



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**PROGRAMA ÚNICO DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
MÉDICAS ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS**

**Evaluación retrospectiva de la frecuencia de los síntomas relacionados a la conducta disruptiva en pacientes con trastorno bipolar de inicio muy temprano, de inicio temprano y de inicio en el adulto.**

**Y PRODUCCIÓN CIENTÍFICA**

**ALUMNO:** LINO PALACIOS CRUZ.

**TUTOR:** DR. GERARDO HEINZE MARTÍN

**COTUTORES:** DR. ROGELIO APIQUIAN GUITART.  
DR. FRANCISCO DE LA PEÑA OLVERA.

**ASESOR METODOLÓGICO:** ING. JOSÉ FRANCISCO CORTÉS SOTRES.

Subdirección de Investigaciones Clínicas/Clinica de la Adolescencia

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

México D.F., a 17 de Septiembre de 2010.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

<b>ÍNDICE.....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>4</b>
<b>MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>4</b>
<b>TRASTORNO BIPOLAR PEDIATRICO.....</b>	<b>4</b>
<b>DEFINICIONES Y ESPECIFICACIONES ACTUALES DEL TBP.....</b>	<b>5</b>
<b>FENOMENOLOGIA PSIQUIATRICA DEL TBP PEDIATRICO.....</b>	<b>6</b>
<b>MANIA DE INICIO MUY TEMPRANA , TEMPRANA Y TARDIA .....</b>	<b>9</b>
<b>IMÁGENES CEREBRALES EN EL TBP PEDIÁTRICO.....</b>	<b>11</b>
<b>ALTERACIONES NEUROPSICOLOGICAS .....</b>	<b>13</b>
<b>EFFECTOS EN LA EDAD DE INICIO .....</b>	<b>15</b>
<b>PERSPECTIVAS Y RETOS EN EL DIAGNÓSTICO.....</b>	<b>17</b>
<b>ASOCIACION ENTRE EL TRASTORNO BIPOLAR Y LOS TRASTORNOS DE LA CONDUCTA DISRUPTIVA</b>	<b>19</b>
<b>COMORBILIDAD CON EL TRASTORNO POR DEFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD.....</b>	<b>20</b>
<b>COMORBILIDAD CON EL TRASTORNO DE LA CONDUCTA.....</b>	<b>23</b>
<b>COMORBILIDAD CON EL TRASTORNO OPOSICIONISTA DESAFIANTE.....</b>	<b>26</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>27</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACION .....</b>	<b>27</b>
<b>JUTIFICACIÓN.....</b>	<b>27</b>
<b>TIPO DE ESTUDIO.....</b>	<b>28</b>
<b>VARIABLES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>28</b>
<b>OBJETIVOS PRINCIPAL Y SECUNDARIOS.....</b>	<b>28</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN .....</b>	<b>29</b>
<b>DEFINICIONES OPERACIONALES.....</b>	<b>30</b>
<b>INSTRUMENTOS DE DIAGNÓSTICO Y MEDICIÓN .....</b>	<b>33</b>

<i>KIDDIE SADS PL.....</i>	<b>33</b>
<i>M.I.N.I INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW.....</i>	<b>34</b>
<i>ESCALA DE EVALUACION DE LOS PROBLEMAS EXTERNALIZADOS PARA ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES (EEPE-AA) .....</i>	<b>40</b>
<i>PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO.....</i>	<b>52</b>
<i>ANALISIS ESTADISTICO .....</i>	<b>54</b>
<i>RESULTADOS.....</i>	<b>55</b>
<i>DISCUSIÓN.....</i>	<b>87</b>
<i>FORTALEZAS DEL ESTUDIO.....</i>	<b>98</b>
<i>LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</i>	<b>99</b>
<i>CONCLUSIONES: ASPECTOS CLINICOS Y DE DIAGNÓSTICO IMPLICADOS EN UNA VISIÓN DEL TRASTORNO BIPOLAR A LO LARGO DE LA VIDA.....</i>	<b>102</b>
<i>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....</i>	<b>104</b>
<i>PRODUCCIÓN CIENTÍFICA.....</i>	<b>117</b>
<i>ANEXOS .....</i>	<b>118</b>
<i>EEPE-AA .....</i>	<b>118</b>

## ***INTRODUCCIÓN.***

La mayoría de los clínicos e investigadores están de acuerdo que el trastorno bipolar como actualmente se diagnostica es fenomenológicamente heterogéneo y probablemente representa varios subtipos distintos (Charney 2000). La incapacidad para definir confiablemente los distintos subtipos del trastorno bipolar ha deteriorado de manera importante la investigación en el área de la fisiopatología y el tratamiento del trastorno. Angst y Sellaro (2000), indican que aunque en general, el trastorno bipolar se caracteriza por un pobre pronóstico, los índices de alta recurrencia, los síntomas de cronicidad, e incluso la muerte prematura, existe una variabilidad considerable en los resultados. Por ejemplo, su resumen de la evidencia es que la duración de los ciclos disminuye a partir del primer episodio a los siguientes episodios, aunque después de esto el curso es más irregular. Concluyen, a partir de estos datos, que el modelo del Kindling (Post y cols, 1986) no se apoya.

## **MARCO TEÓRICO**

### ***TRASTORNO BIPOLAR PEDIÁTRICO (TBP)***

Dentro de los trastornos afectivos, la distinción entre trastorno unipolar (TU) y bipolar (TB) es seguramente la mejor documentada y mejor establecida, pero el trastorno bipolar en la infancia es difícil de diagnosticar dados los escasos síntomas que encontramos en la práctica clínica diaria para confirmar el diagnóstico; por otro lado, está la confusión que se crea con otros trastornos psiquiátricos más frecuentes en estas edades y su comorbilidad. Así que no es de extrañarse que la enfermedad bipolar no haya sido incluida dentro de los trastornos de inicio en la infancia, la niñez o la adolescencia, en las clasificaciones nosológicas actuales, como la CIE-10 (World Health Organization, 1992) y el DSM-IV-TR (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 2000).

El DSM-IV-TR (2000), incluye en genérico al trastorno depresivo mayor y sólo hace una breve referencia a niños y adolescentes en el acápite de trastorno ciclotímico, anotando que la duración de numerosos períodos hipomaniacos y períodos depresivos debe ser al menos de un año y no de dos, como en el adulto.

Un número creciente de publicaciones en los últimos 20 años, dan evidencia que el TB en niños y adolescentes es más frecuente de lo que se pensaba (Akiskal y cols., 1985; Craney y Geller, 2003; Dilsaver y Akiskal, 2004; Birmaher y cols, 2006). Asimismo, se ha afinado mejor su diagnóstico, aunque muchas veces constituye un reto clínico, especialmente en los niños más pequeños. Lo cierto

es que existen niños y adolescentes bipolares y deben reconocerse en la práctica clínica. De la misma forma, es importante tener en mente dos aspectos: 1) los trastornos psiquiátricos que comienzan en la niñez son un tanto diferentes de aquellos que empiezan a manifestarse en la edad adulta. 2) los criterios diagnósticos actuales son insuficientes para un adecuado diagnóstico del TBP.

## ***DEFINICIONES Y ESPECIFICACIONES ACTUALES DEL TBP***

El diagnóstico del TB en el niño y el adolescente se realiza en la actualidad en función de los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR (2000) utilizados para el adulto, aunque tiene una serie de peculiaridades clínicas que lo caracterizan. A continuación mencionaremos las definiciones sobre el trastorno bipolar y sus especificaciones actuales descritas en la literatura relacionada al TBP.

**TB tipo I:** El TB tipo I, debe incluir manifestaciones clínicas de uno o más episodios maníacos, hipomaniacos o mixtos, junto con uno o más episodios depresivos mayores. El episodio maníaco se define como el período de estado de ánimo anormalmente y persistentemente elevado, expansivo o irritable de al menos 4 días de duración para un episodio de hipomanía y 7 días para un episodio maníaco. En su forma más extrema, la manía está caracterizada por actividad frenética, características psicóticas floridas, delirios de grandiosidad, humor expansivo, taquipsiquia, falta de perspicacia y juicio empobrecido.

El episodio hipomaníaco se define como una forma leve del episodio maníaco con una duración de al menos 4 días seguidos. Su comienzo suele ser de forma brusca: en unos días se intensifican los síntomas y termina también de manera brusca.

El episodio mixto requiere la presencia de síntomas propios de los episodios depresivos mayores y de los episodios maníacos que se alternan rápidamente y que aparecen de forma conjunta; puede durar desde semanas a meses.

**TB tipo II:** Requiere períodos de depresión e hipomanía importantes (episodios que duran por lo menos 4 días) sin el antecedente de haber presentado algún episodio mixto o de manía.

**El TB no especificado:** La categoría de TB no especificado incluye los trastornos con características bipolares que no cumplen los criterios para ningún trastorno bipolar específico. Este categoría diagnóstica también se ha recomendado para describir un número importante de niños y adolescentes con diagnóstico de TB que no tiene la presentación clásica del adulto (NIMH, 2001). En

años recientes las definiciones utilizadas en la literatura sobre el TB en niños y adolescentes han ido cambiando dada la presentación clínica diferente descrita en estudios actuales, misma que es diferente a la descrita en el DSM-IV-TR y que a continuación describiremos.

**Ciclos rápidos:** La característica principal de un trastorno bipolar con ciclos rápidos es la aparición de cuatro o más episodios afectivos durante los 12 meses previos. Estos episodios pueden presentarse en cualquier combinación y orden, además, tienen que cumplir los criterios de síntomas y duración para un episodio depresivo mayor, maníaco, mixto o hipomaníaco y pueden estar delimitados por un período de remisión total o por un cambio a un episodio de polaridad opuesta. Cabe mencionar que esta definición es diferente a la utilizada en algunos estudios realizados en niños y adolescentes, donde la ciclación rápida se refiere a cambios del estado de ánimo dentro de un episodio (Geller y cols., 2004).

**Ciclos ultrarrápidos:** Se refiere a episodios de manía frecuentes, que duran horas a días, pero menores a 4 días. Existe otra definición descrita por Geller y cols., (2000) donde se requiere de 5 a 364 ciclos por año.

**Ciclos ultradianos:** Se refiere a la presencia de ciclos breves, recurrentes que ocurren diariamente (minutos a las horas). Geller y cols. (2000) definen esta característica clínica por la presencia de más de 365 ciclos por año.

La aplicación de los criterios diagnósticos desarrollados para diagnosticar TB en el adulto, disminuye la probabilidad de diagnosticar TB en niños y adolescentes, sobre todo en preescolares (Faedda y cols., 2004).

## ***FENOMENOLOGÍA PSIQUIÁTRICA DEL TBP PEDIÁTRICO***

Estudios recientes, demuestran que en contraste con la presentación del TB en el adulto, en niños y adolescentes se presentan cambios diarios de humor caracterizados por episodios frecuentes, cortos, intensos asociados a una conducta agresiva, hostil, irritabilidad crónica y grandiosidad, en lugar de manía eufórica clásica (Geller y cols., 2002; Geller y cols., 2004; Gorwood, 2004; Wozniak, 2005; Kowatch y DelBello, 2006).

Findling y cols., (2001) encontraron que el TB en niños y adolescentes se presenta de manera cíclica, con índices importantes de ciclado rápido y bajas tasas de recuperación interepisódica. En otro estudio se identificó que niños con TB presentan episodios mixtos, sobre todo irritabilidad y

explosividad además de un curso crónico con comorbilidad importante (depresión, TDAH, psicosis y ansiedad), mayores índices de hospitalización y un serio deterioro en el funcionamiento psicosocial (Biederman y cols., 2004).

Los niños con TB pueden ser percibidos como irritables, incluso en periodos de eutimia pudiendo ser diagnosticados con el trastorno negativista desafiante (Findling y cols., 2001). Diferentes estudios identificaron que la manifestación inicial del TB de inicio temprano es de manera típica un episodio depresivo (Akiskal HS, 1995; Findling y cols., 2001). En estos estudios los autores demostraron que sobre el curso de un período de cuatro años, de manera aproximada la mitad de los niños con TB tuvieron síntomas depresivos importantes antes del primer episodio de hipomanía o manía (Geller y cols., 1994). Wozniak y cols., (2004) encontraron que a diferencia de los niños con depresión unipolar, los niños con la depresión bipolar tenían síntomas que satisfacían mejor los criterios para depresión como “tristeza” e “irritabilidad” así como, sintomatología severa consistente en suicidalidad, anhedonia y desesperanza. Asimismo, tenían mayor probabilidad de padecer trastornos de conducta severos, agorafobia, trastorno obsesivo compulsivo y abuso de alcohol como también índice bajos en su funcionalidad y mayores tasas de hospitalización. Estos resultados sugieren que la depresión bipolar es distinta a la depresión unipolar en característica, severidad sintomática y comorbilidad. Esta descripción podría ayudar a identificar niños y adolescentes con TB; sin embargo, a pesar la investigación creciente sobre el TBP, existe una falta de datos con respecto a su fenomenología sobre todo antes de los 7 años de edad.

Estudios recientes han demostrado que los episodios formales de manía en niños menores a los 7 años de edad a menudo no están presentes y el patrón cíclico de manía de estos pacientes se puede describir como un ciclo ultrarrápido o ultradiano (Geller y cols., 2000). Un comportamiento extraño y extravagante, tal como hipersexualidad es más evidente en adolescentes (Finding y cols., 2001; Geller y cols., 2000; Geller y cols., 2002). Otro autor refirió que la irritabilidad y labilidad emocional ocurren de manera frecuente en niños menores a 9 años de edad y que la euforia y las ideas delirantes de persecución, grandeza ocurren con mayor frecuencia en niños mayores (Carlson, 1990). La disminución en la necesidad de dormir es considerada por algunos investigadores como no esencial en el diagnóstico de TBP (Leibenluft y cols., 2003). Los niños y adolescentes puede tener síntomas psicóticos durante un episodio de manía, los más comúnmente descritos en niños son alucinaciones visuales y auditivas como también ideas delirantes de persecución, grandeza (Faedda y cosl., 1995; Wozniak, 2003). Geller y cols., (2000) encontraron que el 23% de niños y adolescentes en manía presentaron alucinaciones auditivas de comando o de naturaleza religiosa y el 34.6%

presentaron ideas delirantes sobre todo de grandiosidad, persecución y referencia o daño. La presencia de síntomas psicóticos en un adulto con TB indica un peor pronóstico y mayores dificultades para el tratamiento; sin embargo, no se ha determinado con precisión si esto también ocurre en niños y adolescentes (Findling y cols., 2001; Geller y cols., 2000).

Geller y cols., (2000, 2002, 2004) publicaron una serie de informes donde revisaron el TBP. Este grupo caracterizó un fenotipo prepuberal y de adolescencia temprana del TB (FPA-TB). Utilizando criterios definidos por los investigadores que requieren la presencia de elevación del estado de ánimo y grandiosidad, ciclación rápida que puede ser tan corto como de 4 horas por lo menos un ciclo diario por 2 semanas. De este grupo de estudio (FPA-TB), el 10% tuvieron un ciclo ultrarrápido y el 77% un ciclo ultradiano (Geller y cols., 2000). En promedio, tuvieron ciclos de 3.7 +/- 2.1 por día (Geller y cols., 2002). La edad media en el inicio fue de 7.3 +/- 3.5 años, con una duración del episodio de 3.6 +/- 2.5 años. El fenotipo de FPA-TB parece ser confiable; sin embargo, este estudio no resolvió la pregunta si estos niños desarrollarán un TB clásico o continuarán presentando síntomas atípicos y/o desarrollarán otros trastornos psiquiátricos. Si bien, diferentes estudios recientes describieron las características y la fenomenología clínica del TBP, la mayoría de éstos se centran en una categoría etárea de 7 a 17 años (Biederman y cols., 2004b; Axelson y cols., 2006; Dilsaver y Akiskal, 2004; Findling y cols., 2001; Geller y cols., 2004). En un estudio reciente realizado de manera retrospectiva en 26 niños entre 3 a 7 años de edad tratados de manera ambulatoria en una clínica especializada se encontró que la mayoría de pacientes referidos tenían el diagnóstico de TDAH y posterior a la evaluación por psiquiatras el 61.5% tuvieron el diagnóstico de TB no especificado, seguido por TB tipo I (26.9%) y el 23.1% trastorno afectivo no especificado. El 38% de los pacientes tenían uno o más diagnósticos de manera comórbida. Los síntomas más representativos fueron la irritabilidad (84.6%) y la agresividad (88.5%). Los autores concluyeron que el curso del TBP con inicio en etapas preescolares presenta mayores tasas de recurrencias y recaídas, sugiriendo una mayor investigación de esta temática (Danielyan y cols., 2007).

En el año 2001, el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos de América (NIMH, 2001), organizó una mesa redonda con investigadores reconocidos donde debatió las diferentes controversias sobre el TBP. Se consensó y llegó al acuerdo de la existencia de un fenotipo “estrecho” y “amplio”. El primero, se caracteriza por periodos recurrentes de episodios depresivos mayores, manía e hipomanía que cumplen criterios clásicos para TB tipo I ó II del DSM-IV. La mayoría de estos pacientes experimentan múltiples episodios con ciclos rápidos y su sintomatología se ve matizada por la etapa de desarrollo en la que se encuentre el individuo. Una proporción importante de pacientes no

cumplen criterios estrictos de acuerdo al DSM-IV, en especial el criterio de tiempo (4-7 días) para manía o hipomanía de manera respectiva y suelen clasificarse como trastorno bipolar no especificado. En contraste con el fenotipo estrecho, el amplio constituye la mayoría de las referencias recibidas y el cuadro clínico se manifiesta por una irritabilidad importante, labilidad afectiva, explosiones temperamentales, síntomas de depresión, ansiedad, hiperactividad, pobre concentración e impulsividad con o sin periodicidad.

Leibenluft y cols., (2003), sugirieron la designación de tres fenotipos clínicos (FPA-TB). El primer fenotipo “estrecho” consiste en casos donde cumplen todos los criterios de DSM-IV-TR para la diagnosis de TB, presentando como requisito elevación del estado de ánimo, euforia o grandiosidad. Este perfil clínico corresponde al TB tipo I o al tipo II. El segundo fenotipo “intermedio” consiste en dos sub-fenotipos, el primero describe a pacientes que presentan síntomas de euforia, elevación del ánimo o de grandiosidad, así como periodos de hipomanía o manía con una duración de 1 a 3 días. El otro fenotipo intermedio describe a pacientes que no presentan euforia o grandiosidad, pero sí irritabilidad importante asociado a hipomanía o manía. Estos fenotipos intermedios de manera frecuente se diagnostican como no especificados. El tercer fenotipo es el “amplio” incluye a niños que de manera constante cursan con mal humor presentando explosiones e hiperreactividad en respuesta a estímulos emocionales negativos. Estos niños muestran mayor hiperactividad motora, distracción, insomnio, taquipsiquia y verborrea, así como presencia de crisis incontrolables de enojo, tres o más por semana durante cuatro semanas. Asimismo, estos niños tienen problemas crónicos en su interacción (padres, hermanos y pares) situación que obstaculiza su funcionamiento psicosocial. Estos hallazgos son compatibles con estudios sobre emoción expresada que favorecen recaídas en pacientes esquizofrénicos y bipolares (Geller y cols., 2002).

A pesar del avance en la investigación del TBP, son necesarios estudios adicionales para tener mayor evidencia sobre la fenomenología, criterios diagnósticos, curso natural, comorbilidad y tratamiento del TBP sobre todo en edades preescolares y escolares.

### ***MANÍA DE INICIO MUY TEMPRANA, TEMPRANA Y TARDÍA.***

Aunque como se mencionó anteriormente continua la controversia sobre la edad de inicio del trastorno bipolar, cada vez es más frecuente la aceptación de un inicio del padecimiento a edades más tempranas. Lo que actualmente se acepta es que la manía de inicio en la adolescencia (MIA) tiene una presentación clínica diferente a la manía de inicio en la edad adulta (MIEA) (McGlashan 1988), con

más síntomas psicóticos que incluyen los síntomas de primer rango (Rosen y cols 1983). Los pacientes con MIA probablemente son mucho más diagnosticados como esquizofrénicos (Rosen y cols 1983; Ballenger y cols 1982) o esquizoafectivos (Rosenthal y cols, 1980) que los pacientes maníacos de inicio en la adultez. Existen dos estudios que evalúan el funcionamiento pronóstico en dos cohortes de TBP de inicio en la adolescencia y en la edad adulta. En el primero de ellos fue un estudio comparativo de seguimiento a tres años entre ambos grupos ( promedio de edad de la cohorte de inicio en la adolescencia = 16 años y promedio de edad de la cohorte de inicio en la edad adulta = 51 años) ( Carlson y cols 1977), en el que no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

En el otro estudio (McGlashan, 1988), en el que se evaluó las posibles diferencias en el curso clínico a largo plazo y el pronóstico funcional entre pacientes con manía de inicio en la adolescencia y de la adultez; se encontró que los pacientes con manía de inicio en la adolescencia en un tratamiento a largo plazo, con facilidad presentó más síntomas psicóticos y mayor cronicidad que los pacientes maníacos de inicio en la edad adulta. Sin embargo, el pronóstico a largo plazo ( 15 años) de los 35 pacientes de inicio en la adolescencia fue comparable o incluso mejor que aquel de los pacientes con manía de inicio en la adultez.

