

# Manejo y comorbilidades de los trastornos bipolares en la infancia y adolescencia

Hugo Enrique Hernández-Martínez<sup>a,\*</sup>,  
Marta Georgina Ochoa-Madrigal<sup>a</sup>



## Resumen

El diagnóstico y tratamiento de los trastornos bipolares (TBP) en niños es, en la actualidad, uno de los mayores retos y área de controversia en el campo de la psiquiatría infantil. Los trastornos bipolares engloban varios trastornos afectivos que involucran alteraciones en el grado de actividad, contenido y forma del pensamiento que se caracterizan por episodios bifásicos del estado de ánimo; este grupo de trastornos afectan aproximadamente al 1% de la población mundial y comienzan en la juventud (edad media de inicio de ~20 años). Sin embargo, en algunos estudios se ha observado un retraso de 5 años desde la presentación de los síntomas al inicio del tratamiento. En la actualidad el diagnóstico de TBP en niños y adolescentes debe basarse en el mismo conjunto de síntomas aplicado a los adultos, así mismo los principios generales de tratamiento. La investigación realizada alrededor de este trastorno se ha traducido en cambios en la conceptualización y abordaje de esta patología, ahora concebido

como un grupo de trastornos que comparten cambios en el estado de ánimo y otros síntomas cardinales, de carácter crónico y progresivo que impacta de manera negativa en quienes los padecen.

**Palabras clave:** Trastorno bipolar; infancia, manía; hipomanía; depresión.

## Management and Comorbidities of Bipolar Disorders in Childhood and Adolescence

### Abstract

The diagnosis and treatment of bipolar disorders (BPD) in children is currently one of the biggest challenges and area of controversy in the field of child psychiatry. Bipolar disorders encompass several affective disorders that involve alterations in the degree of activity, content and form of thinking that are characterized by biphasic episodes of mood. This group of disorders affect approximately 1% of the world population and begin in youth (the average age of onset of ~20 years). However, in some studies a delay of 5 years has been observed since the presentation of symptoms at the beginning of the treatment. Currently, the diagnosis of TBP in children and adolescents should be based on the same set of symptoms applied to adults, as well as the general principles of the treatment. The research carried out around this disorder has resulted in changes in the conceptualization and approach of this pathology, now conceived as a group of disorders that

<sup>a</sup> Servicio de Psiquiatría, Paidopsiquiatría y Neuropsicología. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". ISSSTE. Ciudad de México, México.

\* Autor para correspondencia: Hugo Enrique Hernández-Martínez. Correo electrónico: hugo.psiquiatria@outlook.com

Recibido 25-octubre-2019. Aceptado 19-febrero-2020.

share changes in mood and other cardinal symptoms, of a chronic and progressive nature that impacts in a negative way in those who suffer them.

**Key words:** *Bipolar disorder; childhood; mania; hypomania; depression.*

## INTRODUCCIÓN

El diagnóstico y tratamiento de los trastornos bipolares (TBP) en niños y adolescentes es, en la actualidad, uno de los mayores retos y área de controversia en el campo de la psiquiatría infantil. Y el debate se enfoca principalmente en dos cuestiones clave; la fiabilidad del diagnóstico, especialmente en los niños más pequeños, y la validez de este diagnóstico (es decir, hasta qué punto los niños diagnosticados con TBP crecerán hasta convertirse en adultos con un TBP)<sup>1</sup>. Y una de las principales muestras del interés que ha suscitado recientemente esta patología, es el incremento al doble de la tasa de diagnóstico de TBP entornos clínicos ambulatorios (hasta 6%)<sup>2</sup>, mientras que en el ámbito hospitalario se ha cuadruplicado en hospitales comunitarios hasta 40%. Estas tendencias, asociadas al aumento del interés en el TBP pediátrico pueden traducirse en las siguientes necesidades. En primer lugar, las variaciones en el desarrollo y presentación del TBP en niños han acarreado cuestionamientos sobre la necesidad de criterios diagnósticos apropiados para esta entidad. En segundo lugar, en la actualidad contamos con la suficiente evidencia del grado de deterioro que se manifiesta en los jóvenes con TBP secundario a implementación o retaso en el tratamiento<sup>3-5</sup>. Y, por último, el avance en las técnicas y procedimientos diagnósticos no invasivos y seguros para estudiar la función cerebral en los niños ha facilitado e incrementado las investigaciones sobre la fisiopatología del TBP en niños<sup>6,7</sup>.

## HISTORIA

El conocimiento de las alteraciones en el estado de ánimo y las primeras descripciones se remontan al menos a la antigua Grecia<sup>8,9</sup>.

El concepto de TBP surgió desde finales del siglo XIX a partir de la clasificación de Emil Kraepelin, en lo que él denominó “locura maniacodepresiva”

realizando una descripción de la fenomenología, basada en una cuidadosa evaluación longitudinal, la cual fue inmediatamente reconocida por muchos médicos modernos<sup>10</sup>. Posteriormente, Jean-Pierre Fairet acuñó el término “bipolar” para referirse a los pacientes que experimentaban tanto cuadros depresivos como manía, ambos considerados como los polos opuestos del estado de ánimo. En 1966, Angst y Perris demostraron que la depresión unipolar y el TBP podían diferenciarse por diversas características; presentación clínica, evolución, antecedentes familiares y respuesta terapéutica, estos hallazgos se adaptaron a los dos principales sistemas de clasificación para el diagnóstico de los trastornos mentales: el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) publicado por la Asociación Americana de Psiquiatría (American Psychiatric Association) y la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD) publicado por la Organización Mundial de la Salud (Organización Mundial de la Salud). En 1980 se adoptó el nombre de TBP para reemplazar el antiguo término de psicosis maniacodepresiva porque no todas las personas que experimentan manía y depresión manifestaban sintomatología psicótica<sup>1,11-14</sup>.

