzapina.

Es frecuente la necesidad de tratamientos combinados y de modificaciones dinámicas en secuencia del tratamiento.

proponen algunos antipsicóticos como risperidona, olanzapina, quetiapina o aripiprazol. También se menciona que es frecuente la necesidad de tratamientos combinados y de modificaciones dinámicas en secuencia del tratamiento.

## REFLEXIONES MÁS QUE CONCLUSIONES

A través de esta extensa revisión, hemos mostrado que el TDAH y el TBPinf son altamente comórbidos, aunque este no es el único escenario clínico ya que pueden ser trastornos que generan confusión, ya que su sintomatología logra traslaparse, y puede ser entonces que se tome por un TBPinf lo que realmente es un TDAH posiblemente con otros trastornos comórbidos como el trastorno oposicionista desafiante o el trastorno de conducta, o viceversa, que se piense en un TDAH cuando en realidad se trata de un TBPinf. Las semejanzas entre las características clínicas de estas entidades frecuentemente hacen del diagnóstico un reto para el clínico, lo que implica varias adecuaciones al tratamiento.

Desde ahora, existen alrededor del mundo grupos de trabajo conformados por expertos para apuntalar futuras clasificaciones, como el DSM V. Sin duda en los años venideros continuarán los trabajos para adecuar los criterios diagnósticos a la población pediátrica con respecto a los trastornos afectivos bipolares y esto ayudará por supuesto a disminuir las confusiones con respecto a otros trastornos como el TDAH.

En cuanto al tratamiento, es importante recalcar que en todos los casos de TBPinf, independientemente de la comorbilidad con el TDAH, la enfermedad a tratar primero es el trastorno bipolar. De acuerdo a lo que se revisó en este trabajo, en la bibliografía nacional e internacional, los estimulantes pueden ser contemplados como una primera opción para el manejo de estos pacientes (TDAH/TBP) siempre y cuando vayan añadidos a un estabilizador del estado de ánimo. Aunque los estimulantes pueden ser generalmente benéficos para muchos pacientes con TBP y TDAH, otros no pueden tolerarlos, debido a los efectos secundarios o a la desestabilización del estado de ánimo. Para ofrecer un mejor tratamiento a estos pacientes es imperativo seguir buscando otras opciones de tratamiento que mejoren los síntomas residuales de atención y de cognición, incluso después de que los síntomas afectivos se encuentren controlados. La atomoxetina en primer término o el bupropión después, podrían ser dos alternativas de tratamiento para la población con esta comorbilidad.

Por último, es importante dejar el mensaje de que es crucial para el clínico que evalúa ya sea a pacientes con TDAH o bien con TBPinf, tener en mente tal comorbilidad, ya que de lo contrario su desconocimiento puede complicar el pronóstico, el resultado del tratamiento y el pronóstico a mediano y a largo plazo.