Aunque el deterioro premórbido en el desarrollo ha estado bien documentado en la esquizofrenia de inicio temprano (Jones y cols, 1994; McKenna y cols. 1994). Existe evidencia de un estudio de cohorte histórico amplio, que sugiere que las alteraciones afectivas en la juveniles se encuentran asociadas con retrasos en el neurodesarrollo (van Os y cols, 1997). Dos estudios más recientes han identificados un exceso significativo de síntomas afectivos entre niños con anormalidades en el neurodesarrollo (Hellgren y cols, 1994; Goodman y Graham, 1996). Además, Crow y colaboradores han reportado que anormalidades motoras premórbidas, inquietud, y hostilidad en la infancia son más comunes en los sujetos quienes experimentaron psicosis afectiva que en los controles sanos provenientes de la misma cohorte (Crow y cols, 1995). En un estudio reciente de casos y controles, se examinó la asociación potencial de los trastornos afectivos de inicio temprano con anormalidades del desarrollo (Sigurdsson y cols, 1999). De manera retrospectiva se identificaron 38 adolescentes –casos (15 mujeres, 23 hombres, promedio de edad 14.4 años, rango : 11-18 años), quienes reunieron los criterios diagnósticos del CIE-10 para un episodio maniaco, trastorno afectivo bipolar, o depresión psicótica y 41 controles ( 25 mujeres, 15 hombres, promedio de edad: 14.2 años, rango: 11-18) con depresión pero sin características psicóticas. En cuanto a los resultados, los casos tuvieron significativamente más probabilidad a haber experimentado un desarrollo retardado en el lenguaje, en área motora o social (OR 5.5, 95% CI = 1.4-21.6, P =0.01), en particular aquellos quienes

desarrollaron síntomas psicóticos (OR 7.2, 95% CI = 1.8 –28.6, P= 0.003). Los autores concluyen que comparados con la depresión unipolar de inicio temprano, los antecedentes del neurodesarrollo se encuentran sobrerrepresentados en el trastorno bipolar de inicio temprano. Esto lleva a los autores a determinar algunas implicaciones clínicas, a).- el trastorno bipolar de inicio temprano se encuentra asociado con antecedentes del neurodesarrollo en la forma de desarrollo retardado del lenguaje, el área social y motora, b) Los adolescentes con TBP de inicio temprano quienes han experimentado antecedentes de un desarrollo anómalo tienen un riesgo más alto de desarrollar síntomas psicóticos y c) los sujetos con un trastorno del humor de inicio temprano severo tienen, en promedio, un CI más bajo que aquellos con formas más leves o moderadas de alguna de las enfermedades afectivas juveniles.

### ***IMÁGENES CEREBRALES EN EL TBP PEDIÁTRICO***

En la actualidad aún existen pocos estudios de neuroimagen estructural que comparen niños y adolescentes con y sin TB. Los estudios de neuroimagen del TB de inicio temprano, son importantes para establecer una comprensión más completa de la fisiopatología subyacente de la enfermedad; no obstante, describiremos los hallazgos más importantes en esta área.

Utilizando la resonancia magnética nuclear (RMN) se observan disminuciones del volumen del lóbulo frontal en niños con trastornos depresivos (Steingard y cols., 1996), y pérdida de la asimetría normal del lóbulo frontal en niños y adolescentes con TB (Botteron y cols., 1992; Botteron y cols., 1995). De la misma forma, se han realizado estudios que apuntan hacia la participación de estructuras temporolímbicas en el TB en niños y adolescentes (Norris y cols., 1997; Friedman y cols., 1999). En otro estudio, los autores describen diferencias en los volúmenes del lóbulo prefrontal, el tálamo, el hipocampo, la amígdala y los núcleos pálido y estriado en pacientes con TB en comparación a los controles. La diferencia más significativa se debió al incremento del volumen de la amígdala en los sujetos con TB (Strakowski y cols., 1999). De manera reciente, Chang y cols., (2005) utilizando RMN de alta resolución (3 teslas), estudiaron a veinte niños y adolescentes con TB tipo I; la muestra estaba conformada por 16 hombres y 4 mujeres (con una media de 4.6 años), la mayoría se encontraba en eutímica y recibían medicamentos. Los autores concluyeron que los niños y adolescentes con TB tuvieron diferencias en el volumen de la amígdala cerebral (más pequeño) y que de manera probable la exposición crónica al litio y/o al valproato de magnesio, puede explicar el incremento del volumen amigdalár en adultos con TB. Asimismo, se ha reportado volúmenes hipocámpales más pequeños y una análisis adicional, en este estudio, reveló que predominaban en el género femenino. Estos

resultados apoyan la hipótesis que el sistema límbico, de manera particular el hipocampo, puede estar implicado en la fisiopatología de este trastorno psiquiátrico, no obstante, es necesario confirmar estos resultados y determinar si son únicos al TB pediátrico.

Los hallazgos de estudios funcionales van en la misma línea que los detectados con las técnicas estructurales. En investigaciones donde se utilizó espectroscopia por RMN (ERM) muestran alteraciones en el cociente colina/creatinina a nivel frontal en pacientes adolescentes con depresión (Peterson, 1995). Asimismo, con esta técnica funcional, se detectó un incremento del cociente mioinositol/creatinina, indicador de muerte neuronal en el cíngulo anterior durante la fase de manía en sujetos con TB (Davanzo y cols., 2001). Castillo y cols. (2000) estudiaron a 10 niños bipolares y 10 niños control no bipolares entre 6 a 12 años de edad. En los primeros se identificó un incremento de la proporción de glutamato/glutamina en el lóbulo frontal y los ganglios basales, además un incremento de lípidos en lóbulos frontales. Otro estudio más reciente mostró niveles de N-acetilaspártate (NAA, marcador de integridad neuronal) reducidos en corteza prefrontal dorsolateral en adolescentes con TB similar a lo descrito en población adulta (Sassi y cols., 2005). Tales cambios pueden reflejar un pobre desarrollo de arborización dendrítica y conexiones sinápticas; no obstante, es necesario una mayor investigación en esta área para diferencias entre procesos anormales del desarrollo neuronal versus procesos degenerativos. Asimismo, la resonancia magnética funcional permite examinar patrones de activación cerebral mientras que los pacientes realizan tareas cognitivas. Estas tareas se seleccionan para evaluar las áreas hipotéticas de disfunción en el TB. La activación en el sistema frontoestriatal correlacionó positivamente con el incremento de edad entre controles sanos pero no en adolescentes con TB. No obstante, se encontró una mayor activación en el tálamo izquierdo y el putamen en el TB (Blumberg y cols., 2003). Estos resultados sugieren cortical así como la disfunción subcortical. Chan y cols., (2004) evidenciaron que niños y adolescentes con antecedentes de TB familiar mostraron un mayor volumen de: corteza prefrontal dorsolateral izquierda (DLPFCI), cíngulo anterior bilateral, tálamo izquierdo y la circunvolución frontal inferior derecha durante la tarea de memoria de trabajo visoespacial, mientras que los controles mostraron una mayor activación en el vermis cerebelar.

En estudios con tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) y la tomografía computarizada por emisión de fotón único cerebral de perfusión (SPECT, por sus siglas en inglés), se han detectado patrones anormales del metabolismo de la glucosa en pacientes con depresión unipolar y bipolar. Las estructuras que aparecen más alteradas con estas técnicas son el lóbulo frontal, el sistema límbico y estructuras subcorticales (Soares y Mann, 1997).

Las investigaciones centradas en el estudio del TB tienden a coincidir en que, durante la fase de manía, existe una hiperperfusión de la corteza temporal basal derecha, mientras que en la fase depresiva se produce una hipoperfusión de esta región cerebral junto con una hipoperfusión de la corteza prefrontal dorsolateral (Soares y Mann, 1997); asimismo, se ha descrito hipoperfusión frontal en pacientes esquizofrénicos y maníacos, sin embargo, las alteraciones halladas de estas psicosis aguda no son específicas, por lo tanto es necesario considerarlas como dimensiones psicopatológicas (O'Connerl y cols., 1995). Para una descripción más puntual de las alteraciones estructurales cerebrales en este grupo de pacientes sería necesario controlar tanto la edad de desarrollo como la comorbilidad.

Al revisar la literatura encontramos solo un estudio realizado con tensores de difusión en población pediátrica. Los estudios previos de imagen con esta técnica sugieren que el TB se caracteriza por cambios sutiles en la sustancia blanca. Sin embargo, la población estudiada padecía el TB de manera crónica limitando la interpretación de sus resultados. En este estudio los autores estudiaron a 11 adolescentes (6 mujeres y 5 hombres) que experimentaron su primer episodio mixto o maniaco y 17 adolescentes sanos como controles (10 mujeres y 7 hombres). Los autores concluyeron que estos resultados sugieren que el TB de inicio temprano presenta anomalías en la sustancia blanca en región prefrontal y que pueda deberse a desorganización axonal. Estos resultados sugieren que esta alteración pueda representar un marcador temprano del TB.

## ***ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS EN EL TB PEDIÁTRICO***

Los niños y los adolescentes con TB a menudo presentan déficits cognoscitivos significativos que pueden afectar su rendimiento académico. Dickstein y cols., (2004), realizaron un estudio donde aplicaron la batería neuropsicológica automatizada conocida como prueba Neuropsicológica de Cambridge a una muestra de 21 niños y adolescentes con TB la cual fue comparada con controles pareados por género y edad. Los autores encontraron alteraciones en el grupo con TB quienes presentaron dificultad para cambiar el punto de atención y alteración en la memoria visoespacial en comparación con el grupo control. Este estudio tiene sus limitaciones por ser naturalístico, lo que hace difícil su generalización.

Los niños con TB malinterpretan diferentes gestos emocionales como: caras tristes, felices, y temerosas de sus pares, pero esto no sucede en relación a los gestos emocionales de los adultos cuando se comparó con grupos de pacientes con trastornos de ansiedad y el grupo control sano. Estos

resultados sugieren una sobre percepción del enojo en niños con TB en relación a sus pares lo que podría relacionarse con dificultades sociales (Pavuluri y cols., 2005). En este sentido y de manera reciente Pavuluri y cols., (2007) con la finalidad de identificar la fisiopatología en los circuitos cerebrales que procesan y regular el afecto en relación a la expresión facial de las emociones en el TB pediátrico, compararon a 10 pacientes con TB en eutimia y sin medicamentos pareados para edad, género, raza, estatus socioeconómico y coeficiente intelectual con 10 controles sanos. Mismos que fueron evaluados con resonancia magnética funcional. Se presentaron en bloques de 30 segundos facies con enojo, felicidad y facies neutrales con periodos de descanso de 20 segundos. En los pacientes con TB en respuesta a facies de enojo y felicidad en relación a las facies neutrales, se observó una reducción en la activación de la corteza prefrontal derecha ventrolateral rostral junto a un incremento en la actividad en el cíngulo anterior pregenual derecho, amígdala y corteza paralímbica. Asimismo, mostraron una reducción en la activación en áreas visuales (corteza occipital) junto a una importante activación en áreas de percepción visual de alto-orden incluyendo al surco temporal superior y la circunvolución fusiforme esto último en relación a expresiones de enojo y la corteza parietal posterior asociado a expresiones de felicidad. Estos resultados documentan una alteración en el circuito neuronal relacionado con el afecto y podrían contribuir a la desregulación emocional y las dificultades cognoscitivas sociales en el TB pediátrico.

Kyte y cols. (2006) reportaron ciertos déficits neuropsicológicos que se han asociado a alteraciones propias del sector ventral y dorso lateral de la corteza prefrontal. Otros estudios han examinado la función neurocognitiva que incluyen disminución en la atención, alteraciones en la memoria visuoespacial, velocidad de procesamiento, control de interferencia, memoria verbal y resolución de problemas abstractos o evidentes alteraciones en las funciones ejecutivas como el realizado por Meyer y cols., (2004) donde de manera longitudinal evaluaron y compararon pacientes con TB y TU encontrando un bajo CI y alteración en las funciones ejecutivas en el grupo de pacientes con TB comparado con TU. El coeficiente intelectual (CI) de desempeño evaluado con el Test de Inteligencia para Niños de Weschler, aplicada en adolescentes menores de 16 años (WISC) fue reportado como menor en la población con TBP que en la del Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), Trastorno Disocial (TD) y Trastorno Negativista Desafiante (TND), y fue similar a lo descrito en el espectro de Trastornos esquizofrénicos (McCarthy y cols., 2004).

Ninguno de los estudios examinó la función neurocognitiva con y sin medicación con los mismos instrumentos en grupos de pacientes eutímicos y con enfermedad aguda; en este sentido Pavuluri y cols., (2006) realizaron una evaluación sistemática de individuos con un TB pediátrico. La muestra estuvo conformada por tres grupos de 28 individuos cada uno (con tratamiento, sin

tratamiento y controles sanos) pareados por edad, sexo, raza y estatus socioeconómico parental, inteligencia y capacidad de lectura. Se aplicó una batería neurocognitiva automatizada y pruebas neuropsicológicas estandarizadas para determinar: atención, función ejecutiva, memoria de trabajo, verbal y visual, percepción visuospacial, y habilidades motoras. Los sujetos con TB sin importar la medicación y el estado de la enfermedad, mostraron debilidades en: atención, funciones ejecutivas, memoria de trabajo y del aprendizaje verbal en comparación con el grupo control. Asimismo, los paciente con TB con comorbilidad con el trastorno por déficit de atención e hiperactividad presentaron un pero desempeño en las tareas que determinaban la atención y las funciones ejecutivas. Los autores concluyeron que la ausencia de diferencias en los déficit del perfil neurocognitivo entre el grupo de pacientes sin tratamiento con enfermedad aguda, y los pacientes medicados en eutímica sugieren que estas alteraciones son probables rasgos característicos del TB pediátrico. Los déficits cognoscitivos encontrados en individuos con TB pediátrico sugieren la implicación significativa de los sistemas del lóbulo frontal relacionados con la memoria de trabajo y de los sistemas del lóbulo temporal mesial relacionados con la memoria verbal, sin importar la comorbilidad con el TDAH.

El común denominador de la mayoría de autores resaltan las limitaciones metodológicas que se resumen en los siguientes puntos: el reducido tamaño de los grupos, la dificultad para comparar grupos debido a variables esenciales, diferencias en el CI de los sujetos estudiados, inclusión de sujetos en diferentes estados clínicos del espectro bipolar (por ejemplo manía, hipomanía, eutimia o depresión), dificultad para cuantificar los posibles efectos de medicación múltiple y falla al corregir comparaciones múltiples en análisis estadísticos. Por lo descrito, es evidente la necesidad de continuar investigando en esta área con la finalidad de esclarecer aún más la fisiopatología del TB pediátrico y su relación con las funciones mentales superiores.

### ***EFFECTOS EN LA EDAD DE INICIO***

El TBP se ha convertido en un área de interés clínico y de intensa investigación además de ser foco de controversia importante con respecto a su diagnóstico (Harrington y Myatt, 2003) y cada vez es más evidente que el TBP es un problema de salud pública.

El inicio del TB en la niñez o adolescencia se puede asociar a un curso más severo comparado con el inicio en la edad adulta, asimismo, en términos de cronicidad y comorbilidad (Perlis y cols., 2004). En otro estudio se evaluó a 320 sujetos con diagnóstico de TBI o TBII quienes habían sido reclutados para un protocolo de investigación genética; la muestra se dividió en dos grupos, sujetos menores a los 18 años de edad (inicio temprano) y mayores de 18 años de edad. En este estudio los

autores encontraron resultados estadísticamente significativos en relación a la presencia de trastornos de ansiedad, ciclos rápidos, mayores tasas de ideación e intentos suicidas, mayor comorbilidad en el eje I así como mayores tasas de abuso de sustancias en sujetos con una edad de inicio temprano (Carter y cols., 2003). Estos resultados sugieren que una edad de inicio temprano predice un curso más complejo y severo del TB.

Los niños más pequeños con síntomas maníacos nunca presentan un buen rendimiento general, sufren alteraciones psicopatológicas que pueden observarse en cualquier trastorno (ansiedad, trastornos externalizados, neuropsiquiátricos, cognitivos y del desarrollo) y muestran síntomas afectivos que se solapan con otros trastornos, lo que dificulta la definición de los episodios. Aunque esta forma de “manía” y TB es clínicamente muy diferente de la depresión bipolar clásica de inicio en la edad adulta, puede relacionarse con la manía crónica “mixta” complicada por abuso de sustancias y con comportamiento antisocial en adultos (Biederman y cols., 2000). En otro estudio desarrollado en la comunidad basado en una muestra de 303 pre-escolares (3 a 6 años de edad) los autores encontraron que los niños con un TB presentaron mayor deterioro, además de mayor comorbilidad para el TDAH con una tasa de 81% (Luby and Belden, 2006). Estos resultados sugirieron que este grupo etéreo puede manifestar síntomas compatibles con los criterios del DSM-IV para el TB cuando se emplean descripciones ajustadas para esta edad.

Biederman y colegas (2004), compararon la prevalencia, correlatos clínicos y modelos de comorbilidad entre niños con un TB identificados a inicios de los años noventas (1era cohorte n = 43) mismos que fueron evaluados durante 7 años (2da cohorte = 129). Los sujetos en ambas cohortes tuvieron una edad menor e igual a los 12 años quienes fueron referidos a un servicio de psiquiatría infantil además de ser evaluados de manera similar DSM-III-R. Para realizar la comparación evaluaron a niños con un trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) sin un TB referidos a la misma clínica durante el mismo periodo. Análogo a los resultados de la 1era cohorte, los de la 2da demostraron: 1) que la manía fue identificada en el 17% de los sujetos. 2) el cuadro clínico era mixto y predominaba la irritabilidad, además de tener un curso crónico. 3) los sujetos cumplían criterios para depresión, TDAH, psicosis y trastornos de ansiedad y 4) los niños con TB tenían altos índices de hospitalizaciones y evidencia de un importante deterioro en el funcionamiento psicosocial. En conclusión, estos resultados confirman que el TB en edad pediátrica es un trastorno clínico severo que aflige un número importante de niños preadolescentes. Estos rasgos fenotípicos únicos y modelos de comorbilidad apoyan la hipótesis que el TBP representa un subtipo severo del espectro bipolar.

## **PERSPECTIVAS Y RETOS EN EL DIAGNÓSTICO.**

Históricamente el Trastorno Bipolar (TBP) ha sido subdiagnosticado en niños y adolescentes (Chang y cols 2000). Mientras la incidencia parece ser cercana al 1% en los adultos (Weissman y cols., 1988) y se supone la misma en los adolescentes (Carlson y Kashani, 1988; Lewinsohn y cols., 1995), la incidencia en niños es desconocida. Los estudios epidemiológicos sobre los trastornos afectivos en niños y adolescentes, se han entorpecido por dos malas concepciones (Kessler y cols., 2001): 1) Que los trastornos afectivos son raros antes de la adultez. En el caso del trastorno bipolar se ha sugerido que el inicio de los síntomas psiquiátricos es raro antes de los 14 años de edad (Goodwin y Jamison, 1990). Sin embargo, los escrutinios en adultos con TBP, revelan que arriba de una tercera parte tienen un inicio de los síntomas psiquiátricos (más comúnmente ánimo depresivo) antes de los 14 años de edad, aunque no necesariamente reúnan los criterios para TBP (Lish y cols., 1994). En esta muestra existía un promedio de 5 años de retraso desde el inicio de los síntomas hasta que recibieron tratamiento; 2) Que la alteración afectiva es un aspecto normativo y autolimitante del desarrollo de niños y adolescentes. Los trastornos afectivos con frecuencia persisten en la adultez y tienen una variedad de consecuencias psiquiátricas y psicosociales adversas.

Las controversias sobre las definiciones operacionales en los trastornos afectivos, son mayores en los estudios de adolescentes y niños con manía más que en depresión. Esto al menos es verdad por dos razones: Primero, existe incertidumbre con respecto al tiempo de duración apropiado para la definición de un episodio maníaco en la adolescencia e infancia. Esta incertidumbre se centra en dos hechos (Geller y Luby, 1997): 1) Solamente una fracción (1%) de niños y adolescentes reúnen los criterios convencionales para manía. Al compararse con los casos de inicio tardío, es común observar un cuadro con un inicio insidioso y un curso clínico de 4 o más episodios afectivos en un año (Geller y cols., 1995). En los escrutinios comunitarios, entre un 5 y 11% de niños y adolescentes, reportaron síntomas de manía que persistieron por solamente unas pocas horas o días y no reunieron los criterios diagnósticos ni para el TBP I ni el TBP II.

Segundo, existe controversia con respecto al diagnóstico diferencial de manía en niños y adolescentes debido a que, la manía de inicio temprano parece ser más crónica, con irritabilidad notable, y con una mayor comorbilidad con el Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) comparada con la manía de inicio tardío (Biederman 1998).

La manía del adolescente con frecuencia parece ser muy diferente de la manía del adulto, presentándose con más estados mixtos y psicosis ( Geller y cols 1995). El TBP de inicio temprano puede presentarse incluso más atípicamente, con episodios maniacos más breves o problemas de

conducta y en el control de los impulsos sostenidos (Wozniak y cols, 1995). La conducta disruptiva temprana en algunos niños puede ser un signo prodrómico de trastorno bipolar u otro trastorno afectivo (Carlson y Weintraub, 1993; Wozniak y cols., 1995).