## DEFINICIÓN

Los TBP engloban varios trastornos de la emoción, nivel de actividad y/o energía, contenido y forma del pensamiento que se caracterizan por episodios bifásicos del estado de ánimo; manía o hipomanía y depresión, manifestados como episodios recurrentes en el grado de actividad y comportamiento de quien los padece. Los síntomas cognitivos, especialmente las alteraciones en el tiempo de reacción, la memoria verbal y visual, y las funciones ejecutivas, son altamente prevalentes en estos pacientes y contribuyen en gran medida a empeorar el curso de la enfermedad y su pronóstico<sup>15</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

Los TBP afectan aproximadamente al 1% de la población mundial. La prevalencia estimada a lo largo de la vida es de 0.6% para TBP I, 0.4% para TBP II, y 1.4% para manifestaciones sub sindrómicas de TBP<sup>16</sup>. La presentación de los TBP es independiente

de la etnia, nacionalidad y nivel socioeconómico. La prevalencia del TBP I es similar en hombres y mujeres, pero el TBP II es más común en las mujeres<sup>17</sup>. Los TBP comienzan en la juventud, con una edad media de inicio de ~ 20 años<sup>18</sup>. La aparición a una edad más temprana se asocia con una mayor prevalencia de comorbilidades y tendencia a iniciar con depresión. El diagnóstico y el tratamiento generalmente comienzan en la edad adulta temprana. Sin embargo, en algunos estudios se ha observado un retraso de 5 años en el diagnóstico desde el inicio de los síntomas. Además, es importante considerar que el tiempo para realizar el diagnóstico se prolonga más en pacientes con comorbilidades y la polaridad de inicio depresiva<sup>19</sup>. Por otro lado, cabe destacar que la duración de la enfermedad sin tratamiento (es decir, el tiempo transcurrido entre el primer episodio y el manejo adecuado) se ha asociado con un incremento en el número de intentos de suicidio y mayor duración de la enfermedad<sup>20</sup>.

### DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN

En la actualidad hay un mayor consenso en esta área, ya que a pesar de que existen diferencias en el desarrollo y la forma en que se manifiestan los síntomas, actualmente el diagnóstico de TBP en niños y adolescentes debe basarse en el mismo conjunto de síntomas aplicado a los adultos<sup>21</sup>. Cuando se clasifica, usando de manera rigurosa los criterios del DSM-5, el curso de la enfermedad en la infancia y la adolescencia se caracteriza por tasas altas de recuperación sintomática, pero también altas tasas de recurrencia, incluso en el contexto del tratamiento naturalista. El TBP en adolescentes se caracteriza por tasas bajas de tratamiento, y asociado a esto altas tasas de suicidio y presencia de comorbilidades<sup>22,23</sup>. Los riesgos de diagnosticar y tratar de manera incorrecta el TBP en un niño o adolescente deben sopesarse cuidadosamente contra el riesgo del diagnóstico o tratamiento incorrecto, teniendo en consideración que el periodo de retraso en el tratamiento ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para un peor resultado en la edad adulta<sup>24</sup>.

Es importante distinguir la manía de inicio temprano o la hipomanía de otros trastornos psiquiá-

tricos, ya que existe un alto nivel de superposición sintomática entre diversos trastornos, entre ellos; trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastorno negativista desafiante (TND), trastorno de desregulación destructiva del estado de ánimo, abuso de sustancias, trastornos de la personalidad y trastorno de ansiedad generalizada<sup>25,26</sup>. **(tabla 1)**. Los episodios discretos de manía/hipomanía y los síntomas aislados, no sobrepuestos pueden facilitar integrar un diagnóstico preciso. Cuando existe una comorbilidad, como el caso del TDAH, los síntomas compartidos (distracción e hiperactividad) solo deben tenerse en cuenta para el diagnóstico de manía o hipomanía si se intensifican durante los intervalos de euforia o irritabilidad. Cabe destacar que el TDAH se caracteriza por un cuadro clínico sostenido, mientras que el TBP es episódico y la disminución de la necesidad de sueño, hipersexualidad, alucinaciones o delirios, y los pensamientos y acciones homicidas o suicidas ocurren con la manía durante la infancia, pero son poco frecuentes o inexistentes en el TDAH no complicado<sup>27</sup>.

Considerando la irritabilidad como síntoma cardinal, aunque esta se presente de forma crónica con arrebatos conductuales episódicos o furia, puede verse en múltiples trastornos psiquiátricos pediátricos (trastornos de la personalidad, abuso de sustancias, TOC, trastornos generalizados del desarrollo y episodios depresivos mayores), esta irritabilidad y explosividad no son suficientes para establecer un diagnóstico, incluso cuando son graves. La nueva categoría diagnóstica del DSM 5, el Trastorno de desregulación destructiva del estado de ánimo (TDAD), que incluye la irritabilidad crónica como característica definitoria, incluye al TBP como un criterio de exclusión. Sin embargo, el fenotipo del TDAD es compatible en aproximadamente el 25% de los adolescentes con TBP episódico, y se asocia con factores tales como; mayor tasa de conflictos a nivel familiar y comorbilidad con TDAH<sup>28</sup>. En conclusión el TBP clásico y la irritabilidad crónica no son mutuamente excluyentes, a pesar de la naturaleza inespecífica de esta última.