## REFERENCIAS

1. Anderson J, Williams S, McGee R. DSM-III disorders in preadolescent children prevalence in a large sample from the general population. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:69-76.
2. Axelson D, Birmaher B, Ulloa R y cols. Bipolar Children and adolescents from a mood disorder clinic. Presented at the 45th Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Anaheim CA, 1998.
3. Barkley R. Behavioural inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 1997; 121:65-94.
4. Biederman J, Faraone S, Mick E y cols. Attention-deficit hyperactivity disorder and juvenile mania: An overlooked comorbidity? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:997-1008.
5. Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry* 1991;148:564-577.
6. Biederman J, Wozniak J, Kiely K y cols. CBCL clinical scales discriminate prepubertal children with structured interview-derived diagnosis of mania from those with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:464-471.
7. Biederman J. Pediatric Bipolar Disorder coming of age. *Biol Psychiatry* 2003; 53:931-934.
8. Bird H, Canino G, Rubio-Stipec M. Estimates of the prevalence of childhood maladjustment in a community survey in Puerto Rico: the use of combined measures. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1120-1126.
9. Birmaher B. *New Hope for Children and Teens with Bipolar Disorder*. Nueva York: Three Rivers Press; 2005.
10. Burt S, Krueger R, McGue M y cols. Sources of Covariation Among Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Oppositional Defiant Disorder, and Conduct Disorder: The Importance of Shared Environment. *J of Abnorm Psychol* 2001;110:516-525.
11. Bush G, Valera M, Seidman J. Functional neuroimaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry* 2005;57:1273-1284.
12. Castellanos X, Giedd N, Marsh L y cols. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:607-616.
13. Child & Adolescent Bipolar Foundation. 2003. [www.bpkids.org](http://www.bpkids.org). <http://www.bpkids.org/learning/about-spanish.htm>
14. Delbello P, Zimmerman E, Mills P y cols. Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. *Bip Disord* 2004;6:43-52.
15. Delong G. Autism: new data suggest a new hypothesis. *Neurology* 1999; 52:911-916.
16. Díaz Martínez A, Berlanga C, de la Peña F. Guía Práctica para el Diagnóstico y Tratamiento del trastorno bipolar. México: UNAM- Asociación Psiquiátrica Mexicana; 2003. p. 97-106.
17. Dickstein P, Milham P, Nugent C y cols. Frontotemporal alterations in pediatric bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:734-741.
18. Doyle E, Wilens E, Kwon A y cols. Neuropsychological functioning in youth with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005;58:540-548.
19. Eliez S, Reiss L. Annotation: MRI neuroimaging of childhood psychiatric disorders: a selective review. *J Child Psychol Psychiatry* 2000;41:679-694.
20. Faraone S, Biederman J, Jetton J y cols. Attention deficit disorder and conduct disorder: Longitudinal evidence for a familial subtype. *Psychol Med* 1997;27:291-300.
21. Faraone S, Biederman J, Wozniak J y cols. Is comorbidity with ADHD a marker for juvenile-onset mania? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1046-1055.
22. Findling R, Gracious B, McNamara N y cols. Rapid, continuous cycling and psychiatric comorbidity in pediatric bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2001;3:202-210.