El trastorno bipolar de inicio temprano está comúnmente asociado, precedido o confundido con el TC, TDAH, y/o TDO. Los investigadores han reportado que entre el 57% y el 86% de los niños y adolescentes bipolares tienen un TDAH comórbido y el 69% tienen un TC comórbido (Faraone y cols., 1997a; Kovacs y Pollock, 1995). Queda por esclarecerse si los Trastornos de la conducta disruptiva son condiciones comorbidas, o prodrómicas del TBP, o bien es un problema en como las categorías diagnósticas se traslapan. Otros investigadores opinan que la presentación clínica del TBP de inicio temprano es igual al de inicio tardío, y que su comorbilidad con el TDAH, TC, TDO es rara (Faraone y cols, 1997b; Geller y Luby, 1997).

Para reconocer los síntomas que anteceden al TBP, sería útil estudiar los síntomas psiquiátricos en los niños en riesgo elevado para desarrollar el TBP (Chang y cols., 2000) \*.Los descendientes de padres bipolares han sido identificados como un grupo de alto riesgo. Un estudio encontró que el riesgo de desarrollar un trastorno afectivo para los familiares de primer grado de probandos bipolares, fue del 24%. Este riesgo puede incrementarse en un 27% si uno de los padres tiene TBP y 74% si ambos padres son portadores del trastorno (Gershon y cols., 1982). Un reciente meta-análisis estimó un riesgo mayor a 4 veces en los descendientes de probandos bipolares para desarrollar un trastorno afectivo comparado con los descendientes de padres sanos (Lapalme y cols., 1997). Estudios previos han reportado altos índices de trastornos psiquiátricos en los descendientes de padres bipolares, más frecuentemente depresión mayor y distimia (Hammen y cols., 1990).

Un estudio más reciente cuyo objeto de estudio fueron los síntomas prodrómicos, halló que los síntomas de atención y conductuales en los niños de padres bipolares, fueron predictivos del desarrollo de trastornos afectivos ( Carlson y Weintraub, 1993). Aún mas, los niños y adolescentes con depresión que portan además una psicosis congruente con el estado de ánimo, retardo psicomotor y una historia familiar de TBP tienen un riesgo mayor para desarrollar episodios maníacos (Geller y cols., 1994). Geller y cols (1994) han reportado que arriba del 30 % de los niños deprimidos pueden desarrollar el TBP.

Aunque en estudios retrospectivos de pacientes bipolares, los síntomas prodrómicos más comunes que frecuentemente ocurrieron en la infancia y adolescencia fueron: ánimo deprimido/desesperanza (33%), manía/hiperactividad (32%), falta de sueño (24%), cambios del ánimo (13%) y enojo/irritabilidad (9%) (Lish y cols., 1994). De manera reciente Farchione y cols., (2007) evaluaron la agresividad, irritabilidad y hostilidad en niños con riesgo de desarrollar el TBP utilizando un inventario de hostilidad

versión para padres y niños (*Children's Hostility Inventory*, por sus siglas en inglés). Este inventario fue aplicado a 300 hijos (niños y adolescentes entre 6 y 18 años de edad) de padres con TB y tomaron como grupo control a 169 niños y sus padres de la comunidad. Los niños de padres con TB, tuvieron un mayor puntaje en las medidas de hostilidad e irritabilidad que el grupo control independientemente de la psicopatología de los niños como de sus padres. Los autores concluyeron que es necesario realizar evaluaciones longitudinales para garantizar si estos síntomas son indicadores del desarrollo del TB u otros trastornos afectivos. Hasta la fecha todavía no se han establecido los síntomas prodrómicos específicos del TBP en los niños.

## **ASOCIACIÓN ENTRE EL TRASTORNO BIPOLAR Y LOS TRASTORNOS DE LA CONDUCTA DISRUPTIVA.**

El patrón de comorbilidad encontrado en la manía de inicio temprano complica aún más el diagnóstico exacto, su curso y tratamiento. El patrón de comorbilidad es diferente del observado en el TBP de inicio tardío, especialmente por su traslape con el TDAH, la agresión, el trastorno oposicionista desafiante y el trastorno de conducta (Kessler y cols., 2001). El alto índice de trastornos agregados, contribuye a la morbilidad severa, la disfunción, y la incapacidad frecuentemente observada en estos niños (Biederman y cols., 2000; Carlson y cols., 1998; Geller y cols., 2000). Una aproximación comprensiva a la evaluación diagnóstica es la clave para establecer un programa de tratamiento efectivo debido a que la respuesta al tratamiento difiere con el trastorno comórbido. El reconocer la posible coexistencia de múltiples trastornos, nos guía a las opciones terapéuticas adecuadas para estas condiciones que con frecuencia se consideran refractorias, esto quiere decir que lo que previamente fue considerado como un Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, oposicionismo, agresión, o trastorno de la conducta refractorios, pudieran responder a un estabilizador del ánimo (Spencer, 2000).

Los Trastornos de la conducta disruptivos (TCD), incluyen el Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), el Trastorno de conducta (TC) y el Trastorno oposicionista desafiante (TOD). Estas entidades clínicas a pesar de compartir criterios diagnósticos, probablemente tienen diferente etiología, curso, y respuesta al tratamiento.

El traslape sintomático y sindromático entre Trastorno bipolar de inicio temprano y los TCD lleva a preguntarnos, si el niño que presenta síntomas de manía y de los TCD tiene manía, TCD, o ambos (Spencer, 2000).

## **COMORBILIDAD CON EL TRASTORNO POR DEFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD.**

Estudios sistemáticos de los niños y los adolescentes con el diagnóstico de TBP muestran que los índices de TDAH oscila entre el 60% y 90% de los pacientes . Biederman y cols (1996), cita un índice del 22.8% en un estudio de seguimiento a 4 años; la incidencia aumentó a un 30% si estos niños tenían un trastorno oposicionista desafiante (TOD) o un trastorno de la conducta (TC). En varios artículos se ha documentado también un alto índice de comorbilidad entre el TOD y el TC con el trastorno depresivo mayor. Agregándose a esto Akiskal (1995) sugiere que cualquier trastorno depresivo que comienza en la infancia debería ser considerado como un pródromos posible de un trastorno bipolar. Existe, entonces, razón de sobra para preocuparse o interesarse acerca de una incidencia particularmente alta de una vulnerabilidad temperamental a la enfermedad bipolar entre los niños con TDAH y especialmente entre los niños quienes se presentan con un TDAH y un trastorno oposicionista, o un Trastorno disocial o un trastorno depresivo comórbido.

Así mismo se ha demostrado un incremento de 10 veces en el riesgo para el TBP de inicio temprano en los muchachos y muchachas con TDAH al compararse con sujetos controles de la misma edad y género sin el TDAH (Geller y cols., 1995; Wozniak y cols. 1995). Faraone y cols (1998) reportaron hallazgos de una muestra de jóvenes con Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (N = 301), encontrando que el Trastorno bipolar fue más alto entre los jóvenes con el subtipo de TDAH mixto (26.5%) aunque también lo fue entre los jóvenes hiperactivos-impulsivos (14.3%) y los inatentos (8.7%).

Cuatro hipótesis evaluables podrían explicar los altos índices de comorbilidad de manía y TDAH (Sachs y cols., 2000): 1) la comorbilidad es un fenómeno de la casualidad; 2) La comorbilidad es un artefacto de los criterios traslapados; 3) La comorbilidad es debido a una alteración en común que deja a los pacientes vulnerables a las enfermedades por separado; 4) Los síntomas del TDAH que preceden al inicio del trastorno bipolar representan una expresión prodrómica e infantil de la enfermedad, antecediendo al desarrollo de un episodio afectivo completo.

La edad de inicio del trastorno bipolar parece modificar el riesgo para el TDAH comórbido en los sujetos bipolares. Estudios por separado en niños y adolescentes con manía han encontrado que hasta un 97% y un 57% respectivamente cumplen también con los criterios diagnósticos del Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (Wozniak y cols., 1995; West y cols., 1995). Faraone y cols (1997) por su parte encontraron que los adolescentes con manía de inicio en la infancia tenía los mismos índices de Trastorno por déficit de atención con hiperactividad comórbido que los niños

maníacos (90%) y que ambos grupos tenían índices más altos de TDAH que los adolescentes con manía de inicio en la adolescencia (60%).

La coexistencia del trastorno por déficit de atención con hiperactividad y el trastorno por uso de sustancias psicoactivas (TUSP) en adultos, ha sido el foco de recientes investigaciones clínicas y científicas (Carroll y Rounsiville, 1993; Kamminer, 1992). Estudios prospectivos de seguimiento en niños con TDAH, así como también estudios retrospectivos de adultos han documentado un riesgo incrementado para TUSP en pacientes con TDAH (Biederman y cols, 1993; Hetchman y Weiss, 1986). De hecho en varios trabajos se ha mostrado que los adultos con TDAH tienen un riesgo significativamente mayor para TUSP que los controles sin TDAH (Manshadi y cols., 1983; Shekim y cols, 1990).

En un estudio con 56 sujetos bipolares adultos en los cuales se investigaron antecedentes en la infancia de Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, se reportó que una historia de TDAH comórbido fue solamente evidente en aquellos sujetos con inicio del TBP de inicio temprano. Así mismo estos autores concluyen que los familiares de primer grado menores de 18 años con trastorno por déficit de atención con hiperactividad de adultos bipolares adultos podría ser una población con un mayor riesgo para el desarrollo de un Trastorno bipolar. El inicio promedio del TBP en aquellos con una historia de TDAH infantil fue de 12.1 años (Sachs y cols.,2000). Chang y cols. (2000) estudiaron a los descendientes de pacientes con Trastorno bipolar, su objetivo fue establecer los signos prodrómicos y los factores de riesgo del trastorno bipolar de inicio temprano. Encontraron que el 80% de los niños maníacos tenían un Trastorno por déficit de atención con hiperactividad comórbido y que el inicio de la manía en los adultos con TBP y una historia de TDAH fue a los 11.3 años. Estos hallazgos sugieren que la edad de inicio de la manía, puede ser la variable crítica del desarrollo que identifica una variante del trastorno bipolar que es estrechamente comórbida con el Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Los estudios que examinaron los índices de Trastorno por déficit de atención con hiperactividad entre los descendientes de adultos con TBP, todos encontraron índices más altos de TDAH entre estos niños comparado con los controles (Faraone y cols. 1998). El meta-análisis de Faraone y cols documentó una asociación estadística y bidireccional significativa entre el TBP en los padres y el Trastorno por déficit de atención con hiperactividad en su descendencia así como también entre el TDAH en un niño probando y la manía en los parientes .

En dirección contraria existen algunos estudios que han encontrado, que los parientes de niños con manía tenían un mayor riesgo para Trastorno por déficit de atención con hiperactividad que los controles, y que además es muy similar al riesgo en los parientes de niños con TDAH, sin embargo la manía y la condición comórbida de manía más TDAH selectivamente se agregaron genéticamente

entre los parientes de jóvenes maníacos comparado con aquellos con TDAH y los niños comparados (Wozniak y cols., 1995; Faraone y cols., 1998). Este patrón de transmisión en las familias, sugirió que la manía en los niños podría ser familiarmente un subtipo distinto de un TBP o un TDAH. Strober y cols (1992) y, Todd y cols., (1993) propusieron que la manía de inicio temprano podría ser un subtipo distinto de TBP con una alta carga familiar.

Debido a que el Trastorno por déficit de atención con hiperactividad y la manía comparten criterios diagnósticos como la distractibilidad, la hiperactividad motora, y la taquialia; existen dos técnicas diferentes de corrección para el traslape de los criterios diagnósticos, que se han usado para evaluar la asociación entre el TDAH y la manía pediátrica (Biederman y cols., 1996). Usando estos métodos Biederman y cols (1996) mostraron que el 48 % de los niños con manía continuaron reuniendo los criterios por el método de substracción y 69% por el método de proporción. Ochenta y nueve por ciento de los niños con manía mantuvieron un diagnóstico completo de TDAH usando el método de substracción y 93 % mantuvieron el diagnóstico de TDAH por el método de proporción. Estos resultados sugieren que la comorbilidad entre el TDAH y la manía pediátrica no es un artefacto metodológico debido a los criterios diagnósticos compartidos por los dos trastornos.

Existen datos terapéuticos que muestran al TDAH y el TBP como dos entidades clínicas diferentes. Una revisión comprehensiva de los registros clínicos que evaluó el resultado del tratamiento de jóvenes con un diagnóstico de Trastorno bipolar y Trastorno por déficit de atención con hiperactividad según el DSM-III-R tratados por un período de 4 años con una multitud de fármacos de diferentes clases, mostró que los estabilizadores del estado de ánimo selectivamente mejoraron los síntomas maníacos, mientras los estimulantes no tuvieron efectos. Si estos jóvenes sólo tuvieran TDAH y equivocadamente recibieron el diagnóstico de manía, debieron haber respondido a los estimulantes considerando la aplastante evidencia de la eficacia de los estimulantes en el tratamiento del TDAH (Biederman y cols 1998). Strober y cols., (1998) reportaron la respuesta al Litio de adolescentes bipolares con o sin TDAH. Ambos grupos respondieron; sin embargo el grupo con TBP + TDAH respondió menos que aquel grupo bipolar sin TDAH (67% vs 87%). A pesar de la menor respuesta, los autores concluyeron que estos adolescentes claramente tenían una enfermedad afectiva. Además especularon que el inicio temprano del trastorno bipolar podría constituir una subtipo genético único con un perfil diferente de respuesta al tratamiento, ya que el grupo Bipolar + TDAH tenía un índice más alto de bipolaridad en los familiares de primer grado (53% vs 20%). Además es de notarse, que los adultos bipolares con el fenotipo (manía disfórica) que es recuerda mucho la bipolaridad de inicio temprano, también responden menos al litio aunque pueden responder a otros estabilizadores del ánimo (McElroy y Keck 2000).

## COMORBILIDAD CON EL TRASTORNO DE LA CONDUCTA.

Una asociación frecuente en ambas direcciones entre la manía y el Trastorno de Conducta (TC) se ha visto separadamente en los estudios de niños con TDAH, TC, y manía. Kovacs (1995) reportó un índice del 69% de TC en una muestra referida de jóvenes maníacos y encontró que la presencia de un TC comórbido anunciaba un curso más complicado de manía. Hallazgos similares fueron reportados por Kutcher y cols (1989) quienes encontraron que el 42% de los jóvenes hospitalizados con manía tenían un TC comórbido. Notablemente, el estudio epidemiológico de Lewinsohn y cols (1995), también reportó altos índices de comorbilidad entre niños y adolescentes con Trastorno bipolar y los trastornos de la conducta disruptivos (TCD), indicando que los hallazgos previos no son artefactos por el traslape de criterios diagnósticos, sino pueden representar verdaderos correlatos de manía de inicio temprano.

No es de sorprenderse la alta comorbilidad entre el TBP de inicio temprano y el TC considerando que la manía de inicio temprano es frecuentemente mixta o disfórica y comúnmente asociada con “tormentas afectivas” y con arranques del temple prolongados y agresivos que con frecuencia incluyen conductas amenazantes o de ataque hacia los miembros de la familia, u otros personas externas como los maestros (Spencer, 2001). Kovacs (1995) reportó que algunos jóvenes con manía mostraron conductas serias que incluyeron el robo y vandalismo y también tuvieron historia de suspensión escolar. La pregunta permanece sobre si estos jóvenes tienen un TC, un TBP o ambos. Un trabajo reciente por Geller y cols., ( 2000) empleando los síntomas clásicos del TBP de euforia o ánimo muy exaltado y grandiosidad para definir la manía, añadieron credibilidad adicional al argumento de que la manía de inicio temprano es un trastorno distinto, al reportar todavía altos índices de TDAH comórbido (87%) y de un Trastorno desafiante oposicionista (TOD) y TC (71%), Geller y cols., 2000).

Debido a que tanto el TC y el TBP de inicio temprano tienden a presentarse juntos o separados en los familiares de los pacientes portadores de uno o los dos diagnósticos, una de las aproximaciones útiles para separar los diagnósticos es el uso de datos de agregación familiar, es decir usando la metodología de análisis de riesgo familiar. Faraone y cols (1998) documentaron que los jóvenes tanto con TC y manía tenían un riesgo familiar y personal más alto, para los trastornos afectivos que otros sujetos con TC quienes tenían un riesgo personal más alto para el trastorno antisocial de la personalidad. De manera similar, recientemente se han reportado los hallazgos de un estudio realizado por Wozniak y cols (2001), quienes compararon los resultados en familiares de 4 grupos de probandos referidos clínicamente definidos como que tenían : 1).- Tanto Trastorno de conducta y manía ( N = 26 probandos, 92 familiares), 2) manía sin TC ( N = 19 probandos, 53 familiares), 3) TC sin manía (N = 16

probandos, 58 familiares), y 4) sujetos controles sin manía o Trastorno de conducta ( N = 102 probandos, 338 familiares). El riesgo para manía en los familiares de probandos sin manía y sin TC fue del 4 % y su riesgo para el trastorno antisocial fue del 7%. En referencia a los familiares controles, los familiares de ambos grupos maníacos tenían un mayor riesgo para manía (14% en cada grupo), y los familiares de ambos grupos de probandos con TC tenían riesgos incrementados para trastorno antisocial (34 vs 19%); sin embargo, el riesgo de trastorno antisocial no fue elevado en los familiares de probandos solamente maníacos (8%), y el riesgo para manía no fue incrementado en los familiares de probandos solamente con TC (9%). Todos estos estudios sugieren que los sujetos quienes recibieron los diagnósticos tanto de Trastornos de conducta y manía pueden en efecto tener ambos trastornos.

Para investigar aún mas si el TBP de inicio temprano y el TC son trastornos separados, Biederman y cols (1997, 1999) investigaron el traslape entre la manía y el Trastorno de conducta, en una muestra de sujetos con Trastorno por déficit de atención, para aclarar su prevalencia y correlatos clínicos. Encontrando que las características clínicas del TC fueron similares en los sujetos con TC independiente de la comorbilidad con el TBP y, viceversa, las características del TBP fueron similares en los niños con TBP independiente del diagnóstico comórbido con TC. Adicionalmente, la edad de inicio de la manía fue similar en los sujetos con y sin el Trastorno de conducta comórbido. En ambos grupos, la manía se presentó con ánimo predominantemente irritable, curso crónico, y se mezclaron con síntomas de la depresión mayor. De igual manera, la edad de inicio del Trastorno de conducta fue similar en los niños con y sin el Trastorno bipolar. Estos hallazgos fuertemente sugieren que los niños que manifiestan síntomas del TBP de inicio temprano y del TC pueden tener ambos trastornos. El índice más alto de trastornos adicionales fue en el grupo de TC + manía. Comparado con los sujetos con TC, los índices de depresión mayor y trastornos de ansiedad múltiple fueron marcadamente elevados en los niños con manía, independiente de su comorbilidad con TC.

¿Cuando un joven desinhibido y agresivo con TBP, roba, asalta, o destroza propiedades ajenas, son estas conductas una complicación del TBP?, ¿ O son síntomas de una tendencia antisocial?, ¿Cuándo un joven es arrestado por actos antisociales y se muestra con un alto grado de irritabilidad, es o padece de un TBP?. Aunque se ha sugerido que la naturaleza de la agresión en el joven con Trastorno bipolar y Trastorno de la conducta puede diferir por ser no predatoria y desorganizada en el TBP y, predatoria y organizada en el joven con TC, existe evidencia que muestra que ambos tipos de agresión pueden estar presentes en los jóvenes con TC + TBP (Biederman y cols., 1997, 1999). Esto contradice la idea de que el TC en los sujetos con TBP de inicio temprano es un Trastorno de conducta falso, ya que comprende síntomas no predatorios, a diferencia del verdadero

trastorno de conducta, el cual esta compuesto de características predatorias y sociopáticas. Aunque la resolución de este importante problema espera más investigación, el mero diagnóstico de manía en algunos niños con TC ofrece importantes posibilidades terapéuticas debido a que la delincuencia y la manía requiere diferentes estrategias terapéuticas.

Una complicación común tanto del TC y del TBP es el trastorno por uso de sustancias psicoactivas (TUSP). Debido a que el abuso de sustancias es frecuentemente refractario, puede ser que la identificación temprana y el tratamiento de jóvenes con manía podría prevenir el inicio o las complicaciones del TUS de inicio temprano.

A este respecto Geller y cols., (1998) reportó los hallazgos de su estudio encontrando que el alcohol y la marihuana fueron las categorías más frecuentes de dependencia a sustancias. Debido a que la bipolaridad precedió a la dependencia a sustancias por un promedio de 6 años (9.6 vs 15.3 años), se vuelve imprescindible el reconocimiento temprano y el tratamiento del trastorno bipolar fue un imperativo clínico.

En una serie de ensayos clínicos controlados ( Campbell y cols., 1984, 1995) documentaron la eficacia de los estabilizadores del ánimo ( carbonato de litio y carbamazepina) en el tratamiento de niños con TC agresivo; sin embargo, estos jóvenes con TC hospitalizados fueron tratados por agresión desorganizada, incontrolable, y severa y no necesariamente por la delincuencia. Así, es posible que los beneficios terapéuticos observados en estos niños que satisficieron los criterios diagnósticos para el trastorno de conducta, bien pudieron haber sido por los efectos antimaniacos de estos medicamentos más que por sus efectos estabilizadores de la conducta.