Una minoría significativa de niños o jóvenes con Trastorno depresivo mayor (TDM) eventualmente desarrollará TBP, con una tasa promedio de

**Tabla 1.** Diagnóstico diferencial de los síntomas maníacos en niños y adolescentes

Síntoma	Manía/hipomanía bipolar	Trastorno por déficit de atención con hiperactividad	Trastorno negativista desafiante
Euforia	Episódica, prolongada, patológica (inapropiada al contexto o no característica), asociada a cambio en el funcionamiento, acompañado con otros $\geq 3$ síntomas de manía	Si está presente, no es claramente episódica ni patológica	Si está presente, no es claramente episódica ni patológica
Irritabilidad	Episódica, prolongada, patológica, asociada con cambios en el funcionamiento, acompañado con otros $\geq 4$ síntomas de manía	Puede ser una característica asociada, relacionada con el rebote estimulante, o debido a una enfermedad comórbida (TND)	Criterio de diagnóstico, carece de episodios distintivos prolongados, no se acompaña con otros síntomas maníacos
Sueño	Disminución de la necesidad de sueño (reducción significativa de las horas de sueño sin un aumento de la fatiga o somnolencia diurna); el cambio debe estar relacionado con el estado de ánimo	Insomnio (es decir, dificultad para conciliar el sueño); puede ser una característica asociada o relacionada con los estimulantes, pero la necesidad de dormir no cambia	No es un síntoma o una característica común; puede desafiar las reglas de la hora de acostarse o la rutina.
Grandiosidad	Aumento distintivo no característico de la confianza o la autoimportancia; el cambio debe estar relacionado con el estado de ánimo	No es un síntoma o una característica común	Las conductas desafiantes dirigidas hacia las figuras de autoridad son frecuentes, pero no necesariamente relacionadas con el estado afectivo
Hiperactividad y distractibilidad	Episódica: si se diagnostica TDAH comórbido, entonces el cambio distintivo "peor de lo usual" debe estar relacionado con el estado de ánimo	Criterios diagnósticos, no episódicos	No es prominente ni episódico

Adaptado de: Yatham LN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 Guidelines for the Management of Patients with Bipolar Disorder. *Bipolar Disorders*. 2018;20(2):97-170. doi:10.1111/bdi.12609.

28%. Los factores de riesgo para cambiar a la manía después de un episodio depresivo incluyen antecedentes familiares de trastornos del estado de ánimo, desregulación emocional y conductual, síntomas maníacos subclínicos, ciclotimia, depresión atípica y psicosis<sup>29,30</sup>. Un metaanálisis reciente sugirió que los predictores más potentes eran los antecedentes familiares, edad más temprana de inicio y la presencia de síntomas psicóticos<sup>31</sup>. Hay una mayor prevalencia de TBP entre los hijos de padres con TBP<sup>32,33</sup>.

Aunque no existe una estrategia uniforme para controlar la depresión (o TDAH, ansiedad, etc.) en el hijo de un padre con TBP, es altamente recomendable una mayor precaución cuando decide prescribir medicamentos antidepresivos o estimulantes, ya que tienen el potencial de precipitar la manía / hipomanía<sup>34</sup>. Tanto los pacientes como sus padres deben estar informados sobre el potencial riesgo

de este viraje en el estado de ánimo y realizar vigilancia cercana para monitorizar el cambio manía / hipomanía asociada al tratamiento.

## PATOGENIA

### Estudios de neuroimagen

En este apartado se revisará la evidencia expuesta por investigación en neurociencias que apoyan la diferenciación entre los jóvenes con TBP estrictamente definido de aquellos en quienes el diagnóstico de TBP es más controvertido: jóvenes con irritabilidad crónica y síntomas de TDA / TND. Los resultados de la investigación basados en neuroimagen han comenzado a relacionar múltiples regiones cerebrales en la fisiopatología del TBP pediátrico, como se detalla en varias revisiones recientes<sup>6,36</sup>. De las múltiples estructuras cerebrales, las regiones fronto-límbicas (por ejemplo, amígdala, corteza prefrontal y cuerpo estriado), que se postula regulan los sínto-

mas cognitivos y conductuales, pueden diferenciar mejor la fisiopatología de los jóvenes con TBP y TDM.

Mientras que los estudios de la corteza prefrontal en su conjunto no fueron concluyentes, una serie de casos clínicos encontró una disminución del volumen en determinadas regiones en pacientes bipolares<sup>36</sup>. Entre las estructuras subcorticales, quizás los hallazgos más constantes son el volumen aumentado del estriado y la amígdala. Cabe destacar que los datos de cohortes de gemelos y pacientes con inicio precoz de la enfermedad indican que los cambios en el núcleo estriado pueden representar un marcador de «rasgo» de bipolaridad, presentes de forma temprana en el proceso de la enfermedad<sup>1</sup>.

Las imágenes funcionales en el TBP se complican por la necesidad de tener en cuenta los cambios en los estados de ánimo, y particularmente por las dificultades prácticas para la obtención de imágenes en pacientes verdaderamente maníacos. Se han observado diferencias regionales relacionadas con el estado de ánimo en áreas de la corteza prefrontal; por ejemplo, un estudio encontró una disminución de la perfusión de la corteza prefrontal subgenual durante la depresión y un aumento de su perfusión durante la manía. Se han observado incrementos similares en la perfusión de los ganglios basales en los pacientes maníacos<sup>36</sup>. El estudio de pacientes bipolares eutímicos brinda la posibilidad para elucidar posibles marcadores de rasgos de bipolaridad. En uno de esos estudios, con pacientes bipolares sometidos a una terapia cognitiva, mostraron una mayor activación que los controles sanos en regiones como la corteza prefrontal ventrolateral y la amígdala<sup>36</sup>.