23. Frazier A, Meyer C, Biederman J y cols. Risperidone treatment for juvenile bipolar disorder: A retrospective chart review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:960-965.
24. Fristad M, Weller E, Weller R. The mania rating scale; can it be used in children? A preliminary report. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:252-257.
25. Galanter C, Carlson G, Jensen P y cols: Response to methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder and manic symptoms in the multimodal treatment study of children with attention hyperactivity disorder titration trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:123-136.
26. Geller B, Warner K, Williams M y cols. Prepubertal and Young adolescent bipolarity versus ADHD; assessment and validity using the WASHU-KSADS, CBCL and TRF. *J Affect Disord* 1998;51:93-100.
27. Geller B, Williams M, Zimmerman B y cols. Prepubertal and early adolescent bipolarity differentiate from ADHD by manic symptoms, grandiose delusions, ultra-rapid or ultradian cycling. *J Affect Disord* 1998; 51:81-91.
28. Hah M, Chang K. Atomoxetine for the treatment of attention -deficit/ Hyperactivity disorder in children and adolescents with bipolar disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15:996-1004.
29. Hazell P, Lewin T, Carr V. Confirmation that Child Behavior Checklist clinical scales discriminate juvenile mania from attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Paediatric Child Health* 1999;35:199-203.
30. Hervey S, Epstein N, Curry F. Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a metaanalytic review. *Neuropsychology* 2004;18:485-503.
31. Kowatch R, Sethuraman G, Hume J y cols. Combination pharmacotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003;53:978-984.
32. Lahey B, Aplanagat B, Barkley R. DSM-IV field trials for oppositional defiant disorder and conduct disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 1994;151:1163-1171.
33. Loeber R, Burke J, Lahey B. Oppositional defiant disorder and Conduct Disorder: A Review of The Last 10 years Part 1. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:1468-1484.
34. Loeber R, Wung P, Keenan K. Developmental pathways in disruptive child behavior. *Dev Psychopathol* 1993;5:103-133.
35. Masi G. Attention-deficit hyperactivity disorder - bipolar comorbidity in children and adolescents. *Bip Disord* 2006; :373-381.
36. McClure B, Treland E, Snow J y cols. Memory and learning in pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:461-469.
37. Newcorn J, Halperin J. Attention -Deficit Disorders with oppositionality and aggression. En: Thomas E Ph D (ed). *Attention-Deficit Disorders and comorbidities in Children, Adolescents, and adults*. Washington DC: American Psychiatric Press; 2000.
38. Nierenberg A, Miyahara S, Spencer T y cols. Clinical and Diagnostic Implications of lifetime Attention -Deficit /Hyperactivity Disorder Comorbidity in Adults with Bipolar Disorder: Data from the first 1000 STEP-BD Participants. *Biol Psychiatry* 2005;57:1467-1473.
39. Nottelman E. National Institute of Mental Health research roundtable on prepubertal bipolar disorder. Consensus Development Conference. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:871-878.
40. Olvera L, Semrud-Clikeman M, Pliszka R. Neuropsychological deficits in adolescents with conduct disorder and comorbid bipolar disorder: a pilot study. *Bip Disord* 2005;7:57-67.
41. Palacios L, Ulloa R, de la Peña F. Trastornos Externalizados Concomitantes. En: Ruiz G (ed). *Trastorno por Déficit de Atención. Diagnóstico y Tratamiento*. México DF: Editores de Textos Mexicanos; 2003. p. 57-80.
42. Papolos D, Papolos J. *The Bipolar child: The definitive and reassuring guide to one of childhood's most misunderstood disorders*. Nueva York: Broadway Books; 1999.
43. Papolos D. Bipolar Disorder and Comorbid Disorders, the Case for a Dimensional Nosology. En: Geller B, Delbello M (eds). *Bipolar Disorder Childhood and Early Adolescence*. Nueva York: Guildford Press; 2003. p. 76-106.
44. Pavuluri N, Schenkel S, Aryal S y cols. Neurocognitive function in unmedicated manic and medicated euthymic pediatric bipolar patients. *Am J Psychiatry* 2006;163:286-293.
45. Pliszka S, Sherman J, Barrow M y cols. Affective disorder in juvenile offenders: A preliminary study. *Am J of Psychiatry* 2000;157:130-132.
46. Ruiz Garcia M, de la Peña O, Resendiz JC y cols. Algoritmo de Tratamientos Farmacológicos. En *Actualidades en el Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos por Déficit de Atención*. México: Editores de Textos Mexicanos; 2007. p. 298-323.
47. Scheffer R, Kowatch R, Carmody T. Randomized, placebo-controlled trial of mixed amphetamine salts for symptoms of comorbid ADHD in pediatric bipolar disorder after mood stabilization with divalproex sodium. *Am J Psychiatry* 2005;162:58-64.
48. Seidman J, Biederman J, Faraone V y cols. Toward defining a neuropsychology of attention deficit-hyperactivity disorder: performance of children and adolescents from a large clinically referred sample. *J Consul Clin Psychol* 1997;65:150-160.
49. Seidman J, Valera M, Makris N. Structural brain imaging of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:1263-1272.
50. Soutullo C, del Bello M, Ochsner J y cols. Severity of Bipolarity in hospitalized on mood disorders in children. *J Affect Disord* 2002;70:323-327.
51. State R, Frye M, Altshuler L y cols. Chart Review of the Impact of Attention -Deficit /Hyperactivity Disorder Comorbidity on Response to Lithium or Divalproex Sodium in Adolescent Mania. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:1057-1063.
52. Szatmari P, Offord D, Boyle M. Ontario Child Health Study: prevalence of attention deficit disorder with hyperactivity. *J Child Psychol Psychiatry* 1989;30:219-230.
53. Tillman R, Geller B, Craney J y cols. Relation of Parent and Child Informants to Prevalence of Mania Symptoms in Children with a Prepubertal and Early Adolescent Bipolar Disorder Phenotype. *Am J Psychiatry* 2004;161:1278-1248.
54. Tillman R, Geller B. Children with a prepubertal and early Adolescent Bipolar Disorder Phenotype from pediatric Versus Psychiatric Facilities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:776-781.
55. West S, McElroy S, Strakowski S y cols. Attention -deficit /hiperactivity disorder in adolescent mania. *Am J Psychiatry*. 1995;152:271-273.
56. Wozniak J, Biederman J, Mundy E. A pilot family study of childhood-onset mania. *J Am Acad Child & Adolesc Psychiatry* 1995;34:1577-1583.
57. Wozniak J. Adding mixed amphetamine salts to divalproex sodium improves ADHD symptoms in children with bipolar disorder and comorbid ADHD. *Evid Based Ment Health* 2005;8:78.