Similarmente, Findling y cols (2000) recientemente reportaron que la risperidona fue efectiva en el tratamiento de la agresión en niños con TC. Aunque los trastornos afectivos se reportó que habían sido excluidos, no es claro si esto se refirió a los raros episodios "clásicos" de manía o de casos atípicos de manía pediátrica que son más comúnmente comórbidos con el TC. De esta manera, el ensayo clínico aleatorizado de Findling y cols., puede proveer una replicación de las revisiones de registros clínicos y ensayos abiertos de Frazier y cols., (1999) mas que a la demostración de un efecto sobre el TC per se.

En un estudio controlado reciente, Donovan y cols., (2000) examinaron la eficacia del divalproato para el temperamento explosivo y la labilidad afectiva en niños y adolescentes disruptivos. Todos los sujetos tenían TC o TOD; además algunos fueron diagnosticados con TDAH o abuso de sustancias psicoactivas. Específicamente la medicación mejoró la agresión, el enojo, la hostilidad, la irritabilidad, y el animo impredecible.

Juntos estos hallazgos sugieren fuertemente que las razones por las que los estabilizadores del ánimo son efectivos en el tratamiento de estos jóvenes agresivos diagnosticados con TC o “descontrol agresivo” podría ser debido a sus efectos antimaníacos. Además, debido a que estos agentes selectivamente mejoraron el descontrol agresivo y no la conducta sociopática, estos hallazgos también podrían sugerir que estos jóvenes sufrieron de un TBP no diagnosticado además de su TC diagnosticado.

## **COMORBILIDAD CON EL TRASTORNO OPOSICIONISTA DESAFIANTE (TOD).**

En contraste a la vasta literatura sobre el TC, es poco lo sabido acerca del TOD. Aunque el TOD ha sido visto por largo tiempo como una forma subsindromática de TC, Biederman y cols., (1996) presentó datos que indicaron que aunque en una minoría de los casos el TOD es un pródromos del TC, la mayoría de los casos del TOD no irán a desarrollar un TC subsecuente. Un estudio reciente de una amplia muestra de jóvenes clínicamente referidos, demostró que el TOD es un predictor significativo de resultados adversos emocionales, sociales y familiares, incluso en ausencia del TC (Spencer 2001).

La reciente literatura documenta un traslape significativo entre el TBP y el TOD. Wozniak y cols., (1995) reportaron que el 88% de los niños bipolares tenían un TOD, igualmente Biederman y cols., (1999) encontraron que el 77% de los niños maníacos y el 99% de los niños maníacos con un TC comórbido tenían un TOD. Más recientemente, Green y Doyle (1999) también reportaron que el 20% de los niños con TOD tenían TBP y el 76% de los niños con TBP tenían TOD. Estos hallazgos son realmente sorprendentes considerando que los niños con un TOD están frecuentemente muy disfóricos, explosivos, y extremadamente difíciles para su manejo. Además, el traslape diagnóstico está entre las explicaciones potenciales para la alta comorbilidad de los pacientes con manía juvenil y TOD. Aunque la asociación, entre el TBP y el TOD espera los resultados de investigaciones sistemáticas, es posible que una subforma de TOD vinculada al TBP ( de esta manera TOD disfórico) puede ser identificado.

Si estos hallazgos fueran confirmados, podrían llevar a nuevas aproximaciones terapéuticas dirigidas al manejo de dificultades de los jóvenes extremadamente difíciles con un diagnóstico comprometido. Dada la relativa falta de información acerca del TOD, sin embargo, hasta que se sepa más al respecto, las conclusiones deben permanecer tentativas.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

*¿Los síntomas de la dimensión de la conducta disruptiva se encuentran con mayor frecuencia en el trastorno bipolar de inicio muy temprano que en el trastorno bipolar de inicio temprano y de inicio en el adulto?.*

### **JUSTIFICACIÓN.**

Un creciente número de investigaciones internacionales, han documentado la importante relación que existe entre el Trastorno Bipolar de inicio en la infancia y la adolescencia (o de inicio temprano) y los trastornos de la conducta disruptiva (TCD). Esta asociación se ha estudiado actualmente de manera frecuente, ya que los pacientes que presentan el TBP más TCD tienen mayores índices de deterioro, discapacidad además de un difícil manejo y control en comparación con los pacientes con el TBP sin esta comorbilidad, es decir que los pacientes con trastorno bipolar de inicio temprano parecieran tener un peor pronóstico. Para tratar de aproximarnos a la fenomenología del espectro bipolar y continuar entendiendo dicho espectro a favor de mejorar el diagnóstico temprano, el tratamiento oportuno y por ende el pronóstico, proponemos mediante una visión heterogénea, asociar la edad de inicio del trastorno bipolar con la sintomatología que se asocia o se relaciona a los trastornos de la conducta disruptiva.

Principalmente esta investigación en una población clínica, tiene el propósito de clarificar aún más la relación entre el trastorno bipolar principalmente el de inicio temprano, para nosotros fijado antes de los 18 años y los síntomas asociados a los trastornos de la conducta. Además es para nosotros muy importante, saber si existe una relación interesante entre los síntomas relacionados con el Trastorno oposicionista desafiante y el trastorno bipolar como se observa entre este trastorno y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

Por otra parte aunque nos es el principal motivo que nos lleva a estudiar este trastorno, existe una ausencia de estudios mexicanos que aporten información sobre esta asociación y su presentación clínica, con el propósito de empezar a sentar las bases y delinear en dentro de la institución y posteriormente en el sistema nacional de salud mental, mejores políticas para una mayor y mejor detección temprana de estos casos, la cual es tan importante como se ha mencionado anteriormente para mejorar el pronóstico de aquellos quienes lo padecen.

Por último, este estudio intentará poner las bases para caracterizar bien los grupos que sirvan para un posterior estudio longitudinal, en donde se puedan ver factores de riesgo, evolución y pronóstico.

## **TIPO DE ESTUDIO**

Comparativo, retrospectivo, retrolectivo y transversal.

## **VARIABLES DEL ESTUDIO**

**Variable Independiente:** Edad de Inicio del Trastorno afectivo: Trastorno Bipolar de inicio muy temprano (menores de 13 años), de inicio temprano (13 hasta 18 años) y de inicio en el adulto (19 y mayores).

**Variables Dependientes:** Síntomas de los trastornos de la Conducta Disruptivos (Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, Trastorno de conducta y Trastorno oposicionista desafiante) (EPE-AA).

## **OBJETIVO PRINCIPAL.**

Determinar la frecuencia de los síntomas relacionados a los trastornos de la conducta disruptiva en pacientes con trastorno bipolar de inicio muy temprano, de inicio temprano y de inicio en el adulto evaluados de manera retrospectiva.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1.- Describir y comparar algunas variables clínicas (diagnóstico categórico y síntomas de los trastornos de la conducta disruptiva- dimensional-, comorbilidad) en los pacientes con trastorno bipolar de inicio muy temprano, de inicio temprano y de inicio en el adulto, con y sin síntomas asociados a los trastornos de la conducta disruptiva.

2.- Comparar el género de los pacientes con trastorno bipolar de inicio muy temprano, de inicio temprano y de inicio en el adulto.

### ***CRITERIOS DE INCLUSIÓN.***

1.- Pacientes de ambos sexos entre los 13 y 39 años con un trastorno bipolar según los criterios diagnósticos del DSM-IV. Reclutados en los servicios de consulta externa y hospitalización del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente”.

2.- Todo paciente con trastorno bipolar que se encuentre clínicamente estable o en condiciones de poder responder la entrevista.

3.- Sujetos quienes hayan dado su consentimiento por escrito, así como el dado por uno de sus padres, en el caso de ser menores de edad.

### ***CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.***

1.- Aquellos sujetos quienes no hablen, ni escriban español y que además no sean capaces de llevar a cabo las indicaciones precisas (para fines del autoregistro).

2.- Pacientes en los cuales directa o indirectamente el trastorno afectivo no permita la entrevista clínica.

3.- Pacientes cuyo trastorno bipolar se deba a alguna causa médica o secundario al uso de sustancias según el DSM-IV (criterio D para episodio depresivo y criterio E para episodio maníaco).

### ***CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.***

1.- Todo aquel paciente que no acuda a la entrevista ( 2 citas a las cuales no asistió).

2.- Pacientes adolescentes y adultos quienes no hayan completado la evaluación basal.

## **DEFINICIONES OPERACIONALES.**

### **1).- Trastorno Bipolar de inicio muy temprano**

Se definirá como aquel padecimiento afectivo que sea determinado por los criterios del DSM-IV, y que su edad de inicio del padecimiento fue antes de los 13 años. Para cada variable se definirá “**de inicio muy temprano**” para el primer episodio depresivo y para el primer episodio maniaco/hipomaniaco.

### **2).- Trastorno Bipolar de inicio temprano**

Se definirá como aquel padecimiento afectivo que sea determinado por los criterios del DSM-IV, y que su edad de inicio del padecimiento fue de los 13 años hasta los 18 años. Para cada variable definirá “**de inicio temprano**” para el primer episodio depresivo y para el primer episodio maniaco/hipomaniaco.

### **2).- Trastorno Bipolar de inicio en el adulto.**

Se definirá como aquel padecimiento que sea definido por los criterios del DSM-IV, y que su edad de inicio del padecimiento fue a partir de los 19 años y mayores. Para cada variable definirá “**de inicio en el adulto**” para el primer episodio depresivo y para el primer episodio maniaco/hipomaniaco.

### **4).- Síntomas asociados con los trastornos de la Conducta Disruptivos.**

Definición que comprende síntomas presentes en el Trastorno por déficit de atención con hiperactividad en sus diferentes subtipos, Trastorno de la conducta, y Trastorno desafiante oposicionista. Dichos síntomas serán medidos a través de la escala **autoaplicable EEPE-AA** diseñada específicamente para este proyecto.

### **5).- Trastorno Por Déficit de atención con Hiperactividad**

Se definió de acuerdo al uso de la entrevista K-SADS-PL ( entrevista semiestructurada, Módulo TDAH), del MINI-KID (entrevista altamente estructurada, Módulo TDAH), y de entrevista clínica abierta las cuales se basan principalmente en los criterios diagnósticos según el DSM IV. Se evaluó de manera retrolectiva con el paciente y cuando estaba presente, con un familiar.

### **6) .- Trastorno Oposicionista Desafiante.**

Se definió de acuerdo al uso de la entrevista K-SADS-PL ( entrevista semiestructurada, Módulo TOD), del MINI-KID (entrevista altamente estructurada, Módulo TOD), y de entrevista clínica abierta (Expediente) las cuales se basan principalmente en los criterios diagnósticos según el DSM IV. Se evaluó de manera retrolectiva con el paciente y cuando estaba presente, con un familiar.

### **7) .- Trastorno de Conducta**

Se definió de acuerdo al uso de la entrevista K-SADS-PL (entrevista Semiestructurada,, Módulo TC), del MINI-KID (Entrevista altamente estructurada, Módulo TC), y de entrevista clínica abierta (Expediente) las cuales se basan principalmente en los criterios diagnósticos según el DSM IV. Se evaluó de manera retrolectiva con el paciente y cuando estaba presente, con un familiar.

### **8) Comorbilidad.**

Se definió durante la entrevista con la aplicación del MINI y a través de la entrevista diagnóstica abierta (Expediente) siguiendo los criterios diagnósticos del DSM. Se evaluó la comorbilidad de manera actual.

### **9).- Género**

Se definirá como Masculino o Femenino.

#### **10).- Empleo**

Se definirá como el estar trabajando de manera estable y permanente en el momento de la evaluación.

#### **11) Estancia Hospitalaria.**

Definida por el número de días que el paciente requirió para recuperarse en un hospital, de un episodio afectivo.

#### **12) Numero de Hospitalizaciones**

#### **13) Edad de Inicio en el Consumo de Sustancias**

Se considerará como el primer contacto con cualquier sustancia incluyendo alcohol, tabaco o sustancias ilícitas (Cannabis, Cocaína , etc)

#### **14) Abuso y Dependencia a Alcohol, Tabaco y otras Sustancias**

Definidas a través de la entrevista clínica cumpliendo con los criterios diagnósticos del DSM-IV.

## **INSTRUMENTOS DE DIAGNÓSTICO Y MEDICIÓN.**

### ***ENTREVISTAS DIAGNÓSTICAS***

#### **\* Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia versión México (K-SADS-PL).**

El diagnóstico de certeza se establecerá mediante la Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia versión México (K-SADS-PL), dicha entrevista semiestructurada ha sido ya validada en México (Ulloa y cols 2005). El K-SADS-PL es una entrevista diagnóstica semiestructurada diseñada para evaluar los episodios actuales y pasados de psicopatología en niños y adolescentes (6-18 años) de acuerdo a los criterios del DSM-III-R y DSM-IV. Los diagnósticos principales que se evalúan en el K-SADS-PL incluyen a: depresión mayor, distimia, manía. Hipomanía, ciclotimia, bipolar, esquizoafectivo, esquizofrenia, esquizofreniforme, psicosis reactiva breve, pánico, agorafobia, ansiedad de separación, conducta, desafiante opositor, enuresis, encopresis, anorexia nervosa, bulimia, tics transitorios, G. Tourette, Tics motores o vocales crónicos, abuso de alcohol, abuso de sustancias, estrés postraumático, y trastornos de ajuste (adaptativos).

El K-SADS-PL se administra entrevistando al padre(s), al niño/ adolescente y finalmente completando los sumarios que incluyen todas las fuentes posibles de información (escuela, expediente, otros familiares). Cuando se administra a adolescentes se deberá iniciar la entrevista con el adolescente. Cuando existan discrepancias entre las diferentes fuentes de información, el entrevistador deberá utilizar su mejor juicio clínico.

La administración del K-SADS-PL, requiere que se complete: 1. Una entrevista introductoria no estructurada, 2. Una entrevista diagnóstica de tamizaje, 3. El listado de suplementos, 4 . Los suplementos diagnósticos apropiados, 5. El resumen de listados diagnósticos a lo largo de la vida y 6. La escala de evaluación global de niños (C-GAS).

En cuanto al método de calificación ; la mayoría de los reactivos del K-SADS-PL, se evalúan usando una escala del 0-3, 0 = sin información disponible, 1= síntoma no presente, 2= Subumbral y 3= Umbral. El resto de los reactivos se califican en una escala del 0-2, dónde 0 = sin información, 1 = no y 2 = si. Ya que algunas manifestaciones subsindromáticas de los síntomas no son suficientes para el establecimiento diagnóstico, se recomienda una entrevista exhaustiva. Las evaluaciones

subsindromáticas de síntomas psicóticos o de grupo de otros síntomas asociados con algún diagnóstico deberá obligar su revisión o supervisión correspondiente.

### **ESTUDIO DE ADAPTACIÓN Y CONFIABILIDAD DEL K SADS PL versión México.**

En el proceso de la determinación de la confiabilidad y validez del K SADS PL versión México, los autores (Ulloa y cols 2006) de dicha versión, han reportado ya la confiabilidad interevaluador del K SADS PL versión a lo largo de la vida y presente. La entrevista fue primero traducida y adecuada bajo el sistema de doble traducción o “Back Traslated”, además de ser adecuada a un lenguaje adecuado a los entrevistadores potenciales en México.

Previa instrucción y entrenamiento de los clínicos evaluadores, fueron evaluados 40 pacientes psiquiátricos de los 6 a los 17 años de edad. Las entrevistas fueron videograbadas y entonces calificadas por tres evaluadores independientes. En las entrevistas videograbadas se incluyó tanto la entrevista con el niño o adolescente y la entrevista con el padre. La confiabilidad interevaluador fue obtenida para los trastornos afectivos (Trastorno Depresivo Mayor, Trastorno Distímico, Manía, e Hipomanía) los trastornos de conducta (Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, Trastorno de conducta, Trastorno opositorista desafiante), y los trastornos de ansiedad, usando el coeficiente de Kappa de Cohen. Los coeficientes Kappa que se obtuvieron oscilaron entre un rango que fue de BUENO a EXCELENTE para los trastornos actuales y en la vida: 1) Para el Trastorno depresivo mayor, Kappa = 0.76, 2) Para cualquier trastorno de ansiedad, Kappa = 0.84, 3) Para el Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, Kappa = 0.91, y 4) Para el Trastorno de conducta, Kappa = 1. Los autores de la versión Mexicana del K SADS PL versión a lo largo de la vida y presente concluyen que este instrumento es confiable para la evaluación de la psicopatología en niños y adolescentes.

Para este estudio, el K SADS PL fue utilizado sólo para confirmar el diagnóstico de TDAH y el resto de los trastornos externalizados (TOD y TC), la entrevista se realizó con el pacientes de manera retrolectiva y en cuando era posible con un familiar cercano (Madre, Padre, hermanos, o Esposa) que pudieran confirmar la sintomatología en estudio.

#### **\* *M.I.N.I (Mini international neuropsychiatric interview)***

Las entrevistas diagnósticas estructuradas están siendo usadas con una frecuencia incrementada en la psiquiatría. Primero se usaron para la colección de datos estandarizados en

estudios epidemiológicos psiquiátricos; las entrevistas diagnósticas estructuradas ahora se han convertido en la norma para asegurar que los pacientes quienes ingresan en un ensayo clínico multicéntrico consistentemente reúnan los criterios diagnósticos en los diferentes sitios. Mas recientemente, en respuesta a las demandas para la responsabilidad en el aporte de cuidados clínicos, las entrevistas clínicas estructuradas están siendo adoptadas para asegurar la precisión diagnóstica para el rastreo de resultados en marcos sin fines de investigación. En contraste a la entrevista clínica usual, las entrevistas diagnósticas estructuradas permiten comparaciones por los centros clínicos y tienen la capacidad de reducir la variabilidad en el diagnóstico en el interés de mejorar la calidad de los cuidados. Desde que las entrevistas diagnósticas estructuradas fueron primero desarrolladas en los centros académicos, ellas reflejaron el interés de los académicos en el detalle, exactitud y precisión **(Sheehan y cols., 1998)**.

El M.I.N.I es una entrevista corta diagnóstica estructurada, desarrollada conjuntamente por psiquiatras y médicos en los Estados Unidos y Europa, para los trastornos psiquiátricos nombrados en el DSM-IV y el CIE-10. Con un Tiempo de administración de aproximadamente 15 minutos, fue diseñado para satisfacer la necesidad de una corta pero exacta entrevista psiquiátrica estructurada para ensayos clínicos multicéntricos y estudios epidemiológicos y ser usada como un primer paso en el rastreo de resultados en marcos clínicos sin fines de investigación.

El motivo de crear otra entrevista estructurada, una vez que ya se cuenta con una gama de entrevistas diagnósticas, nació de la necesidad de una entrevista estructurada que cubriera el hueco entre la entrevista detallada, académica, orientada a la investigación y la prueba de tamizaje ultracorta diseñada para cuidados primarios. Mas corta que la entrevista de investigación típica pero más comprehensiva que la prueba de tamizaje, tal instrumento podía proveer una alternativa menos costosa en los ensayos clínicos internacionales y ser usada en marcos clínicos en psiquiatría. Con esto en mente se desarrollo el M.I.N.I. Entre las características más notables de la entrevista se encuentra:

- a).- Corta y barata.
- b).- Simple, clara y fácil de administrar.
- c).- Altamente sensible, por ejemplo una alta proporción de pacientes con un trastorno, deberían ser detectados por el instrumento.
- d).- Específica, por ejemplo, tener la habilidad de tamizar pacientes externos, sin trastornos.
- e)Compatible con los criterios diagnósticos internacionales, incluyendo la clasificación internacional de enfermedades (CIE-10), así como también el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, en su tercera edición revisada (DSM-III-R) y más tarde en su cuarta edición (DSM-IV).

- f).- Capaz de capturar las variantes subsindromáticas importantes.
- g).- Util en la psiquiatría clínica, así como también en los marcos de investigación.

El M.I.N.I. no fue pensado para reemplazar a los psiquiatras. Mas qué, como una prueba de laboratorio en medicina; fue diseñada para capturar la información de rutina y repetitiva, maximizando la eficiencia de los encuentros médicos y dejando el tiempo de los especialistas para otras tareas críticas.

El M.I.N.I incluye los trastornos más comunes, confiando en los datos de los estudios epidemiológicos; tales como el E.C.A. (***Epidemiologic Catchment Area Study***) y el N.C.S. ( ***National Comorbidity Survey***). Siendo trastornos que tenían una prevalencia a 12 meses de 0.5%. Diecinueve trastornos en total son incluidos en esta entrevista, 17 trastornos en eje I, un modulo de suicidio y un trastorno en eje II (Trastorno antisocial de la personalidad); incluyéndose este último ya que tiende a ser el más estable en el tiempo y consistente a través de los estudios de trastornos de personalidad, y debido a que tiene un impacto significativo en las decisiones clínicas y el pronóstico.

En la actualidad existen variantes de la entrevista original (M.I.N.I), siendo estas:

**M.I.N.I –PLUS.-** Incluye ahora 23 trastornos; ofrece preguntas sobre exclusiones, subtipificación de trastornos y cronología (ejemplo: edad de inicio) e incluye módulos para trastornos por somatización (hipocondriasis, trastorno dismórfico corporal, trastorno por dolor); trastorno de la conducta; trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno adaptativo, trastorno disfórico premenstrual y trastornos mixtos (ansioso-depresivos). También ofrece un número de nuevos diseños algorítmicos para el manejo de trastornos psicóticos y jerarquizar exclusiones en el caso que un paciente tenga más de un trastorno en el tiempo.