Entre los estudios realizados con radiomarcadores, aplicados al TBP se encuentran la tomografía por emisión de positrones (PET) y la espectroscopia por resonancia magnética (ERM). Hasta la actualidad, no se han identificado de forma constante patrones reproducibles para vincular ligandos serotoninérgicos o dopaminérgicos<sup>36</sup>. Varios estudios con ERM han mostrado una disminución de la concentración de N-acetil aspartato (NAA), considerada una medida de la salud neuronal, en la corteza prefrontal. Asimismo, se han identificado, en los ganglios basales y cingulado anterior, aumentos

de colina (considerada un marcador de la integridad de la membrana celular). Finalmente, también se han descrito cambios regionales en otros metabolitos (p. ej. lactato, ácido  $\gamma$ -aminobutírico [GABA]/glutamato). En conjunto, estos resultados describen un nuevo patrón de anomalías metabólicas, aunque su naturaleza precisa aún es incierta<sup>36</sup>.

### Factores genéticos

Los trastornos bipolares se consideran padecimientos genéticamente complejos con una génesis multifactorial: en la que tanto los factores genéticos (variantes comunes y raras) y los factores ambientales contribuyen en su presentación. Se estima que la heredabilidad de los trastornos bipolares es de hasta 85%, que es una de las tasas más altas dentro del grupo de los trastornos psiquiátricos, aunque se cree que un modelo multifactorial de interacción gen-ambiente se ajusta mejor a este trastorno<sup>37</sup>.

La relación familiar del TBP fue establecida en numerosos estudios cuyos resultados indicaron que entre los miembros de la familia de primer grado de individuos con TBP, el riesgo de TBP era entre 7 y 10 veces superior al encontrado en la población general<sup>37</sup>. Cabe destacar que el riesgo de TDM también se incrementaba aproximadamente el doble. Los estudios familiares y de gemelos también indican una superposición del riesgo de esquizofrenia y del trastorno esquizoafectivo. Estudios recientes utilizan datos del genoma completo para calcular el porcentaje de riesgo de TBP explicado por la frecuente variación genética (hasta del 30%) y proporcionan más información para explicar la superposición genética del TBP con la esquizofrenia, el TDM y otras enfermedades psiquiátricas.

Hasta la fecha, al menos seis áreas del genoma han sido identificadas por su participación en el riesgo de presentar TBP, incluidas una subunidad de los canales de calcio dependientes de voltaje tipo L. Otros estudios de deleciones o duplicaciones cromosómicas más raras aún no han identificado de manera constante áreas de riesgo<sup>1</sup>. Un área de investigación relacionada es el papel de los cambios epigenéticos en el TBP –en particular, modificaciones de la cromatina–. La adversidad temprana puede aumentar el riesgo de TBP, y tanto el estrés



agudo como el crónico pueden ejercer efectos epigenéticos. Curiosamente, algunos psicotrópicos, como la clozapina, parecen influir en la expresión de las enzimas modificadoras de la cromatina<sup>1</sup>.

### Factores de riesgo médico y ambiental

Aunque los trastornos bipolares tienen una alta heredabilidad, los factores ambientales que pueden modificar el inicio y el curso de esta enfermedad también deben tomarse en cuenta. En general, se dispone de poca literatura relacionada con el papel del medio ambiente en el desarrollo y curso del TBP, aunque varios factores ambientales han sido identificados. Por ejemplo, los factores de riesgo perinatales como el parto por cesárea, infección de la influenza en la madre durante la gestación, tabaquismo materno durante el embarazo y la edad paterna avanzada han sido implicados en el aumento del riesgo de trastornos bipolares. Los acontecimientos de la vida, en particular los eventos adversos en la infancia, se han descrito clásicamente como factores de riesgo de los trastornos bipolares y predictores de una evolución más tórpida. El uso indebido de drogas se asocia al mismo desenlace. De hecho, el consumo de cannabis u otras drogas durante la adolescencia podría desencadenar la aparición temprana de trastornos bipolares y mayor tasa de complicaciones<sup>37</sup>. Además, como la mayoría de los pacientes con TBP debutan con un episodio depresivo, reciben tratamiento con antidepresivos sin estabilizadores del estado de ánimo, lo que puede inducir episodios hipomaníacos o maníacos. Por lo tanto, el uso de antidepresivos podría provocar un viraje en el estado de ánimo y así “desenmascarar” el TBP. Otros medicamentos que se han asociado con los cambios de humor en los TBP incluyen; corticosteroides, andrógenos, terapia electroconvulsiva (TEC), isoniazida y cloroquina. Algunas enfermedades médicas relacionadas con el riesgo de presentar TBP son: esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, lupus eritematoso sistémico y patologías endocrinas (como el síndrome de Cushing y la enfermedad de Addison)<sup>9,37</sup>. De hecho, el hipotiroidismo subclínico se ha asociado estrechamente con TBP de ciclado rápido. Además, el cambio de estación, en particular de invierno a primavera y de

verano a otoño, y la exposición a la luz también se han descrito como factores desencadenantes de los trastornos bipolares, y como predictores del curso<sup>37</sup>.

### CURSO Y PRONÓSTICO

A diferencia de otras enfermedades médicas de carácter crónico y recidivante, se dispone de muy poca información para poder establecer un pronóstico del TBP en la infancia y adolescencia. Las pocas características diagnósticas asociadas con el pronóstico diferencial rara vez se reproducen, excepto en algunos casos. Se sabe por ejemplo que un mayor número de episodios recientes, o de días con presencia de enfermedad en el año anterior, parecen predecir una recidiva más precoz<sup>38</sup>. Tampoco es de extrañar que los síntomas residuales de las alteraciones en el estado de ánimo (maníacos o depresivos), después de un episodio agudo, sean predictivos de una recaída más rápida.