**M.I.N.I.- Screen.-** La necesidad urgente de un instrumento de tamizaje para cuidados primarios que penetre a mas de seis trastornos cubiertos por el SDDS y el PRIME-MD, pero conservando la brevedad de estos instrumentos llevó al desarrollo de esta entrevista.

**M.I.N.I. –Kid.-** Utilizado para la detección de los trastornos más comunes en la infancia y la adolescencia.

## VALIDACION.

Dos estudios paralelos fueron conducidos (Sheehan, 1997; Amorim 1998) para evaluar la validez de los diagnósticos del M.I.N.I. en dos sitios, la universidad del sur de Florida en Tampa y el INSERM (Instituto Nacional para la Salud Mental) en París. Estos estudios usaron una versión del

M.I.N.I que incluía varios diagnósticos en la vida que ahora están confinados al M.I.N.I- plus. Todos los sujetos participantes tenían que tener 18 años de edad o mayores (Sheehan, 1997).

Cada uno de los sujetos en los Estados Unidos primero completó la versión evaluada por el paciente del M.I.N.I. (M.I.N.I. PR) y la versión evaluada por el clínico (M.I.N.I.-CR) seguida por el SCID-P (Sheehan 1997). A cada uno de los sujetos franceses les fue administrada el M.I.N.I. valuado por el clínico seguida por el CIDI. A 80 sujetos (cuarenta de cada sitio) les fueron administrados tanto el SCID-P y el CIDI. Para estos sujetos, el SCID-P les fue administrado antes que el CIDI para 20 sujetos en cada sitio y en los restantes 20 sujetos primero el CIDI que le SCID-P. Para evaluar la confiabilidad del M.I.N.I., 42 sujetos en cada sitio le fue administrado el M.I.N.I. por dos entrevistadores (como una prueba de confiabilidad interevaluador) y subsecuentemente por un tercer entrevistador ciego 1 a 2 días después de la evaluación inicial (como una prueba de confiabilidad de prueba- re prueba).

Un total de 636 sujetos (330 en los Estados Unidos y 306 en Paris) completaron los dos estudios. Las dos muestras fueron uniformemente distribuidas por género; los promedios de edad fueron 44.8 años en los E.U.A y 42.2 años en el sitio Francés (Sheehan 1998, 1997; Amorim 1998 ).

#### CONCORDANCIA DE LOS DIAGNÓSTICOS DEL M.I.N.I-CR CON EL SCID-P.

En general, los diagnósticos del M.I.N.I fueron caracterizados por buenos o muy buenos valores de Kappa, con solamente un diagnóstico (Para dependencia a sustancias actual) debajo de 0.50. La Sensibilidad fue 0.70 o mayor para todos excepto 3 valores (Distimia, trastorno obsesivo compulsivo y dependencia a sustancias actual). Las especificidades y los valores predictivos negativos fueron de 0.85 o más altos a través de todos los diagnósticos. Los valores predictivos positivos fueron muy buenos (cerca del 0.75) para depresión mayor, manía en la vida, trastorno de pánico en la vida y actual, agorafobia en la vida, trastorno psicótico en la vida, anorexia y trastorno por estrés postraumático (TPEP). Ellos fueron buenos (0.60-0.74) para manía actual, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), agorafobia actual, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), dependencia actual a alcohol, dependencia en la vida a sustancias y bulimia. Ellos fueron aceptables, pero en un rango más bajo (0.45-0.59) para distimia, trastorno psicótico actual, fobia simple en la vida, fobia social en la vida y actual, y dependencia actual a sustancias.

#### CONCORDANCIA DE LOS DIAGNÓSTICOS DEL M.I.N.I-PR CON EL SCID-P.

Aunque los diagnósticos generados por los pacientes, usando el M.I.N.I-PR, estaban caracterizados por puntajes muy bajos en kappa comparados con los diagnósticos generados por el

clínico, el acuerdo fue aceptable (0.45-0.59) para el trastorno depresivo mayor, manía en la vida, trastorno de pánico actual y en la vida, agorafobia actual y en la vida, trastorno psicótico en la vida, TOC, TAG y TPEP. El acuerdo fue bueno (0.60-0.74) para dependencia a alcohol, dependencia a sustancias en la vida, y anorexia. El acuerdo, sin embargo fue pobre (debajo de 0.45) para diagnósticos con alta comorbilidad tales como distimia, fobia simple, fobia social, dependencia actual a sustancias. El acuerdo fue también pobre para las psicopatologías más severas (manía actual, y trastorno psicótico actual). Basados en estos hechos, se debe restringir el uso de la versión valuada por el paciente para aquellos pacientes quienes parecen tener menos psicopatología severa.

#### CONCORDANCIA DEL M.I.N.I. CON LOS DIAGNÓSTICOS DEL CIDI.

Los valores de kappa fueron buenos o muy buenos para la mayoría de los diagnósticos, con solamente 2 valores (para fobia simple y TAG) cayendo por debajo de 0.50. La sensibilidad fue de 0.70 o mayor para todos menos 4 valores (pánico, agorafobia, fobia simple, y bulimia en la vida). La especificidad fue de 0.70 o mayor para todos los diagnósticos. Los valores predictivos negativos fueron también muy buenos. Los valores predictivos positivos fueron aceptables para la bulimia en la vida (0.52), episodio maniaco actual (0.56), y fobia social (0.55), pero pobre para TAG (0.34). Para los trastornos psicóticos, la concordancia entre instrumentos fue muy buena si la comparación con el CIDI fue basada en un diagnóstico, un síndrome o una aproximación sintomática. Los pacientes sin trastornos, síntomas, o síndromes fueron identificados con una alta especificidad, resultando en valores predictivos negativos muy buenos. Los valores de sensibilidad fueron muy buenos, y los valores predictivos positivos fueron buenos o muy buenos. Donde existieron discrepancias el M.I.N.I. y el CIDI, ellas pudieron ser atribuidas ampliamente a la coexistencia de síntomas afectivos y psicóticos **(Amorim 1998)**

Para este estudio se utilizaron las dos versiones disponibles en español (2004) para confirmar el diagnóstico de manera retrolectiva y retrospectiva de los Trastornos Externalizados (M.I.N.I. KID) y la comorbilidad común con los adultos (vgr se excluyó padecimientos como enuresis, encopresis, o trastorno de ansiedad por separación) y de manera actual la comorbilidad (M.I.N.I) en adultos.

## **ESCALA DE EVALUACIÓN DE LOS PROBLEMAS EXTERNALIZADOS PARA ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES (EEPE-AA).**

Dadas las características del estudio, y debido a la necesidad de una evaluación cuantitativa de la sintomatología de los Trastornos de la Conducta Disruptiva (TDAH, TC y TOD) en adolescentes y adultos jóvenes (19 a 40 años) requerida en nuestro proyecto, se realizó una revisión previa (hasta el año 2001) y búsqueda de posibles instrumentos existentes que tuvieran las características idóneas para este proyecto, sin embargo :

1) Ninguna de las escalas encontradas evaluaba de manera adecuada los tres trastornos de la conducta disruptiva ya descritos (TDAH, TC y TOD),

2) Ninguno de los instrumentos previos revisados, de manera estandarizada, fue adecuado para adolescentes y adultos jóvenes.

De tal manera que los autores, decidieron diseñar y desarrollar específicamente una escala que fuera adecuada para la evaluación de esta sintomatología en este grupo de edad previamente especificado (19 a 40 años). De esta forma se creó, la Escala de Evaluación de los Problemas Externalizados para Adolescentes y Adultos Jóvenes (**EEPE-AA**), dicha escala tomó en cuenta los instrumentos previos ya existentes que principalmente evalúan sintomatología del trastorno por déficit de atención con hiperactividad, y el resto de los trastornos de la conducta disruptiva, además de un corolario de 3 preguntas que están relacionadas con el consumo y abuso de alcohol, tabaco y sustancias. Un panel de expertos (, G.H.M., R.A.G., F.C.S., y F.P.O.) acordaron que en la elaboración del instrumento se tomaran los reactivos o preguntas que a consideración del panel eran los más importantes de varios instrumentos ya probados en poblaciones clínicas estos son:

- a) **Wender-UTAH rating scale;**
- b) **Escala dimensional de psicopatología para adolescentes;**
- c) **Escala Autoaplicable para Depresión de Birleson (DSRS, Depression Self Rating Scale),**
- d) **Escala Autoaplicable para Adolescentes con TDAH (CEPO) - versión paciente,**
- e) **Escala de Conners para TDAH.**

Posteriormente los participantes y autores de este estudio se reunieron, para establecer afirmaciones en pasado perfecto y en el lenguaje coloquial del altiplano mexicano para adolescentes y adultos jóvenes.

Finalmente, el instrumento clinimétrico llamado **EEPE AA** es una escala de autoevaluación (44 reactivos) para dar respuestas tipo Likert en tres niveles (Nunca, ocasionalmente y frecuentemente), siendo en primera instancia de 41 reactivos que cubren el dominio de los padecimientos externalizados (Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad, Trastorno de la Conducta y Trastorno Oposicionista Desafiante) y como un corolario, tres reactivos que evalúan los correlatos de consumo de alcohol, tabaco y drogas.

A continuación se describe el proceso de desarrollo, y del estudio de su validación y confiabilidad de la escala **EEPE AA**.

#### **A) DESCRIPCIÓN DEL DESARROLLO DEL INSTRUMENTO “*ESCALA DE EVALUACIÓN DE LOS PROBLEMAS EXTERNALIZADOS PARA ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES*” (EEPE AA): ANÁLISIS Y VALIDACIÓN EN POBLACIÓN ABIERTA.**

Primero se realizó un primer pilotaje del instrumento en individuos pertenecientes a una población profesional joven o a población general, con el objetivo de mejorar el entendimiento de cada reactivo y excluir aquellos que menos carga dieran al análisis factorial.

**Metodología :** Se aplicó el instrumento a adolescentes y adultos jóvenes (Residentes, Estudiantes de Medicina, Familiares de Residentes) entre los 12 y 35 años ( promedio: 24.38 y DS: 5.35), que hablaban fluidamente el español y que supieran leer y escribir. Ver tabla 1.

Tabla 1.- Variables sociodemográficas de los sujetos

Participantes en el estudio piloto. (n =106)

	<i>N</i>	%
Masculino	52	49.05
Femenino	54	50.95

Residente	45	42.40
Familiar	29	27.40
Estudiante	32	30.20
Prom. edad	24.4 años	
DS	5.35 +/-	

Se obtuvieron respuestas completas de 106 sujetos para este instrumento, no fue excluido ningún sujetos de los resultados. La edad promedio fue de 24.38 años, y se constituyó por 52 (49.05%) de hombres y 54 (50.95%) de mujeres.

## Resultados

Primero, para probar la **Validez de Constructo** del Instrumento (44 reactivos); se realizó un Análisis Factorial con Rotación Varimax, se identificaron 4 factores (subescalas) que explicaron el **37.6%** de la varianza común, los cuatro factores principales que se encontraron fueron: Oposicionista-Desafiante, Inatento, Hiperactivo-impulsivo, y Disocial.

El primer factor explicó el **10.8%** de la comunalidad y se integró por reactivos como:

- He sido muy desesperado para esperar mi turno,
- Me levantaba del asiento en clase o a la hora de comer,
- He hecho berrinches,
- He culpado a otros de mis errores,
- Me enojaba por cosas insignificantes,

Por tales características denominamos a este factor como **Factor Oposicionistas -Desafiante**.

El segundo factor explicó el **9.2 %** de la comunalidad y se integró por reactivos como:

- He sido muy escandaloso,
- Me levantaba del asiento en clase o a la hora de comer,
- He interrumpido a otros cuando hablan,
- He molestado sólo por molestar,
- Me he entrometido o interrumpido las conversaciones o juegos de otros;

Por cuyas características denominamos este Factor como **Factor Hiperactivo-Impulsivo**.

El tercer factor explicó el **9.0 %** de la comunalidad y se integró por reactivos como:

- He discutido con los adultos,
- He perdido fácilmente mis cosas,
- Terminaba las actividades que comenzaba,
- He tenido problemas para seguir instrucciones,

Por cuyas características denominamos a este factor como **Factor Inatento**.

El cuarto factor explicó el **8.6%** de la comunalidad y se integró por reactivos como:

- Me he escapado de la casa,
- He iniciado peleas físicas,
- He destruido las cosas de los demás intencionalmente.

A este último factor se le denominó como **Factor Disocial**

Para conocer la consistencia interna, se realizó un análisis de consistencia interna, obteniéndose una alpha de Cronbach de **0.84**, además se obtuvo el alpha de Cronbach para cada uno de los 4 factores siendo los siguientes: Oposicionista desafiante : **0.7568** ; Hiperactivo-Impulsivo: **0.7341**; Inatento: **0.6058**; Disocial: **0.7053**.

## **B) VALIDACIÓN Y CONFIABILIDAD DE LA ESCALA EEPE-AA EN POBLACIÓN CLÍNICA.**

Una vez revisados los datos en la población abierta y la adecuación del instrumento **EEPE -AA**, se procedió a su aplicación en una población clínica que fuera similar a la población (adolescentes y adultos jóvenes) en la cual se aplicó durante el estudio principal.

Durante el período del 1 de Junio del 2002 al 15 de Enero del 2003, se aplicó la Escala de Evaluación de Problemas Externalizados para adolescentes y adultos Jóvenes (EEPE-AA) en una población clínica del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente (INPRF) que reunió los siguientes criterios:

#### *CRITERIOS DE INCLUSIÓN.*

1.- Pacientes de ambos sexos entre los 13 y 39 años. Reclutados en los servicios de urgencias, preconsulta, consulta externa y hospitalización del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente".

2.- Todo paciente con al menos un trastorno psiquiátrico que se encuentre clínicamente estable.

3.- Sujetos quienes hayan dado su consentimiento para contestar la escala previa explicación breve de la misma.

#### *CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.*

1.- Aquellos sujetos quienes no hablaban, ni escribían en español y que además no sean capaces de llevar a cabo las indicaciones precisas (para fines del autoregistro).

2.- Pacientes con un estado que no permita que contesten de manera adecuada la escala (vgr episodio psicótico agudo de cualquier etiología, o retraso mental moderado a grave).

#### *CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.*

1.- Pacientes adolescentes y adultos quienes no completaron la evaluación de la escala.

La aplicación del **EEPE AA** se llevó a cabo en los diferentes servicios del INPRF siendo principalmente aplicadas en la consulta externa, incluida la clínica de la adolescencia y hospitalización.

Se aplicó la escala a un total de 640 pacientes, siendo el 45.4 % de los pacientes masculinos y 54.6% femeninos. Ciento cuarenta y ocho sujetos (65 hombres y 83 mujeres) no contestaron la prueba totalmente o bien después de un período de 4 meses se encontraron en los expedientes las escalas sin contestar. De esta manera, finalmente fueron 492 pacientes los que contestaron adecuadamente la evaluación inicial y un subgrupo de 112 pacientes contestaron la escala nuevamente, para la determinación de la confiabilidad temporal del instrumento. La edad promedio fue de 20.5 (DS = +/- 6.5).

La Distribución de los Trastornos Psiquiátricos en la Población Clínica evaluada se Presenta en la tabla 1. Los diagnósticos fueron obtenidos del expediente clínico.

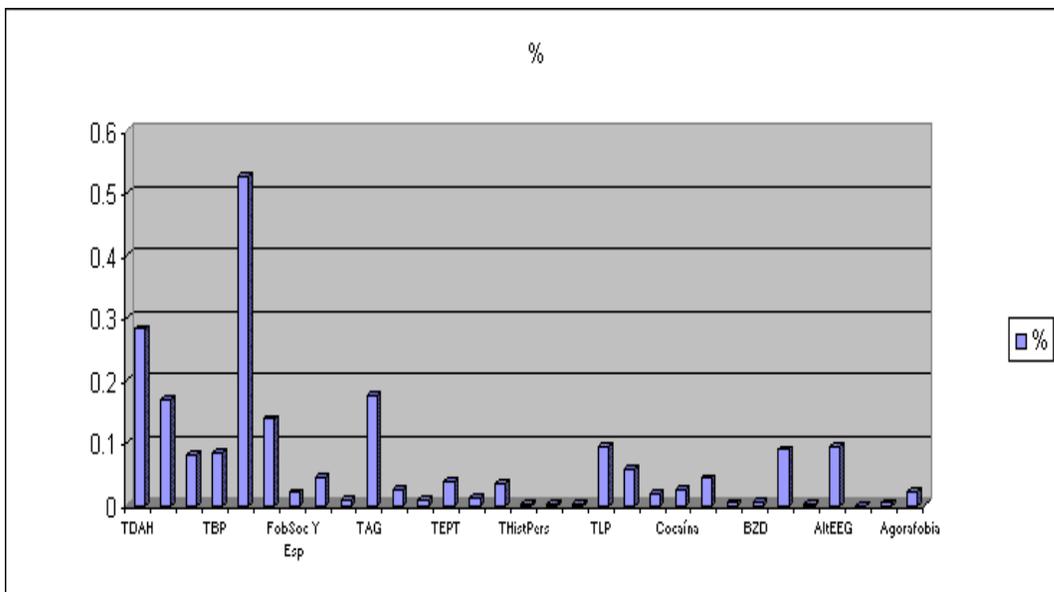


Tabla 1.- Distribución de los diagnósticos psiquiátricos encontrados en la población de estudio (n =492). Obtenidos del expediente clínico. (Estudio de validación y confiabilidad en población clínica)

FRECUENCIA (%) DE TRASTORNOS PSIQUIATRICOS EN LA POBLACIÓN CLÍNICA DE ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES .ESTUDIO VALIDACIÓN Y CONFIABILIDAD EPE AA.

<i>Trastornos</i>	<i>%</i>
<i>T Cond Disruptiva</i>	53.0
<i>T Afect Uni</i>	66.7
<i>T Afect Bipolar</i>	9.0
<i>T Ansiedad</i>	34.4
<i>T Eliminación</i>	3.0
<i>T Personalidad</i>	10.0
<i>T Uso Oh Y Sust</i>	9.9
<i>T Alimentacion</i>	9.0

En un subgrupo de pacientes (n =112), fue posible determinar la confiabilidad prueba- re prueba, el tiempo del intervalo de aplicación del EEPE -AA osciló entre 8 días y 150 días.

Para la Validación de constructo, se realizó el análisis factorial de los datos de la población clínica a través del **Método de extracción por Análisis de componentes principales y del Método de rotación por Normalización Varimax**. De esta forma se obtuvieron 5 factores con una varianza acumulada del 40.7%.

a) **El factor inatención** explicó el 9.9% de la varianza. Los reactivos que finalmente conformaron esta subescala fueron 11 reactivos, siendo: el 1, 4, 5, 8, 10, 12, 17, 19, 26, 28 y 40. ( Para ver la escala final , ver Anexo)

1) He tenido problemas para terminar las tareas escolares en la casa

4 ) He tenido problemas para concentrarme

5) He sido atento en los juegos

8) Te han dicho que parece que no escuchas cuando alguien te habla, es decir, no pusiste atención a lo que te decían.

10) He sido organizado

12) He terminado las actividades que comienzo

17) He tenido problemas para seguir instrucciones

19) He sido alguien que no pone atención y/o olvida donde deja las cosas ( ejemplo, llaves, carteras, libros).

26) He perdido fácilmente mis cosas

28) He podido seguir instrucciones sin problemas

40) He puesto atención en clases sin problemas.

b) **El factor opositor-desafiante** 8.8%. Los reactivos que finalmente conformaron esta la subescala Opositor Desafiante fueron 7 reactivos: el 6, 9, 11, 14, 16, 22, y 25.

6) He discutido con los adultos

9) He tenido explosiones, pierdo el control

11) Me he enojado por cosas insignificantes

14) Me ha molestado que me ordenen hacer cosas, me he rehusado a obedecer a pesar que  
tuvieran razón

16) He hecho berrinches.

22) He culpado a otros de mis errores de manera intencional, sabiendo que yo era el  
responsable de ellos.

25) He sido rencoroso y vengativo cuando alguien me hace algo o se burla de mí.

c) **El factor hiperactivo-impulsivo** el 7.7%. Los reactivos que finalmente conformaron esta  
subescala fueron: el 2, 13, 15, 18, 20, 21, 23, 24, 27 y 29.

2) He actuado como si tuviera un motor por dentro

13) Soy de los que habla mucho, mucho, mucho

15) He sido muy desesperado al esperar mi turno

18) Me he entrometido o interrumpido las conversaciones o juegos de otros

20) Me ha costado trabajo mantenerme sentado (ejemplo, al comer o al estar en clases).

21) He sido muy escandaloso

23) He molestado sólo por molestar

24) He actuado antes de pensar en lugar de pensar antes de actuar, es decir que no pienso lo que hago o digo

27) He interrumpido a otros cuando hablan, es decir que no espero a que ellos terminen por mi impaciencia a participar o contestar

29) He sido muy intrépido o aventado, no mido el peligro.

El cuarto factor obtenido del estudio en la población abierta, en la población clínica se dividió en dos factores:

d) **El factor disocial-predatorio** el cual explicó el 7.5% de la varianza. Los reactivos que conforman esta subescala son: el 3, 7, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, y 39.

3) He iniciado peleas físicas

7) He cumplido las reglas en la casa y en la escuela

31) He estado involucrado en problemas con la policía

32) He sido mentiroso

34) He amenazado a otros para intimidar o simplemente por que me gusta que me tengan miedo.