La aparición temprana de sintomatología asociada a alteraciones en el estado de ánimo se ha asociado con una peor evolución de la enfermedad, mayor duración de esta y un incremento en el número de recaídas<sup>38</sup>. Además, un estudio realizado por Perlis y colaboradores (2005), indicó que los individuos con un primer episodio depresivo en lugar de maníaco podrían tener un mayor riesgo de presentar una evolución con tendencia a la cronicidad y con predominio de episodios depresivos<sup>1</sup>.

Sin embargo, es importante enfatizar que, con el incremento en el conocimiento de la enfermedad, su etiología y factores asociados tanto a su inicio como al favorecimiento de la cronicidad, cobra mayor relevancia la implantación de mejores medidas para la vigilancia y el diagnóstico adecuado de este trastorno, con la finalidad de mejorar el pronóstico de los pacientes y prevenir el desarrollo de comorbilidades y el grave deterioro asociado a las múltiples recaídas.

### COMPLICACIONES

Los trastornos bipolares se asocian con frecuencia a otros trastornos psiquiátricos (trastornos de ansiedad, trastornos por consumo de sustancias, trastorno por déficit de atención / hiperactividad y trastornos de la personalidad), los cuales aparte de dificultar el diagnóstico y tratamiento también

empeoran el pronóstico<sup>39</sup>. Las comorbilidades con patologías no psiquiátricas son altamente prevalentes en este tipo de pacientes, dentro de las más frecuentes se encuentran; síndrome metabólico, diabetes mellitus, osteoporosis y fibromialgia, así como otras patologías endocrinas y cardiovasculares<sup>37</sup>. Con respecto al síndrome metabólico, los principales factores de riesgo para su desarrollo en pacientes con trastorno bipolar incluyen un estilo de vida poco saludable y el uso de medicamentos antipsicóticos<sup>39</sup>. La presencia de comorbilidades se ha asociado con un incremento en el riesgo de mortalidad prematura en relación con la población general. Además, la presencia de obesidad se asocia con peores resultados en el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar cuando se emplea litio o quetiapina. La aparición tardía de un episodio maniaco se asocia fuertemente con la presencia de alguna comorbilidad médica subyacente<sup>37</sup>.

### Suicidio

Entre los trastornos afectivos, los trastornos bipolares tienen la mayor tasa de suicidios, la cual llega a ser 20 veces mayor comparada con la de la población general. Aproximadamente entre un tercio y la mitad de los pacientes con TBP intentarán suicidarse al menos una vez, y ~15-20% de los intentos de suicidio son letales. Los factores de riesgo para los intentos de suicidio incluyen: edad temprana de inicio de la enfermedad, sexo femenino, predominio de la polaridad depresiva, presencia de comorbilidades, ansiedad, abuso de sustancias y trastornos de la personalidad; los factores de riesgo para el suicidio consumado incluyen: antecedente de familiar de primer grado que haya cometido suicidio y el sexo masculino. El riesgo de suicidio es mayor en pacientes que no reciben tratamiento en comparación con aquellos que tratados con fármacos antiepilépticos indicados como estabilizadores del estado de ánimo<sup>37</sup>.

## TRATAMIENTO

### Principios generales

Los principios generales del manejo en adultos con TBP también se aplican a niños y jóvenes. En los jóvenes, los aspectos de comorbilidad y tolerabilidad

**Tabla 2.** Definiciones de los niveles de evidencia

Nivel	Evidencia
1	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
2	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos
4	Opinión de expertos

Adaptado de: Yatham LN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 Guidelines for the Management of Patients with Bipolar Disorder. *Bipolar Disorders*. 2018;20(2):97-170. doi:10.1111/bdi.12609.

**Tabla 3.** Definiciones para la clasificación en las líneas de tratamiento

Línea	Nivel de evidencia
Primera	Nivel 1 o nivel 2 de evidencia para la eficacia más soporte clínico para seguridad / tolerabilidad y sin riesgo de viraje por cambio de tratamiento
Segunda	Nivel de evidencia 3 o superior para la eficacia más soporte clínico para seguridad / tolerabilidad y bajo riesgo de viraje por cambio de tratamiento
Tercera	Nivel 4 o superior para la eficacia más soporte clínico para seguridad / tolerabilidad
No recomendado	Nivel 1 de evidencia para falta de eficacia, o nivel 2 de evidencia para falta de eficacia más la opinión de un experto

Adaptado de: Yatham LN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 Guidelines for the Management of Patients with Bipolar Disorder. *Bipolar Disorders*. 2018;20(2):97-170. doi:10.1111/bdi.12609.

se acentúan (**tablas 2 y 3**). La presencia de TDAH comórbido es más común en niños y adolescentes que en adultos con TBP. Además, los síntomas del TDAH a menudo no mejoran después de la estabilización del estado de ánimo y pueden requerir un tratamiento simultáneo para el TDAH<sup>27</sup>. Debido al riesgo elevado de aterosclerosis acelerada y enfermedad cardiovascular temprana en esta población, los factores de riesgo cardiovascular también deben evaluarse regularmente y en caso de ser

necesario implementar alguna intervención. Los cambios en el estilo de vida, incluida la atención a la dieta, el abuso de sustancias, el tabaquismo y la actividad física, deben recibir atención y tratamiento acompañados de alguna intervención psicológica o farmacológica<sup>40</sup>. Los niños y adolescentes son más susceptibles que los adultos a los efectos secundarios metabólicos de los medicamentos psiquiátricos, particularmente los antipsicóticos atípicos, los cuales son considerados tratamientos de primera línea. En resumen, estas características distintivas de esta población subrayan la importancia de asegurar que la polifarmacia, como se requiere a menudo, se realice de manera juiciosa e informada, orientada a lograr un equilibrio de factores que incluye la carga de los síntomas del estado de ánimo, el funcionamiento global y la salud física<sup>27</sup>.