35) He robado sin que se den cuenta

36) He robado cara a cara

37) He destruido las cosas de los demás intencionalmente , por venganza.

38) He provocado incendios o he quemado alguna pertenencia ajena solo para molestar.

39) He utilizado cuchillos, navajas o pistolas para herir a alguien

Por último,

e) **El factor disocial no predatorio** explicó el 6.8% de la varianza total. Los reactivos que conforman esta subescala son: el 30, 33, 41, 42, 43 y 44.

30) Me he escapado de la casa siempre sin permiso y llegaba horas o incluso días después.

33) Me iba de pinta o me salía de la escuela cuando estaba en clases.

41) Me he sobrepasado sexualmente, he llegado más lejos de lo que quería mi pareja.

42) He fumado

43) Me he puesto borracho

44) Me he puesto borracho

Se determinó el alfa de Cronbach en los dos tiempos de aplicación, es decir al inicio y en aquellos que se aplicó la reprobación (postest), siendo entonces los siguientes valores:  $\alpha = .9114$  y  $\alpha = .9224$  respectivamente.

Para evaluar la confiabilidad temporal de la escala se decidió evaluar mediante dos métodos; el primero, utilizando las calificaciones factoriales y el segundo método a través de las calificaciones por subescalas, controlándose en ambos la edad y los días de diferencia (intervalo) en la respuesta de la escala (test-retest) para tratar de observar el posible impacto del problema de memoria. Las Calificaciones factoriales para cada sujeto se estandarizaron con media 0 y desviación estándar 1. Las Calificaciones del postest se transformaron con la misma matriz de conversión del test inicial.

En cuanto a las confiabilidad prueba- reprobación, se utilizó la  $r$  de Pearson obteniéndose los siguientes resultados para las calificaciones factoriales y para las puntuaciones por subescala:

- a) **Factor inatención** (  $r = 0.77$  y  $r = 0.79$  respectivamente),
- b) **Factor Oposicionista-desafiante** (  $r = 0.64$  vs  $0.74$  respectivamente),
- c) **Factor Hiperactivo- inatento** (  $r = 0.76$  vs  $0.77$  respectivamente),
- d) **Factor Disocial Predatorio** (  $r = 0.69$  vs  $0.78$  respectivamente) y
- e) **Factor Disocial no Predatorio** (  $r = 0.88$  vs  $0.91$  respectivamente).

***ALGUNOS COMENTARIOS ACERCA DE LA ESCALA DE EVALUACIÓN DE LOS PROBLEMAS EXTERNALIZADOS PARA ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES (EEPE-AA).***

Importante es resaltar que las correlaciones fueron bajas o nulas al controlar la edad y la diferencia en días en cuanto a la respuesta del instrumento, es decir que al parecer tanto la edad como la diferencia en días no fueron factores que hubiera podido influir en las respuestas en la escala.

Es de recordarse que como parte de la Validación de Contenido, una vez obtenida la experiencia con la población abierta, se decidió sólo modificar y no eliminar los enunciados confusores de la escala, mediante un consenso del equipo de trabajo cuidando que el sentido de cada enunciado no se perdiera o cambiara sustancialmente, ya que si se eliminaban el equipo de investigación consideró que el instrumento de evaluación perdería contenido.

Una de las conclusiones a la que se llegó con la aplicación de la escala en esta población clínica y su análisis es, que esta escala puede aplicarse y evaluarse de 2 maneras, es decir una por medio de calificaciones factoriales u otra por la suma de las subsescalas formadas por los items de la mayor carga factorial, ya que ambas muestran una adecuada estabilidad y confiabilidad temporal.

Aunque las correlaciones fueron mayores en el análisis que tomó en cuenta las calificaciones por subsescalas que en aquel que utilizó las calificaciones factoriales; la confiabilidad test – retest fue mayor cuando se utilizaron las calificaciones factoriales. Finalmente, a pesar de lo ya comentado para este estudio se prefirió utilizar las puntuaciones de cada subescala.

## **PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO.**

Para la realización del estudio principal, se captaron a los pacientes entre 13 y 39 años de edad, con el diagnóstico confirmado de trastorno bipolar (TBP) tipo I o II según el DSM IV, que acudían ya sea, al servicio de consulta externa y/o a la Clínica de Trastorno Bipolar, del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente”(INPRF). Cada uno de los sujetos ingresados al estudio había sido evaluado para su confirmación diagnóstica, dentro del sistema de evaluación ordinario dentro de la Institución, por médicos psiquiatras certificados con al menos 5 años de experiencia clínica en evaluación de trastornos afectivos. Previa información de los objetivos y naturaleza del proyecto y aceptación por medio de un consentimiento informado en los pacientes y sus padres o tutores, en el caso de ser adolescentes, y solamente en los pacientes si eran adultos, el estudio se llevó a cabo de la siguiente forma:

Primero, para confirmar la presencia de un Trastorno Externalizado (Trastorno por déficit de Atención con Hiperactividad -TDAH- , Trastorno de Conducta –TC- , Trastorno oposicionista desafiante –TOD- ) se realizó el siguiente procedimiento: Los pacientes adolescentes ( hasta 18 años 11 meses de edad) fueron evaluados por medio del Tamizaje y modulo de Trastornos externalizados del Kiddie-SADS-PL versión México, los modulos de TDAH, TC y TOD del MINI KID y la entrevista clínica abierta (diagnósticos observados en el Expediente) y en los pacientes adultos (19 años hasta 39 años) se evaluaron igualmente por medio del K-SADS-PL, solo adecuando las preguntas de manera retrospectiva, del MINI KID, también adecuando las preguntas en pasado y en la entrevista clínica tradicional ( diagnósticos observados en el Expediente). Es importante mencionar, para las consideraciones finales, que solamente el 20% de la muestra contó con un observador externo, siendo en todos los casos algún familiar en primer grado o cónyuge. Para este proyecto los evaluadores iniciales fueron psicólogas entrenadas previamente en los instrumentos de evaluación (K- SADS- PL y MINI KID), con 5 años al menos de experiencia clínica y que eran ciegas al diagnóstico inicial del paciente y también a los objetivos del estudio. El grupo de investigadores principales (G.H.M., R.A.G., F.P.O. J.C.S y L.P.C) determinó respetar el diagnóstico obtenido en cada entrevista y, solo en los casos de duda, el diagnóstico definitivo se obtuvo por medio de la revisión de la entrevista realizada (K-SADS-PL) y el consenso del grupo de investigación principal, que además son clínicos certificados y recertificados, con al menos 10 años de experiencia. Para evaluar la comorbilidad actual, los pacientes fueron evaluados clínicamente por nuestras evaluadoras, siguiendo los criterios diagnósticos del DSM IV y apoyándose en la entrevista altamente estructurada seleccionada para este estudio

(MINI- adultos, MINI-KID-adolescentes), además se obtuvieron los diagnósticos comórbidos establecidos mediante la entrevista clínica tradicional.

Como anteriormente se mencionó, las evaluadoras fueron previamente entrenadas en las entrevistas utilizadas, obteniéndose Kappas interevaluador con una grado de bueno a muy bueno de confiabilidad acordes a los valores obtenidos en los estudios de validación ( Ulloa y cols 2006; Palacios L., y cols 2004). Una vez reunidos los criterios de inclusión y descartando los criterios de exclusión y eliminación se procedió a la aplicación de la Escala Autoaplicable EEPE-AA y a la recolección de los datos clínicos y sociodemográficos en la hoja de registro. Se cuestionaron además del género otros datos sociodemográficos como edad, y empleo u ocupación. En cuanto a la parte clínica se investigaron datos como el número de recaídas y la estancia intrahospitalaria.

Una vez evaluados e ingresados al estudio, considerando los datos mostrados por la literatura científica internacional, se procedió a dividir la muestra de pacientes adolescentes y adultos de acuerdo a la edad de inicio de los síntomas afectivos ( ya sea inicio de los síntomas depresivos o maniacos/hipomaniacos) de la siguiente manera:

1) Trastorno bipolar de inicio muy temprano (**TBPIMT**): Cuando el inicio del trastorno bipolar, ya sea los síntomas depresivos o los síntomas maniacos/hipomaniacos se presentaron antes de los 13 años de edad,

2) Trastorno bipolar de inicio temprano (**TBPIT**): Cuando el inicio del trastorno bipolar, ya sea los síntomas depresivos o los síntomas maniacos/hipomaniacos, fue a partir de los 13 años hasta los 18 años de edad y

3) Trastorno bipolar de inicio en la vida adulta (**TBIA**): Cuando el inicio del trastorno bipolar, ya sea los síntomas depresivos o los síntomas maníacos/hipomaniacos, fue a partir de los 19 años de edad.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

De acuerdo a las variables en estudio, se determinó el cálculo del tamaño de la muestra, siendo como mínimo de 60 pacientes. Se utilizaron Medidas de tendencia central y dispersión para las variables sociodemográficas. Además para las variables categóricas se utilizaron  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher en el caso que existieran menos de cinco mediciones por variable, y para variables dimensionales T de student, además de prueba exacta de Fisher. Así mismo se utilizaron ANOVAS simples para la comparación de los tres grupos determinados según la edad de inicio de los síntomas afectivos.

Al final, se construyó un modelo interactivo de las variables en estudio, a través del software AMOS, obtenido a través de un análisis basado en el modelo de ecuaciones estructurales.

## RESULTADOS

El período de reclutamiento y evaluación fue de Febrero del 2004 a Febrero del 2005. La muestra inicial de pacientes evaluados se constituyó de 73 sujetos, de los cuales se descartaron 4 sujetos por ser mayores de 39 años, 4 pacientes mas fueron eliminados porque no completaron las evaluaciones iniciales correspondientes y 1 por que su trastorno afectivo bipolar fue relacionado con uso de sustancias. De tal manera, que la muestra en estudio fue finalmente constituida por **64 pacientes**.

Como se muestra en la Tabla 1, no existieron diferencias significativas en la edad de los sujetos al momento de la evaluación (mayores de 18 años vs 18 y menores de edad), y el tipo de trastorno bipolar (Exacta de Fisher  $p= 0.104$ ). El 23.5% de los sujetos con TBP I tenían 18 años o menos, y el 46.2% de los sujetos con TBP II estaban en el mismo rango de edad. No existieron diferencias significativas en cuanto el estatus laboral al momento de la evaluación y el subtipo de trastorno bipolar (Exacta de Fisher,  $p = 0.601$ ). Existieron diferencias significativas por genero y el tipo de TBP, el 84.6% de los pacientes con TBP II fueron masculinos ( $p = 0.036$ ) . El 40.6% de la muestra total fueron mujeres.

Al buscar si la edad de inicio del primer episodio afectivo organizada en 3 grupos, es decir la edad de inicio muy temprana (antes de los 13 años), temprana (13 a 18 años) y de inicio en la vida adulta ( mayores de 18 años) del episodio depresivo o episodio de hipomanía/manía, se relacionó con alguno de los subtipos del TBP, no se encontraron diferencias significativas (Inicio muy temprano episodio depresivo: TBP I = 32%, TBP II= 46.2%, TBP total= 34.9%,  $\chi^2(2)=0.96$ ,  $p=0.620$  e Inicio muy temprano del episodio de mania: TBP I= 19.6%, TBP II= 30.8%, TBP total= 21.9%  $\chi^2(2)=2.84$ ,  $p=0.241$ ).

De igual manera, no se encontró relación significativa entre el subtipo del Trastorno bipolar y la frecuencia de Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TBP I= 25.6%, TBP II= 33.3%, TBP total = 27.1%, exacta de Fisher ,  $p = 0.463$ ), Trastorno negativista desafiante ( TBP I = 4.7%, TBP II= 11.1%, TBP total= 5.8%, exacta de Fisher,  $p = 0.442$ ), y/o Trastorno disocial ( TBP I = 6.7%, TBP II= 7.7%, TBP total, 6.9%, exacta de Fisher,  $p = 0.649$ )obtenidos a través de la entrevista KDADS PL; es de señalar que para fines de este estudio se decidió considerar la presencia de un trastorno oposicionista incluso en presencia de un trastorno disocial o afectivo formal al momento de evaluación. Tampoco existió diferencias significativas, cuando se consideró la variable **“al menos un Trastorno**

**externalizado**”, es decir TDAH, TOD y/o TC ( TBP I= 23.4%, TBP II= 27.3%, TBP total= 24.1%, exacta de Fisher p = 0.530) .

Cuando se compararon las distintas comorbilidades, obtenidas por la entrevista MINI o MINI KID, según fuera adulto o adolescente el sujeto evaluado, entre los sujetos con Trastornos bipolar Tipo I o Tipo II, no se encontraron diferencias significativas (ver Tabla 1). Tampoco existieron diferencias significativas, cuando se compararon la Historia Familiar de Trastornos Afectivos (TBP I = 82.4%, TBP II = 76.9%, TBP total = 81.3%, exacta de Fisher p= 0.460), la Historia familiar de Trastornos no afectivos ( TBP I= 66.7%, TBP II= 61.5%, TBP total = 65.6%, exacta de Fisher p= 0.483) y la Historia Familiar de Trastornos médicos ( TBP I = 76.5%, TBP II= 76.9%, TBP total = 76.6%, exacta de Fisher p= 0.643). Existieron diferencias significativas al comparar la conciencia de enfermedad, ya sea nula, parcial o completa, entre el TBP tipo I y el TBP tipo II ( **C.E. Nula** : TBP I = 35.3 %, TBP II = 46.2 %, TBP Total = 37.5%; **C.E. Parcial**: TBP I= 62.7%, TBP II= 30.8%; TBP Total = 56.3%; **C.E. Completa**: TBP I = 2%, TBP II= 23.1%, TBP total = 6.3%,  $\chi^2(2)=9.60$ , p=0.008).

Al intentar relacionar el abuso de alcohol, tabaco o marihuana con el tipo de trastorno bipolar, no se encontró alguna diferencia significativa (Abuso de OH: TBP I 37.3%, TBP II = 23.1%, TBP total= 34.4%, exacta de Fisher p= 0.268; Abuso Tabaco: TBP I = 17.6%, TBP II= 7.7% , TBP total= 15.6%, exacta de Fisher p= 0.345; Abuso de Cannabis: TBP I = 13.7%, TBP II= 0%, TBP total = 10.9%, exacta de Fisher p= 0.186). Lo mismo sucedió al relacionar la dependencia al alcohol, tabaco o marihuana con el Trastorno bipolar tipo I y Tipo II, no encontrándose en ninguno de los tres casos diferencias significativas ( Dependencia OH: TBP I = 17.6%, TBP II= 7.7%, TBP total = 15.6%, exacta de Fisher p= 0.345; Dependencia a Tabaco: TBP I = 13.7%; TBP II= 0%, TBP total = 10.9%, exacta de Fisher p= 0.186; Dependencia a Cannabis: TBP I = 9.8% , TBP II= 0%, TBP total = 7.8%, exacta de Fisher p= 0.308).

**Tabla 1.- Comparación de distintas variables sociodemográficas y clínicas entre el Trastorno Bipolar Tipo I y II.**

Variable	Trastorno Bipolar						p exacta de Fisher
	Tipo I		Tipo II		Total		
	N	%	N	%	n	%	
<b>Edad</b>							
18 años o menores	12	23.5%	6	46.2%	18	28.1%	0.104

19 años o mayores	39	76.5%	7	53.8%	46	71.9%	
<b>Trabajo</b>							
Sin Trabajo Remunerado	27	52.9%	7	53.8%	34	53.1%	0.601
Con Trabajo Remunerado	24	47.1%	6	46.2%	30	46.9%	
<b>Género</b>							
Femenino	24	47.1%	2	15.4%	26	40.6%	0.036*
Masculino	27	52.9%	11	84.6%	38	59.4%	
<b>Edad del primer episodio depresivo</b>							
Inicio muy temprano	16	32.0%	6	46.2%	22	34.9%	$\chi^2(2)=0.96,$ $p=0.620$
Inicio temprano	21	42.0%	4	30.8%	25	39.7%	
Inicio en el Adulto	13	26.0%	3	23.1%	16	25.4%	
<b>Edad del primer episodio manía o hipomanía</b>							
Inicio muy temprano	10	19.6%	4	30.8%	14	21.9%	$\chi^2(2)=2.84,$ $p=0.241$
Inicio temprano	25	49.0%	3	23.1%	28	43.8%	
Inicio en el Adulto	16	31.4%	6	46.2%	22	34.4%	
<b>Trastorno de Déficit de la Atención con Hiperactividad (KSADS-PL)</b>							
Ausente	29	74.4%	6	66.7%	35	72.9%	0.463
Presente	10	25.6%	3	33.3%	13	27.1%	
<b>Trastorno Oposicionista Desafiante (KSADS-PL)</b>							
Ausente	41	95.3%	8	88.9%	49	94.2%	0.442
Presente	2	4.7%	1	11.1%	3	5.8%	
<b>Trastorno de Conducta (KSADS-PL)</b>							
Ausente	42	93.3%	12	92.3%	54	93.1%	0.649
Presente	3	6.7%	1	7.7%	4	6.9%	
<b>Trastornos Externalizados (KSADS-PL)</b>							
Ausente	36	76.6%	8	72.7%	44	75.9%	0.530

Presente	11	23.4%	3	27.3%	14	24.1%	
<b>Riesgo Suicida (MINI)</b>							
Ausente	20	39.2%	6	46.2%	26	40.6%	0.441
Presente	31	60.8%	7	53.8%	38	59.4%	
<b>Hipomanía (MINI)</b>							
Ausente	49	96.1%	11	84.6%	60	93.8%	0.181
Presente	2	3.9%	2	15.4%	4	6.3%	
<b>Trastorno de Pánico (MINI)</b>							
Ausente	47	92.2%	11	84.6%	58	90.6%	0.352
Presente	4	7.8%	2	15.4%	6	9.4%	
<b>Agorafobia (MINI)</b>							
Ausente	43	84.3%	11	84.6%	54	84.4%	0.673
Presente	8	15.7%	2	15.4%	10	15.6%	
<b>Fobia Social (MINI)</b>							
Ausente	38	74.5%	12	92.3%	50	78.1%	0.156
Presente	13	25.5%	1	7.7%	14	21.9%	
<b>Fobia Especifica (MINI)</b>							
Ausente	47	92.2%	11	84.6%	58	90.6%	0.352
Presente	4	7.8%	2	15.4%	6	9.4%	
<b>Trastorno Obsesivo Compulsivo (MINI)</b>							
Ausente	49	96.1%	12	92.3%	61	95.3%	0.500
Presente	2	3.9%	1	7.7%	3	4.7%	
<b>Trastorno por Estrés Postraumático (MINI)</b>							
Ausente	48	94.1%	13	100.0%	61	95.3%	0.500
Presente	3	5.9%			3	4.7%	
<b>Trastorno de Ansiedad Generalizada (MINI)</b>							

Ausente	37	72.5%	11	84.6%	48	75.0%	0.306
Presente	14	27.5%	2	15.4%	16	25.0%	
<b>Trastorno Antisocial de la Personalidad (MINI)</b>							
Ausente	39	76.5%	12	92.3%	51	79.7%	0.193
Presente	12	23.5%	1	7.7%	13	20.3%	
<b>Historia Familiar de Trastornos Afectivos</b>							
Ausente	9	17.6%	3	23.1%	12	18.8%	0.460
Presente	42	82.4%	10	76.9%	52	81.3%	
<b>Historia Familiar de Trastornos no Afectivos</b>							
Ausente	17	33.3%	5	38.5%	22	34.4%	0.483
Presente	34	66.7%	8	61.5%	42	65.6%	
<b>Historia Familiar de Trastornos Médicos</b>							
Ausente	12	23.5%	3	23.1%	15	23.4%	0.643
Presente	39	76.5%	10	76.9%	49	76.6%	
<b>Conciencia de enfermedad</b>							
Nula	18	35.3%	6	46.2%	24	37.5%	$\chi^2(2)=9.60,$ $p=0.008$
Parcial	32	62.7%	4	30.8%	36	56.3%	
Completa	1	2.0%	3	23.1%	4	6.3%	
<b>Abuso de Alcohol</b>							
Ausente	32	62.7%	10	76.9%	42	65.6%	0.268
Presente	19	37.3%	3	23.1%	22	34.4%	
<b>Dependencia al Alcohol</b>							
Ausente	42	82.4%	12	92.3%	54	84.4%	0.345
Presente	9	17.6%	1	7.7%	10	15.6%	
<b>Abuso de Tabaco</b>							
Ausente	42	82.4%	12	92.3%	54	84.4%	0.345

Presente	9	17.6%	1	7.7%	10	15.6%	
<b>Dependencia a Tabaco</b>							
Ausente	44	86.3%	13	100.0%	57	89.1%	0.186
Presente	7	13.7%	0	0.0%	7	10.9%	
<b>Abuso de Cannabis</b>							
Ausente	44	86.3%	13	100.0%	57	89.1%	0.186
Presente	7	13.7%			7	10.9%	
<b>Dependencia a Cannabis</b>							
Ausente	46	90.2%	13	100.0%	59	92.2%	0.308
Presente	5	9.8%			5	7.8%	

Siguiendo con las comparaciones de acuerdo al subtipo de Trastorno Bipolar, al considerar la variable **EDAD** al momento de la evaluación de manera dimensional (Ver Tabla 2) y compararla por tipo de trastorno bipolar, tampoco existieron diferencias significativas (TBP I  $\bar{X}$ = **24.6 años DE= 7.3**; **TBP II  $\bar{X}$ = 24.0 años DE= 7.3** ;  $F(1,62)=1.605,p=0.21$  ). No existieron diferencias significativas, al considerar las edades de inicio del primer episodio depresivo, hipomaniaco/maniaco ó mixto y su relación con el trastorno bipolar tipo I o tipo II (Edad Primer Episodio Depresivo, TBP I  $\bar{X}$ = 15.4 años DE= 5.3 ; TBP II  $\bar{X}$ = 15.8 años, DE= 7.1,  **$F(1,61)=0.058,p=0.811$** ; Edad Primer Episodio Maniaco, TBP I  $\bar{X}$ = 16.7 años, DE = 6.2, TBP II  $\bar{X}$  = 17.8 años, DE= 8.3,  **$F(1,62)=0.285,p=0.595$** ; Edad del Primer episodio Mixto, TBP I  $\bar{X}$ = 17.8 años, DE = 5.2; /TBP II  $\bar{X}$ = 17.7 años ,DE = 4.6,  **$F(1,23)=0.002,p=0.962$** , respectivamente).