### Manejo agudo de la manía

Primera línea. Litio (nivel 1), risperidona (nivel 1), aripiprazol (nivel 2), asenapina (nivel 2), y quetiapina (nivel 2) se recomiendan como opciones de primera línea. La risperidona puede ser preferible al litio para los jóvenes no obesos y los jóvenes con TDAH<sup>27</sup>.

Segunda línea. Debido a las inquietudes de seguridad y tolerabilidad, la olanzapina (nivel 2) y la ziprasidona (nivel 2) deben considerarse opciones de segunda línea. El tratamiento auxiliar con quetiapina (nivel 3) también se recomienda como segunda línea<sup>27</sup>.

Tercera línea. A pesar de las bajas tasas de respuesta en dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA), el conocimiento acumulado debido a su uso durante mucho tiempo en adultos con TBP, asociado con los resultados positivos en estudios abiertos, son motivos para considerar los valproatos como una opción de tercera línea para jóvenes que no responden o toleran los fármacos de primera o segunda línea (nivel 4)<sup>27</sup>.

No recomendados. La oxcarbazepina no fue superior al placebo en un ECA grande (nivel 2 negativo)<sup>27</sup>.

### Manejo agudo de la depresión bipolar

La información de la que disponemos de estudios realizados en población pediátrica es muy limitada

y esto se complica aún más por las tasas extremadamente altas de respuesta al placebo en los ECA. Por lo tanto, estas recomendaciones fueron más influenciadas por la experiencia clínica y las recomendaciones derivadas de los estudios realizados en adultos.

**Primera línea.** Un ECA publicado recientemente encontró que la lurasidona fue superior al placebo (nivel 2) para mejorar los síntomas depresivos en niños y adolescentes con depresión bipolar aguda; sin embargo, hay poca experiencia clínica en esta población. No obstante, dada su eficacia en la experiencia clínica en el manejo de la depresión bipolar en adultos, se recomienda la lurasidona como tratamiento de primera línea<sup>27</sup>.

**Segunda línea.** Aunque el litio y la lamotrigina se recomiendan como agentes de primera línea para la depresión bipolar en adultos, solo hay datos abiertos para litio (nivel 4) y lamotrigina (nivel 4) en niños y jóvenes. A pesar de los datos limitados de los ECA, se dispone, sin embargo, de una experiencia clínica sustancial con estos agentes ya que se usan ampliamente en la práctica clínica. Por esta razón, asociada junto con la solidez de la evidencia en adultos, se recomiendan litio y lamotrigina como agentes de segunda línea, en lugar de agentes de tercera<sup>27</sup>.

**Tercera línea.** Existe un ECA positivo de la combinación de olanzapina-fluoxetina en jóvenes con depresión bipolar (nivel 1); sin embargo, las cuestiones metabólicas asociadas a la olanzapina y la poca experiencia clínica con el uso de la combinación de olanzapina-fluoxetina en los pacientes jóvenes, resultan en que esta opción se ubique como de tercera línea. A pesar de los resultados negativos en muestras pediátricas, la quetiapina (nivel 2 negativo) también se recomienda como opción de tercera línea para esta población debido a la múltiple evidencia existente de estudios realizados en adultos asociados a la experiencia clínica. Otra situación que complica esta recomendación son las cuestiones metodológicas de los estudios realizados en población pediátrica<sup>27</sup>.

A pesar del conocimiento limitado sobre los riesgos precisos de la manía inducida por antidepresivos en jóvenes con TBP, los estudios observacionales de farmacoepidemiología respaldan la conclusión de



La presencia de TDAH comórbido es más común en niños y adolescentes que en adultos con TBP. Sus síntomas a menudo no mejoran después de la estabilización del estado de ánimo y pueden requerir un tratamiento simultáneo. Debido al riesgo elevado de aterosclerosis acelerada y enfermedad cardiovascular temprana, los factores de riesgo también deben evaluarse regularmente.

que los antidepresivos deben usarse con precaución en TBP I Y TBP II, en combinación con fármacos estabilizadores del estado de ánimo (nivel 4)<sup>27</sup>.

No recomendado. Un ECA grande encontró que la oxcarbazepina no fue superior al placebo (nivel 2 negativo) aunque fue efectiva en el grupo de pacientes más jóvenes, pero no en los adolescentes mayores<sup>27</sup>.

### Tratamiento de mantenimiento

Los datos en muestras pediátricas son muy limitados. Por lo tanto, estas recomendaciones se basan en la experiencia clínica y los estudios realizados en adultos en mayor medida que las recomendaciones previas para el manejo de la manía aguda.

Primera línea. Las opciones de tratamiento de mantenimiento preferidas para esta población son aripiprazol (nivel 2), litio (nivel 2) y valproatos (nivel 2). Sin embargo, se debe tener en cuenta que la duración del seguimiento para el estudio con aripiprazol fue solo de 30 semanas, y el tamaño de la muestra en el estudio de mantenimiento de 18 meses de litio versus valproato fue solo de 30 participantes. Es importante señalar que pocos pacientes continuaron teniendo mejoría al cambiar a monoterapia con litio o valproato y la mayoría volvió a responder cuando se restableció la terapia combinada.

Además, otros estudios también han sugerido la eficacia de la terapia combinada (risperidona más litio o valproato) para lograr y mantener la remisión. El uso concomitante de lamotrigina también se puede considerar para los que tienen  $\geq 13$  años (nivel 2)<sup>27</sup>.