Tanto la edad de búsqueda de atención , definida como la edad en la cual por primera vez buscaron atención médica para este trastorno afectivo, como la edad de inicio de la disfunción en al menos un área, descrita por el paciente, no resultaron ser significativas ( Edad de Búsqueda de Atención : TBP I  $\bar{X}$  = 18.9 años, DE = 6.8; TBP II  $\bar{X}$  = 19.9 años DE = 7.7 años,  **$F ( 1,62) = 0.206, p = 0.652$** ; Edad de Inicio de la Disfunción: TBP I  $\bar{X}$  = 17.8 años, DE = 5.9; TBP II  $\bar{X}$  =18.6 años, DE = 7.1,  **$F ( 1,61) = 0.162, p = 0.688$** ).

En cuanto a la relación de las edades de inicio en el consumo de alcohol, tabaco y otras sustancias y el subtipo de trastorno bipolar tenemos que, la edad de inicio para el consumo de alcohol,

evaluado de manera retrospectiva, en presencia de TBP I fue en promedio de 16.6 años (DE = 3.9 años), en presencia de TBP II el promedio de edad fue de 13.8 años (DE = 1.3 años) (**F (1,40) = 2.927, p = 0.095**). La edad de inicio en el consumo de alcohol en el grupo de TBP en general fue de 16.2 años (DE = 3.7 años). La edad de inicio para el consumo de tabaco, también evaluada retrospectivamente, en presencia de TBP I fue en promedio de 14.6 años (DE = 4.6 años), en presencia de TBP II el promedio de edad fue de 17.3 años (DE = 5.9), (**F (1,18) = 0.842, p = 0.371**). La edad de inicio promedio en el grupo en general de TBP fue de 15 años (DE = 4.8 años). No existió ningún tipo de comparación en otras sustancias como cannabis, dado que sólo se registró consumo de cannabis en el TBP subtipo I, con una edad de inicio en el consumo en promedio de 16.4 años (DE = 2.5 años).

Como era de esperarse, existió diferencias significativas en el promedio de hospitalizaciones al comparar los pacientes con TBP I vs TBP II ( 51 vs 13,  $\bar{X} = 1.2$ , DE = 1.9 vs  $\bar{X} = 0.1$ , DE = 0.3, **F (1,62) = 5.008, p = 0.029**). También en la duración de la hospitalizaciones existieron diferencias entre ambos grupos ( 51 vs 13,  $\bar{X} = 20.9$  DE = 23.0 vs  $\bar{X} = 3.5$ , DE = 12.5, **F(1,62)=6.864,p=0.011**). El promedio del tiempo entre el inicio de la enfermedad y la edad de la búsqueda de la atención en el grupo en general con TBP fue de 9.3 años (N = 64, DE = 7.4 años), al comparar el promedio de este tiempo entre ambos subtipos del TBP incluidos en este estudio, no existieron diferencias significativas ( TBP I = 51 vs TBP II= 13,  $\bar{X} = 10$  años, DE = 8 años vs  $\bar{X} = 6.9$  años, DE = 4.3 años, **F(1,62)=1.746,p=0.191**).

En cuanto a las calificaciones totales de las diferentes dimensiones o subescalas de la escala EEPE AA, además de la calificación total, no existieron diferencias significativas al ser comparadas por subtipo de Trastorno bipolar ( TBP I = 51 vs TBP II = 13,  $\bar{X} = 31.6$ , DE = 16.1 vs 34.1, DE 19.9, **F(1,62)=0.215,p=0.645**).

Tabla 2.- Relación de las distintas edades de estudio con el Trastorno Bipolar I y II.

Variable	Trastorno Bipolar									Significancia
	Tipo I			Tipo II			Total			
	n	$\bar{X}$	DE	n	$\bar{X}$	DE	N	$\bar{X}$	DE	

Edad	51	24.6	7.3	13	21.7	7.2	64	24.0	7.3	F(1,62)=1.605, p=0.21
Edad del primer episodio depresivo	50	15.4	5.3	13	15.8	7.1	63	15.5	5.7	F(1,61)=0.058, p=0.811
Edad del primer episodio maniaco	51	16.7	6.2	13	17.8	8.3	64	16.9	6.6	F(1,62)=0.285, p=0.595
Edad del primer episodio mixto	22	17.8	5.2	3	17.7	4.6	25	17.8	5.0	F(1,23)=0.002, p=0.962
Edad del primer episodio psicótico	45	17.9	5.9	6	11.3	5.8	51	17.1	6.2	F(1,49)=6.693, p=0.013
Edad de búsqueda de la Atención	51	18.9	6.8	13	19.9	7.7	64	19.1	6.9	F(1,62)=0.206, p=0.652
Edad de Inicio de la Disfunción	50	17.8	5.9	13	18.6	7.1	63	18.0	6.1	F(1,61)=0.162, p=0.688
Edad de Inicio del consumo de alcohol	36	16.6	3.9	6	13.8	1.3	42	16.2	3.7	F(1,40)=2.927, p=0.095
Edad de Inicio del consumo de tabaco	17	14.6	4.6	3	17.3	5.9	20	15.0	4.8	F(1,18)=0.842, p=0.371
Edad de Inicio del consumo de cannabis	10	16.4	2.5				10	16.4	2.5	
Número de Hospitalizaciones	51	1.2	1.9	13	0.1	0.3	64	1.0	1.7	F(1,62)=5.008, p=0.029
Duración de las hospitalizaciones (días)	51	20.9	23.0	13	3.5	12.5	64	17.3	22.4	F(1,62)=6.864, p=0.011
Tiempo entre el inicio de la enfermedad y la búsqueda de la atención	51	10.0	8.0	13	6.9	4.3	64	9.3	7.4	F(1,62)=1.746, p=0.191
EEPE AA Inatención	51	10.0	4.9	13	11.4	5.9	64	10.3	5.1	F(1,62)=0.773,

										p=0.383
EEPE AA Hiperactivo	51	9.0	5.3	13	8.8	5.6	64	9.0	5.3	F(1,62)=0.007, p=0.936
EEPE AA Opositorista Desafiante	51	3.3	2.4	13	3.5	2.9	64	3.3	2.5	F(1,62)=0.129, p=0.72
EEPE AA Disocial Predatorio	51	6.3	3.3	13	7.0	4.5	64	6.4	3.5	F(1,62)=0.43, p=0.514
EEPE AA Disocial no Predatorio	51	3.2	2.7	13	3.3	3.3	64	3.2	2.8	F(1,62)=0.03, p=0.863
EPE AA Total	51	31.6	16.1	13	34.1	19.9	64	32.1	16.8	F(1,62)=0.215, p=0.645

Al considerar al grupo de pacientes evaluados de acuerdo a la edad de inicio del episodio depresivo no se encontraron, en los tres grupos ya descritos, diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con TBP tipo I o II ( **ver tabla 3** ) ( $\chi^2(2)=0.955, p=0.620$ ). Se observó que el 46.2% de los pacientes con TBP II tuvieron su primer episodio depresivo antes de los 13 años de edad. También es de señalar que al menos el 74 % de los pacientes con Trastorno Bipolar Tipo I y el 77% con TBP II, iniciaron la sintomatología depresiva antes de los 18 años.

En cuanto a la edad de los sujetos al momento de la entrevista entre los 3 grupos determinados por la edad de inicio del primer episodio depresivo existieron diferencias significativas (Menores de 18 años, Grupo EIMT : 55.6% vs Grupo EIT: 44% vs Grupo EIA: 0%, 19 Años y mayores, Grupo EIMT: 26.7% vs EIT : 37.8% vs EIA: 35.6%  $\chi^2(2)=0.617, p=0.008$  ). No existieron diferencias significativas cuando se compararon estos grupos por variables como Estatus laboral ( $\chi^2(2)=0.079, p=0.961$  ) , Sexo ( $\chi^2(2)=3.006, p=0.222$ ). Lo mismo sucedió cuando se compararon por las variables clínicas, la mayor parte entidades diagnósticas, obtenidas a través de la entrevista MINI como la presencia del Trastorno por déficit de Atención con Hiperactividad ( $\chi^2(2)=1.693, p=0.429$ ), el Trastorno oposicionista desafiante ( $\chi^2(2)=0.152, p=0.927$ ), el Trastorno de Conducta ( $\chi^2(2)=1.047, p=0.592$ ), la presencia de Riesgo Suicida actual ( $\chi^2(2)=2.249, p=0.325$ ), los diferentes Trastornos de ansiedad (Trastorno de Pánico  $\chi^2(2)=1.482, p=0.477$ , Agorafobia  $\chi^2(2)=1.191, p=0.551$ , Fobia social  $\chi^2(2)=0.508, p=0.776$ , Fobia

específica  $\chi^2(2)=3.665, p=0.160$ , Trastorno Obsesivo Compulsivo,  $\chi^2(2)=1.741, p=0.419$ , Trastorno por estrés postraumático  $\chi^2(2)=2.237, p=0.327$  y Trastorno de ansiedad generalizada  $\chi^2(2)=4.583, p=0.101$ , y el Trastorno de Personalidad Antisocial ( $\chi^2(2)=0.288, p=0.866$ ). Tampoco se encontraron diferencias significativas al compararse por la presencia de Síntomas Psicóticos Positivos ( $\chi^2(2)=0.802, p=0.670$ ), Síntomas Psicóticos Negativos ( $\chi^2(2)=0.372, p=0.830$ ), Historia Familiar de Trastornos Afectivos ( $\chi^2(2)=2.113, p=0.348$ ), Historia Familiar de Trastornos no Afectivos ( $\chi^2(2)=0.671, p=0.715$ ), e Historia Familiar de Trastornos Médicos ( $\chi^2(2)=0.482, p=0.786$ ). En cuanto al abuso o dependencia a Alcohol (Abuso OH  $\chi^2(2)=1.693, p=0.429$ , Dependencia OH  $\chi^2(2)=3.450, p=0.178$ ), Tabaco ( Dependencia Tabaco  $\chi^2(2)=1.596, p=0.450$ ) y Cannabis (Abuso Cannabis  $\chi^2(2)=4.091, p=0.129$ , Dependencia Cannabis  $\chi^2(2)=0.802, p=0.670$ ) no existieron diferencias significativas, excepto por la relación con el Abuso de Tabaco, donde existió una tendencia ( Depresion Inicio muy Temprano 20 %, Inicio Temprano 70 %, Inicio en la vida adulta 10%,  $\chi^2(2)=4.621, p=0.099$ ).

Tabla 3.- Comparación de los porcentajes de variables clínicas y sociodemográficas de acuerdo a la edad de inicio del primer episodio depresivo.

Variable	Primer episodio depresivo						Significancia
	Inicio muy temprano		Inicio Temprano		Inicio en el Adulto		
	n	%	N	%	n	%	
<b>Diagnóstico</b>							
TIPO I	16	32.0%	21	42.0%	13	26.0%	$\chi^2(2)=0.955,$ $p=0.620$
TIPO II	6	46.2%	4	30.8%	3	23.1%	
<b>Edad</b>							
18 años o menores	10	55.6%	8	44.4%			$\chi^2(2)=0.617,$ $p=0.008$
19 años o mayores	12	26.7%	17	37.8%	16	35.6%	
<b>Trabajo</b>							

Sin Trabajo Remunerado	12	36.4%	13	39.4%	8	24.2%	$\chi^2(2)=0.079$ , $p=0.961$
Con Trabajo Remunerado	10	33.3%	12	40.0%	8	26.7%	
<b>Sexo</b>							
Femenino	6	23.1%	13	50.0%	7	26.9%	$\chi^2(2)=3.006$ , $p=0.222$
Masculino	16	43.2%	12	32.4%	9	24.3%	
<b>Trastorno de Déficit de la Atención con Hiperactividad</b>							
Ausente	9	26.5%	15	44.1%	10	29.4%	$\chi^2(2)=1.693$ , $p=0.429$
Presente	6	46.2%	4	30.8%	3	23.1%	
<b>Trastorno Oposicionista Desafiante</b>							
Ausente	12	25.0%	21	43.8%	15	31.3%	$\chi^2(2)=0.152$ , $p=0.927$
Presente	1	33.3%	1	33.3%	1	33.3%	
<b>Trastorno de Conducta</b>							
Ausente	17	32.1%	22	41.5%	14	26.4%	$\chi^2(2)=1.047$ , $p=0.592$
Presente	1	25.0%	1	25.0%	2	50.0%	
<b>Trastornos Externalizados</b>							
Ausente	12	27.9%	19	44.2%	12	27.9%	$\chi^2(2)=1.387$ , $p=0.500$
Presente	6	42.9%	4	28.6%	4	28.6%	
<b>Riesgo Suicida (MINI)</b>							
Ausente	6	24.0%	12	48.0%	7	28.0%	$\chi^2(2)=2.249$ , $p=0.325$
Presente	16	42.1%	13	34.2%	9	23.7%	
<b>Hipomanía (MINI)</b>							

Ausente	22	37.3%	23	39.0%	14	23.7%	$\chi^2(2)=2.624,$ $p=0.269$
Presente	0	0.0%	2	50.0%	2	50.0%	
<b>Trastorno de Pánico (MINI)</b>							
Ausente	19	33.3%	24	42.1%	14	24.6%	$\chi^2(2)=1.482,$ $p=0.477$
Presente	3	50.0%	1	16.7%	2	33.3%	
<b>Agorafobia (MINI)</b>							
Ausente	17	32.1%	22	41.5%	14	26.4%	$\chi^2(2)=1.191,$ $p=0.551$
Presente	5	50.0%	3	30.0%	2	20.0%	
<b>Fobia Social (MINI)</b>							
Ausente	16	32.7%	20	40.8%	13	26.5%	$\chi^2(2)=0.508,$ $p=0.776$
Presente	6	42.9%	5	35.7%	3	21.4%	
<b>Fobia Especifica (MINI)</b>							
Ausente	18	31.6%	23	40.4%	16	28.1%	$\chi^2(2)=3.665,$ $p=0.160$
Presente	4	66.7%	2	33.3%			
<b>Trastorno Obsesivo Compulsivo (MINI)</b>							
Ausente	20	33.3%	24	40.0%	16	26.7%	$\chi^2(2)=1.741,$ $p=0.419$
Presente	2	66.7%	1	33.3%			
<b>Trastorno por Estrés Postraumático (MINI)</b>							
Ausente	20	33.3%	25	41.7%	15	25.0%	$\chi^2(2)=2.237,$ $p=0.327$
Presente	2	66.7%	0	0.0%	1	33.3%	
<b>Trastorno de Ansiedad Generalizada (MINI)</b>							

Ausente	13	27.7%	20	42.6%	14	29.8%	$\chi^2(2)=4.583,$ $p=0.101$
Presente	9	56.3%	5	31.3%	2	12.5%	
<b>Trastorno Antisocial de la Personalidad (MINI)</b>							
Ausente	18	36.0%	19	38.0%	13	26.0%	$\chi^2(2)=0.288,$ $p=0.866$
Presente	4	30.8%	6	46.2%	3	23.1%	
<b>Síntomas Psicóticos Negativos</b>							
Ausente	16	33.3%	19	39.6%	13	27.1%	$\chi^2(2)=0.372,$ $p=0.830$
Presente	6	40.0%	6	40.0%	3	20.0%	
<b>Síntomas Psicóticos Positivos</b>							
Ausente	4	28.6%	7	50.0%	3	21.4%	$\chi^2(2)=0.802,$ $p=0.670$
Presente	18	36.7%	18	36.7%	13	26.5%	
<b>Historia Familiar de Trastornos Afectivos</b>							
Ausente	3	25.0%	4	33.3%	5	41.7%	$\chi^2(2)=2.113,$ $p=0.348$
Presente	19	37.3%	21	41.2%	11	21.6%	
<b>Historia Familiar de Trastornos no Afectivos</b>							
Ausente	8	38.1%	9	42.9%	4	19.0%	$\chi^2(2)=0.671,$ $p=0.715$
Presente	14	33.3%	16	38.1%	12	28.6%	
<b>Historia Familiar de Trastornos Médicos</b>							
Ausente	5	33.3%	7	46.7%	3	20.0%	$\chi^2(2)=0.482,$ $p=0.786$
Presente	17	35.4%	18	37.5%	13	27.1%	
<b>Consumo de Alcohol (Abuso)</b>							

Ausente	15	36.6%	14	34.1%	12	29.3%	$\chi^2(2)=1.693,$ $p=0.429$
Presente	7	31.8%	11	50.0%	4	18.2%	
<b>Consumo de Alcohol (Dependencia)</b>							
Ausente	21	39.6%	19	35.8%	13	24.5%	$\chi^2(2)=3.450,$ $p=0.178$
Presente	1	10.0%	6	60.0%	3	30.0%	
<b>Consumo de Tabaco (Abuso)</b>							
Ausente	20	37.7%	18	34.0%	15	28.3%	$\chi^2(2)=4.621,$ $p=0.099$
Presente	2	20.0%	7	70.0%	1	10.0%	
<b>Consumo de Tabaco (Dependencia)</b>							
Ausente	21	37.5%	21	37.5%	14	25.0%	$\chi^2(2)=1.596,$ $p=0.450$
Presente	1	14.3%	4	57.1%	2	28.6%	
<b>Consumo de Cannabis (Abuso)</b>							
Ausente	20	35.7%	20	35.7%	16	28.6%	$\chi^2(2)=4.091,$ $p=0.129$
Presente	2	28.6%	5	71.4%			
<b>Consumo de Cannabis (Dependencia)</b>							
Ausente	21	36.2%	23	39.7%	14	24.1%	$\chi^2(2)=0.802,$ $p=0.670$
Presente	1	20.0%	2	40.0%	2	40.0%	

El promedio de edad al momento de la entrevista de los sujetos que pertenecieron al grupo que inicio muy temprano con respecto a su primer episodio depresivo ( **Ver tabla 4**) fue significativamente menor ( $N = 22$ ,  $\bar{X} = 21.7$  años ,  $DE= 8.2$  años), comparado con los sujetos del grupo de inicio temprano (  $N = 25$ ,  $\bar{X} = 22.6$  años,  $DE = 6.2$  años), con aquellos del grupo que pertenecieron al de inicio en la vida adulta (  $N= 16$ ,  $\bar{X}= 28.8$  años,  $DE = 5.3$  años,  $F(2,60)=5.827,p=0.005$ ).

Como era de esperarse, el promedio de edad del inicio del primer episodio depresivo fue significativamente menor en el grupo de inicio muy temprano (  $N = 22$ ,  $\bar{X} = 9.8$  años,  $DE = 1.9$  años) comparado con los dos grupos restantes ( Inicio Temprano,  $N = 25$ ,  $\bar{X} = 16.5$  años,  $DE = 3.6$  años, e Inicio en la Vida Adulta,  $N = 16$ ,  $\bar{X} = 23.4$  años ,  $DE = 7.7$  años,  $F(2,60)=134.372,p=0.0001$ ). La edad de Inicio del primer episodio maniaco, en el grupo de inicio muy temprano del primer episodio depresivo fue significativamente menor comparado con la edad de inicio del grupo de inicio temprano y de inicio en la vida adulta con respecto al primer episodio depresivo (  $N= 22$ ,  $\bar{X}= 12.3$  años,  $DE = 4$  años,  $N = 25$ ,  $\bar{X}= 16.5$  años,  $DE= 3.6$  años, y  $N = 16$ ,  $\bar{X}= 23.4$  años,  $DE = 7.7$  años respectivamente,  $F(2,60)=22.499,p<0.001$ ).

También existieron diferencias significativas, con respecto a la edad de inicio del primer episodio mixto, siendo significativamente menor el promedio de edad para el grupo de pacientes con Inicio muy Temprano ( $N = 14$ ,  $\bar{X} = 15.7$  años,  $DE = 3.3$  años) comparado con el grupo de inicio temprano y de inicio en la vida adulta (  $N = 7$ ,  $\bar{X} = 18.1$  años,  $DE = 5.2$  años,  $N = 4$ ,  $\bar{X} = 24.5$  años,  $DE = 4.4$  años respectivamente,  $F(2,22)=7.277,p=0.004$ ).