Segunda línea. No hay medicamentos que cuenten con evidencia de nivel 3 o superior disponibles para recomendar como opciones de segunda línea para el mantenimiento.

Tercera línea. Aunque ha habido mucha menos experiencia con asenapina que con otros medicamentos discutidos en esta sección, un reciente estudio sugiere una reducción continua en los síntomas maníacos durante 50 semanas (nivel 4). Además, un ECA realizado en adultos confirmó su eficacia para prevenir la recaída de episodios de estado de ánimo. Aunque no se han realizado estudios de mantenimiento para quetiapina, risperidona o ziprasidona en esta población, la experiencia clínica y los estudios abiertos indican que el tratamiento de continuación y mantenimiento con estos medicamentos es otra opción, especialmente para aquellos pacientes que han respondido bien a su administración durante un episodio agudo (nivel 4). Además, existe evidencia de que la quetiapina oral y risperidona inyectable de acción prolongada como monoterapia y la ziprasidona oral como terapia adyuvante son eficaces en la prevención de aparición de episodios de estado de ánimo en adultos con TBP<sup>27</sup>.

### Tratamiento de condiciones comórbidas

TDAH Los estimulantes también se pueden emplear para el TDAH comórbido en jóvenes estables/eutímicos que toman dosis óptimas de medicamentos anti maníacos. El uso combinado de sales de anfetaminas (nivel 3) y metilfenidato (nivel 3) han demostrado ser eficaces para tratar los síntomas de inatención y han sido bien toleradas en general en los ECA completados hasta la fecha, pesar de la información teórica y epidemiológicos sobre los riesgos de inducción de elevación del estado de ánimo. Aunque los ensayos abiertos sugieren beneficios potenciales del uso de atomoxetina (nivel 4), persiste la posibilidad de inducir manía o hipomanía, esto sugiere la necesidad de realizar ECA antes de que se puedan emitir recomendaciones para su uso en la práctica clínica<sup>27</sup>.

Abuso de sustancias. El abuso de sustancias asociado al TBP debe tratarse simultáneamente con los síntomas del estado de ánimo, con el paciente internado en una unidad hospitalaria o en una unidad de tratamiento residencial comunitario según lo

indicado en las guías de práctica clínica. Un estudio pequeño sugiere que el litio puede ser efectivo para reducir el abuso de sustancias en esta población (nivel 3), y la terapia de enfoque familiar también debe considerarse. Los ensayos positivos con el uso de N-acetilcisteína para los trastornos por consumo de cannabis en los adolescentes, fumadores, y depresión bipolar en adultos sugieren que la N-acetilcisteína puede beneficiar a los adolescentes con TBP comórbido y Trastorno por consumo de sustancias; sin embargo, los estudios que examinan esta hipótesis aún no se han completado (nivel 4)<sup>27</sup>.

## CONCLUSIONES

La controversia asociada al diagnóstico de este trastorno en la infancia y adolescencia se ha traducido en numerosas investigaciones, acarreado con esto cambios en la conceptualización y abordaje de esta patología, ahora concebido como un grupo de trastornos que comparten los cambios en el estado de ánimo y otros síntomas cardinales, sin duda queda mucho camino por andar en el diagnóstico y manejo de estas enfermedades, cuyo carácter crónico y progresivo impacta de manera negativa en quienes los padecen, cobrando mayor importancia el diagnóstico correcto y oportuno; ya que como se mencionó a lo largo del texto, los riesgos de no establecer el diagnóstico e instaurar un tratamiento adecuado, se socia a una peor calidad de vida, por otro lado también se requiere de mucha destreza clínica para poder establecer un diagnóstico diferencial con otros trastornos que podrían imitar la sintomatología del trastorno bipolar. Sin duda, un reto diagnóstico que continuará generando controversia y despertando el interés de los investigadores en el afán de ayudar los pacientes y sus familiares. ●

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

## REFERENCIAS

1. Stern TA, Fava M, Wilens TE, Rosenbaum JF. Massachusetts General Hospital comprehensive clinical psychiatry. 2a Ed. Filadelfia: Elsevier. 2015.
2. Youngstrom E, Youngstrom JK, Starr M. Bipolar Diagnoses in Community Mental Health: Achenbach Child Behavior Checklist Profiles and Patterns of Comorbidity. *Biological Psychiatry*. 2005;58(7):569-75.
3. Biederman J, Faraone S, Wozniak J, Mick E, Kwon A, Cayton G, Clark S. Clinical correlates of bipolar disorder in a large, referred sample of children and adolescents. *Journal of Psychiatric Research*. 2005;39(6):611-22.
4. Geller B, Tillman R, Craney JL, Bolhofner K. Four-Year Prospective Outcome and Natural History of Mania in Children With a Prepubertal and Early Adolescent Bipolar Disorder Phenotype. *Archives of General Psychiatry*. 2004;61(5):459-67.
5. Kowatch RA, Youngstrom EA, Danielyan A, Findling RL. Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disorders*. 2005;7(6):483-96.
6. Rich BA, Vinton DT, Roberson-Nay R, Hommer RE, Berghorst LH, McClure EB, et al. Limbic hyperactivation during processing of neutral facial expressions in children with bipolar disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(23):8900-5.
7. Leibenluft E, Rich BA. Pediatric Bipolar Disorder. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2008;4(1):163-87.
8. Goodwin FK, Jamison KR. Evolution of the bipolar-unipolar concept. *Manic-depressive illness*. Oxford: Oxford University Press; 2007.
9. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times. *Journal of Affective Disorders*. 2001;67(1-3):3-19.
10. Salvatore P, Weygandt P. On the Mixed States of Manic-Depressive Insanity: A Translation and Commentary on Its Significance in the Evolution of the Concept of Bipolar Disorder. *Harvard Review of Psychiatry*.
11. Bipolar disorder: The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2006.
12. Sadock BJ, Sadock VA, Kaplan HI, Ruiz P. Sinopsis de psiquiatría: Ciencias de la conducta, psiquiatría clínica. Barcelona: Wolters Kluwer; 2015.
13. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
14. CIE-11 - Estadísticas de morbilidad y mortalidad. (s.f.). Recuperado: 26 octubre, 2019, de <https://icd.who.int/browse11/l-m/es>
15. Cullen B, Ward J, Graham NA, Deary IJ, Pell JP, Smith DJ, Evans JJ. Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 2016;205:165-81.
16. Merikangas KR, Jin R, He J, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Archives of General Psychiatry*. 2011;68(3):241.
17. Nivoli AM, Pacchiarotti I, Rosa AR, Popovic D, Murru A, Valenti M, et al. Gender differences in a cohort study

- of 604 bipolar patients: The role of predominant polarity. *Journal of Affective Disorders*. 2011;133(3):443-9.
18. Gruenberg AM. Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression, Second Edition. By F. K. Goodwin and K. R. Jamison. (Pp. 1288; \$99.00; ISBN 0195135794.) Oxford University Press: New York. 2007. *Psychological Medicine*. 2008;38(01):147-8.
  19. Dagini J, Signorini G, Nielssen O, Bani M, Pastore A, Girolamo GD, Large M. Meta-analysis of the Interval between the Onset and Management of Bipolar Disorder. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2016;62(4):247-58.
  20. Altamura AC, Dellosso B, Mundo E, Dellosso L. Duration of untreated illness in major depressive disorder: A naturalistic study. *International Journal of Clinical Practice*. 2007;61(10):1697-700.
  21. Axelson DA, Birmaher B, Findling RL, Fristad MA, Kowatch RA, Youngstrom EA, et al. Concerns Regarding the Inclusion of Temper Dysregulation Disorder With Dysphoria in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2011;72(09):1257-62.
  22. Kozloff N, Cheung AH, Schaffer A, Cairney J, Dewa CS, Veldhuizen S, et al. Bipolar disorder among adolescents and young adults: Results from an epidemiological sample. *Journal of Affective Disorders*. 2010;125(1-3):350-4.
  23. Khazanov GK, Cui L, Merikangas KR, Angst J. Treatment Patterns of Youth with Bipolar Disorder: Results from the National Comorbidity Survey—Adolescent Supplement (NCS-A). *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2014;43(2):391-400.
  24. Post RM, Leverich GS, Kupka RW, Keck PE, Mcelroy SL, Altshuler LL, et al. Early-Onset Bipolar Disorder and Treatment Delay Are Risk Factors for Poor Outcome in Adulthood. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2010;71(07):864-72.
  25. Goldstein BI, Birmaher B. Prevalence, clinical presentation and differential diagnosis of pediatric bipolar disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2012;49(3) 14.
  26. Miller S, Chang KD, Ketter TA. Bipolar Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Comorbidity in Children and Adolescents: Evidence-Based Approach to Diagnosis and Treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2013;74(06):628-9.
  27. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2018;20(2):97-170.
  28. Fonseka TM, Swampillai B, Timmins V, Scavone A, Mitchell R, Collinger KA, Goldstein BI. Significance of borderline personality-spectrum symptoms among adolescents with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2015;170:39-45.
  29. Uchida M, Serra G, Zayas L, Kenworthy T, Faraone SV, Biederman J. Can unipolar and bipolar pediatric major depression be differentiated from each other? A systematic review of cross-sectional studies examining differences in unipolar and bipolar depression. *Journal of Affective Disorders*. 2015;176:1-7.
  30. Uchida M, Serra G, Zayas L, Kenworthy T, Hughes B, Koster A, et al. Can manic switches be predicted in pediatric major depression? A systematic literature review. *Journal of Affective Disorders*. 2015;172:300-306.
  31. Ratheesh A, Davey C, Hetrick S, et al. (). A systematic review and meta-analysis of prospective transition from major depression to bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 135:273 84.
  32. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Monk K, Kalas C, Obreja M, et al. Psychiatric Disorders in Preschool Offspring of Parents With Bipolar Disorder: The Pittsburgh Bipolar Offspring Study (BIOS). *American Journal of Psychiatry*. 2010;167(3):321-30.
  33. Goldstein BI, Shamseddeen W, Axelson DA, Kalas C, Monk K, Brent DA, et al. Clinical, Demographic, and Familial Correlates of Bipolar Spectrum Disorders Among Offspring of Parents With Bipolar Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2010;49(4):388-96.
  34. Goldsmith M, Singh M, Chang K. Antidepressants and Psychostimulants in Pediatric Populations. *Pediatric Drugs*. 2011;13(4):225-43.
  35. Pavuluri MN, Birmaher B, Naylor MW. Pediatric Bipolar Disorder: A Review of the Past 10 Years. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2005;44(9):846-71.
  36. Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: A review of neuroimaging findings. *Molecular Psychiatry*. 2004;10(1):105-16.
  37. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4:18008.
  38. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, et al. Predictors of Recurrence in Bipolar Disorder: Primary Outcomes From the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(2): 217-24.
  39. Vancampfort D, Correll CU, Galling B, Probst M, Hert MD, Ward PB, et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: A systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry*. 2016;15(2):166-74.
  40. Goldstein BI, Carnethon MR, Matthews KA, McIntyre RS, Miller GE, Raghuvver G, et al. Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder Predispose Youth to Accelerated Atherosclerosis and Early Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2015;132(10):965-86.