La edad de inicio de los síntomas psicóticos fue mucho menor en el grupo de inicio muy temprano del primer episodio (  $N = 19$ ,  $\bar{X} = 12.3$  años ,  $DE = 3.9$  años) depresivo comparado con la edad de inicio en el grupo de inicio temprano y de inicio en la vida adulta (  $N= 18$ ,  $\bar{X} = 18$  años,  $DE= 4$  años, y  $N = 13$ ,  $\bar{X} = 22.5$  años,  $DE= 6.4$  años, respectivamente,  $F(2,47)=18.673,p<0.001$ ).

Al comparar la edad en la que por primera vez se buscó atención, no existieron diferencias significativas entre el grupo de inicio muy temprano y de inicio temprano (  $N = 22$ ,  $\bar{X} = 17.3$  años ,  $DE = 7.3$  años, y  $N = 25$ ,  $\bar{X} = 16.9$  años,  $DE = 5.5$  años), sin embargo sí existió diferencias significativas al ser comparados con la edad de inicio en la vida adulta (  $N= 16$ ,  $\bar{X} = 24.4$  años,  $DE = 5.1$  años,  $F(2,60)=8.462,p=0.001$ ).

No obstante lo arriba inmediatamente mencionado, los sujetos del grupo de inicio muy temprano con respecto al primer episodio depresivo mostraron disminución a una edad promedio menor con respecto a al grupo de inicio temprano y al grupo de inicio en la vida adulta (  $N= 21$ ,  $\bar{X} = 13.4$  años,  $DE = 3.3$ ,  $N = 25$ ,  $\bar{X} = 18.4$  años,  $DE = 4.9$  años, y  $N= 16$ ,  $\bar{X} = 23.1$  años,  $DE = 6.6$  años, respectivamente  $F(2,59)=17.351,p<0.001$ ).

Con respecto a la edad de inicio en el consumo de alcohol y otras sustancias, solamente la edad de inicio en el consumo de alcohol, fue significativamente diferente en los tres grupos de comparación, siendo menor para el grupo de inicio muy temprano, intermedia para el grupo de inicio

Temprano y mayor en el grupo de inicio en la vida Adulta (  $N = 15$ ,  $\bar{X} = 14.3$  años,  $DE = 3.9$  años,  $N = 17$ ,  $\bar{X} = 16.6$  años,  $DE = 2.7$  años, y  $N = 10$ ,  $\bar{X} = 18.4$  años,  $DE = 3.9$  años, respectivamente  $F(2,39) = 4.503, p = 0.017$ ). No existieron diferencias significativas con respecto a la edad de inicio en el consumo de tabaco (  $N = 5$ ,  $\bar{X} = 14$  años,  $DE = 2$  años,  $N = 10$ ,  $\bar{X} = 14.3$  años,  $DE = 6$  años,  $N = 5$ ,  $\bar{X} = 17.4$  años,  $DE = 3.5$ , respectivamente  $F(2,17) = 0.841, p = 0.449$ ) y la edad de inicio en el consumo de Cannabis (  $N = 2$ ,  $\bar{X} = 15$  años,  $DE = 2.8$  años,  $N = 6$ ,  $\bar{X} = 17.7$  años,  $DE = 2$  años,  $N = 2$ ,  $\bar{X} = 14$  años,  $DE = 1.4$  años, respectivamente  $F(2,7) = 2.991, p = 0.115$ )

Al evaluarse el tiempo entre el inicio de la enfermedad y la búsqueda de atención, los sujetos del grupo de inicio muy temprano reportaron, con tendencia a la significancia, que en promedio existió un intervalo de 12.4 años (  $N = 22$ ,  $DE = 8.8$  años) comparado con 7.8 años para el grupo de inicio temprano (  $N = 25$ ,  $DE = 5.9$  años) y 7.7 años para el grupo de inicio en la vida adulta (  $N = 16$ ,  $DE = 7.0$ ,  $F(2,60) = 2.896, p = 0.063$ ). No se encontraron diferencias ni clínicas ni estadísticamente significativas, al comprar entre los tres grupos, el número de hospitalizaciones ( $F(2,60) = 0.946, p = 0.394$ ) y la duración promedio de las mismas (  $F(2,60) = 2.309, p = 0.108$ ).

Con respecto a la calificación total y por subescalas del EEPE AA, se encontró que existió diferencias significativas para la **Subescala de Inatención**, siendo mayor la puntuación promedio para el grupo de inicio muy temprano comparado con los otros dos grupos (  $N = 22$ ,  $\bar{X} = 12.5$ ,  $DE = 5.5$ ,  $N = 25$ ,  $\bar{X} = 9.4$ ,  $DE = 4.8$ ,  $N = 16$ ,  $\bar{X} = 9.1$ ,  $DE = 4.1$ , respectivamente  $F(2,60) = 3.135, p = 0.051$ ). Existió tendencia a la significancia al comparar tanto la puntuación promedio de la **subescala de Hiperactividad** como la puntuación promedio de toda la **Escala EEPE AA** entre los tres grupos, siendo mayor la encontrada en el grupo de inicio muy temprano comparada con la puntuación promedio de los dos grupos restantes ( Sub escala de Hiperactividad,  $N = 22$ ,  $\bar{X} = 10.8$ ,  $DE = 5.2$ ,  $N = 25$ ,  $\bar{X} = 9.0$ ,  $DE = 5.4$ ,  $N = 16$ ,  $\bar{X} = 6.9$ ,  $DE = 4.3$ ,  $F(2,60) = 2.653, p = 0.079$  y Puntuación Total de la Escala EEPE AA,  $N = 22$ ,  $\bar{X} = 38.5$ ,  $DE = 16.7$ ,  $N = 25$ ,  $\bar{X} = 31.5$ ,  $DE = 17.0$ ,  $N = 16$ ,  $\bar{X} = 26.4$ ,  $DE = 13.1$ ,  $F(2,60) = 2.749, p = 0.072$  ). No existieron diferencias significativas al comprar las puntuaciones promedio de las **Subescalas Oposicionista –Desafiante** (  $N = 22$ ,  $\bar{X} = 4.0$ ,  $DE = 2.5$ ,  $N = 25$ ,  $\bar{X} = 3.4$ ,  $DE = 2.7$ ,  $N = 16$ ,  $\bar{X} = 2.3$ ,  $DE = 2.0$ ,  $F(2,60) = 2.334, p = 0.106$  ), **Disocial predatorio** ( $N = 22$ ,  $\bar{X} = 7.6$ ,  $DE = 3.8$ ,  $N = 25$ ,  $\bar{X} = 6.2$ ,  $DE = 3.6$ ,  $N = 16$ ,  $\bar{X} = 5.5$ ,  $DE = 2.5$ ,  $F(2,60) = 1.989, p = 0.146$ ), y **Disocial No Predatorio** ( $N = 22$ ,  $\bar{X} = 3.5$ ,  $DE = 2.7$ ,  $N = 25$ ,  $\bar{X} = 3.4$ ,  $DE = 2.8$ ,  $N = 16$ ,  $\bar{X} = 2.6$ ,  $DE = 2.9$ ,  $F(2,60) = 0.631, p = 0.536$ ).

Tabla 4.- Comparación de los promedios de variables clínicas y clinimétricas de acuerdo a la edad de inicio del primer episodio depresivo.

Variable	Primer episodio depresivo									Significancia
	Inicio muy temprano			Inicio Temprano			Inicio en el Adulto			
	N	$\bar{X}$	DE	n	$\bar{X}$	DE	N	$\bar{X}$	DE	
Edad	22	21.7	8.2	25	22.6	6.2	16	28.8	5.3	F(2,60)=5.827, p=0.005
Edad Inicio primer episodio depresivo	22	9.8	1.9	25	15.8	1.5	16	23.0	4.0	F(2,60)=134.372, p=0.0001
Edad Inicio primer episodio maniaco	22	12.3	4.0	25	16.5	3.6	16	23.4	7.7	F(2,60)=22.499, p<0.001
Edad Inicio primer episodio mixto	14	15.7	3.3	7	18.1	5.2	4	24.5	4.4	F(2,22)=7.277, p=0.004
Edad Inicio primer episodio psicótico	19	12.3	3.9	18	18.0	4.0	13	22.5	6.4	F(2,47)=18.673, p<0.001
Edad de búsqueda de la Atención	22	17.3	7.3	25	16.9	5.5	16	24.4	5.1	F(2,60)=8.462, p=0.001
Edad de Inicio de la Disfunción	21	13.4	3.3	25	18.4	4.9	16	23.1	6.6	F(2,59)=17.351, p<0.001
Edad de Inicio del consumo de alcohol	15	14.3	3.9	17	16.6	2.7	10	18.4	3.9	F(2,39)=4.503, p=0.017
Edad de Inicio del consumo de tabaco	5	14.0	2.0	10	14.3	6.0	5	17.4	3.5	F(2,17)=0.841, p=0.449
Edad de Inicio del consumo de cannabis	2	15.0	2.8	6	17.7	2.0	2	14.0	1.4	F(2,7)=2.991, p=0.115
Número de Hospitalizaciones	22	0.6	1.0	25	1.2	2.4	16	1.2	1.2	F(2,60)=0.946, p=0.394

Duración de las hospitalizaciones (días)	22	9.0	20.3	25	22.1	24.2	16	20.5	20.8	F(2,60)=2.309, p=0.108
Tiempo entre el inicio de la enfermedad y la búsqueda de la atención	22	12.4	8.8	25	7.8	5.9	16	7.7	7.0	F(2,60)=2.896, p=0.063
EEPE AA Inatención	22	12.5	5.5	25	9.4	4.8	16	9.1	4.1	F(2,60)=3.135, p=0.051
EEPE AA Hiperactivo	22	10.8	5.2	25	9.0	5.4	16	6.9	4.3	F(2,60)=2.653, p=0.079
EEPE AA Oposicionista Desafiante	22	4.0	2.5	25	3.4	2.7	16	2.3	2.0	F(2,60)=2.334, p=0.106
EEPE AA Disocial Predatorio	22	7.6	3.8	25	6.2	3.6	16	5.5	2.5	F(2,60)=1.989, p=0.146
EEPE AA Disocial no Predatorio	22	3.5	2.7	25	3.4	2.8	16	2.6	2.9	F(2,60)=0.631, p=0.536
EPE AA Total	22	38.5	16.7	25	31.5	17.0	16	26.4	13.1	F(2,60)=2.749, p=0.072

Al considerar al grupo de pacientes evaluados de acuerdo a la edad de inicio del primer episodio maniaco o hipomaniaco no se encontraron en los tres grupos diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con TBP tipo I o II ( **ver tabla 5**) (TBP I , EIMT, N= 10, 19.6%, EIT, N= 25, 49.0%, EIA, N= 16, 31.4%, TBP II, EIMT, N= 4, 30.8%, EIT, N= 3, 23.1 %, EIA, N= 6, 46.2%,  $\chi^2(2)=2.842,p=0.241$ ).

Existieron diferencias significativas en cuanto a la edad de los sujetos al momento de la entrevista, divididos en dos grupos 18 años o menores ó 19 años o mayores, entre los 3 grupos determinados por la edad de inicio del primer episodio maniaco o hipomaniaco, existiendo diferencias significativas entre los menores de 18 años (Grupo EIMT : 33.3% vs Grupo EIT: 66.7 % vs Grupo EIA: 0%) y los que tenían 19 Años y mayores (Grupo EIMT: 17.4 % vs EIT: 37.0 % vs EIA: 45.7 %,  $\chi^2(2)=12.241,p=0.002$ ) . No existieron diferencias significativas cuando se compararon estos grupos

por variables como el estatus laboral (Remunerado vs No Remunerado, EIMT: 17.6%, EIT: 50.0%, EIA: 32.4% vs EIMT: 26.7%, EIT: 36.7%, EIA: 36.7% respectivamente,  $16\chi^2(2)=0.079, p=0.961$ ), Sexo (Femenino: EIMT: 23.1%, EIT 50%, EIA: 26.9%, Masculino: EIMT : 21.1%, EIT: 39.5%, EIA: 39.5%  $\chi^2(2)=1.127, p=0.569$ ). Cuando se compararon las frecuencias de los distintos diagnósticos comórbidos obtenidos a través de la entrevista altamente estructurada MINI, se encontró diferencias significativas con respecto al Trastorno por déficit de Atención con Hiperactividad (N= 13, EIMT : 53.8%, EIT: 30.8%, EIA: 15.4%;  $\chi^2(2)=10.118, p = 0.006$ ), al Trastorno oposicionista desafiante ( N= 3, EIMT: 100 %, EIT: 0.0%, EIA: 0.0%  $\chi^2(2)=13.371, p=0.001$ ), al Trastorno de Conducta ( N= 4, EIMT: 75%, EIT: 25%, EIA: 0 %,  $\chi^2(2)=7.163, p=0.028$ ), a los Trastornos Externalizados en general ( N= 14, EIMT: 50%, EIT: 35.7%, y EIA: 14.3%;  $\chi^2(2)=7.157, p=0.028$  ), a la presencia de Riesgo Suicida en el momento de la evaluación ( N= 38, EIMT: 31.6%, EIT: 44.7%, EIA: 23.7%;  $\chi^2(2)=7.157, p = 0.028$ ). No existieron diferencias significativas al ser comparadas las distintas frecuencias de los Trastornos de ansiedad con respecto a la edad de inicio del episodio afectivo hipomaniaco /maniaco (Trastorno de Pánico, N= 6, EIMT: 50%, EIT: 33%, EIA: 16.7%  $\chi^2(2)=3.162, p=0.206$ ; Agorafobia N= 10, EIMT: 40%, EIT: 40%, EIA: 20%,  $\chi^2(2)=2.53, p = 0.282$ ; Fobia social, N= 14, EIMT: 21.4%, EIT: 42.9%, EIA: 35.7%,  $\chi^2(2)=0.993, p=0.014$ ; Fobia específica, N= 6, EIMT: 33%, EIT: 66.7%, EIA: 0 %,  $\chi^2(2)=3.468, p=0.177$ ; Trastorno Obsesivo Compulsivo, N= 3, EIMT: 0 %, EIT: 100 %, EIA: 0 %,  $\chi^2(2)= 4.047, p=0.132$ ; Trastorno por estrés postraumático, N= 3, EIMT: 0 %, EIT: 66.7 %, EIA: 33.3 %  $\chi^2(2)= 1.067, p=0.586$ ; y Trastorno de ansiedad generalizada, N= 16, EIMT: 25.0 %, EIT: 56.3 %, EIA: 18.8%,  $\chi^2(2)=2.372, p=0.305$ ), y el Trastorno de Personalidad Antisocial (N= 13, EIMT: 23.1%, EIT: 46.2 % , EIA : 30.8%,  $\chi^2(2)=0.094, p=0.954$ ).

De la misma forma no se encontraron diferencias significativas al compararse por la presencia de Síntomas Psicóticos Positivos (N= 49, EIMT: 22.4%, EIT: 46.9%, EIA: 30.6%,  $\chi^2(2)=1.378, p=0.502$ ), Síntomas Psicóticos Negativos (N= 16, EIMT: 31.3 %, EIT: 37.5 %, EIA: 31.3 %,  $\chi^2(2)=1.108, p=0.575$ ), Historia Familiar de Trastornos Afectivos ( EIMT: 25. 0 %, EIT : 44.2 %, EIA: 30.8 %,  $\chi^2(2)=2.302, p=0.316$ ), Historia Familiar de Trastornos no Afectivos (N = 42, EIMT: 21.4 %, EIT: 47.6 %, EIA: 31.0 %,  $\chi^2(2)=0.846, p=0.655$ ), e Historia Familiar de Trastornos Médicos (N = 49, EIMT: 24.5 %, EIT : 40.8 %, EIA: 34.7 %,  $\chi^2(2)=1.071, p=0.585$ ).

De la misma manera no existieron diferencias significativas para el consumo de Alcohol, tanto en el patrón de abuso ( N = 22, EIMT: 27.3 %, EIT: 45.5 %, EIA: 27.3 %,  $\chi^2(2)=0.961, p = 0.619$ ) o dependencia ( N = 10, EIMT: 10 %, EIT: 70 %, EIA: 20 %,  $\chi^2(2)= 3.343, p=0.188$ ). Tampoco se

encontraron diferencias significativas en el patrón de abuso a Tabaco (N= 10, EIMT: 20 %, EIT: 50 %, EIA : 30 %,  $\chi^2(2)=0.191$ ,  $p=0.909$ ), de dependencia a Tabaco (N= 7, EIMT: 0 %, EIT: 71.4 %, EIA: 28.6 %,  $\chi^2(2)= 3.173$ ,  $p=0.205$ ), de abuso a cannabis (N= 7, EIMT: 28.6 %, EIT: 57.1 %, EIA: 14.3 %,  $\chi^2(2)=1.406$ ,  $p=0.495$ ), y finalmente de dependencia a cannabis ( N= 5, EIMT: 40 %, EIT: 60 %, EIA: 0 %,  $\chi^2(2)=3.006$ ,  $p=0.222$ ).

Tabla 5.- Comparación de los porcentajes de variables clínicas y sociodemográficas de acuerdo a la edad de inicio del primer episodio maniaco.

Variable	Primer episodio maniaco						Significancia
	Inicio muy temprano		Inicio Temprano		Inicio en el Adulto		
	N	%	n	%	n	%	

	N	%	n	%	n	%	
Diagnóstico							
TIPO I	10	19.6%	25	49.0%	16	31.4%	$\chi^2(2)=2.842$ , $p=0.241$
TIPO II	4	30.8%	3	23.1%	6	46.2%	
Edad							
18 años o menores	6	33.3%	12	66.7%			$\chi^2(2)=12.241$ , $p=0.002$
19 años o mayores	8	17.4%	17	37.0%	21	45.7%	
Trabajo							
Sin Trabajo Remunerado	6	17.6%	17	50.0%	11	32.4%	$\chi^2(2)=1.327$ , $p=0.515$
Con Trabajo Remunerado	8	26.7%	11	36.7%	11	36.7%	

Sexo							
Femenino	6	23.1%	13	50.0%	7	26.9%	$\chi^2(2)=1.127$ , $p=0.569$
Masculino	8	21.1%	15	39.5%	15	39.5%	
Trastorno de Déficit de la Atención con Hiperactividad							
Ausente	4	11.4%	15	42.9%	16	45.7%	$\chi^2(2)=10.118$ , $p=0.006$
Presente	7	53.8%	4	30.8%	2	15.4%	
Trastorno Oposicionista Desafiante							
Ausente	7	14.3%	20	40.8%	22	44.9%	$\chi^2(2)=13.371$ , $p=0.001$
Presente	3	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	
Trastorno de Conducta							
Ausente	10	18.5%	22	40.7%	22	40.7%	$\chi^2(2)=7.163$ , $p=0.028$
Presente	3	75.0%	1	25.0%	0	0.0%	
Trastornos Externalizados							
Ausente	5	11.4%	19	43.2%	20	45.5%	$\chi^2(2)=10.526$ , $p=0.005$
Presente	7	50.0%	5	35.7%	2	14.3%	
Riesgo Suicida (MINI)							
Ausente	2	7.7%	11	42.3%	13	50.0%	$\chi^2(2)=7.157$ , $p=0.028$
Presente	12	31.6%	17	44.7%	9	23.7%	

Hipomanía (MINI)							
Ausente	14	23.3%	27	45.0%	19	31.7%	$\chi^2(2)=3.325$ , $p=0.19$
Presente	0	0.0%	1	25.0%	3	75.0%	
Trastorno de Pánico (MINI)							
Ausente	11	19.0%	26	44.8%	21	36.2%	$\chi^2(2)=3.162$ , $p=0.206$
Presente	3	50.0%	2	33.3%	1	16.7%	
Agorafobia (MINI)							
Ausente	10	18.5%	24	44.4%	20	37.0%	$\chi^2(2)=2.53$ , $p=0.282$
Presente	4	40.0%	4	40.0%	2	20.0%	
Fobia Social (MINI)							
Ausente	11	22.0%	22	44.0%	17	34.0%	$\chi^2(2)=0.014$ , $p=0.993$
Presente	3	21.4%	6	42.9%	5	35.7%	
Fobia Especifica (MINI)							
Ausente	12	20.7%	24	41.4%	22	37.9%	$\chi^2(2)=3.468$ , $p=0.177$
Presente	2	33.3%	4	66.7%	0	0.0%	
Trastorno Obsesivo Compulsivo (MINI)							
Ausente	14	23.0%	25	41.0%	22	36.1%	$\chi^2(2)=4.047$ , $p=0.132$
Presente	0	0.0%	3	100.0%	0	0.0%	

Trastorno por Estrés Postraumático (MINI)							
Ausente	14	23.0%	26	42.6%	21	34.4%	$\chi^2(2)=1.067$ , $p=0.586$
Presente	0	0.0%	2	66.7%	1	33.3%	
Trastorno de Ansiedad Generalizada (MINI)							
Ausente	10	20.8%	19	39.6%	19	39.6%	$\chi^2(2)=2.372$ , $p=0.305$
Presente	4	25.0%	9	56.3%	3	18.8%	
Trastorno Antisocial de la Personalidad (MINI)							
Ausente	11	21.6%	22	43.1%	18	35.3%	$\chi^2(2)=0.094$ , $p=0.954$
Presente	3	23.1%	6	46.2%	4	30.8%	
Síntomas Psicóticos Negativos							
Ausente	9	18.8%	22	45.8%	17	35.4%	$\chi^2(2)=1.108$ , $p=0.575$
Presente	5	31.3%	6	37.5%	5	31.3%	
Síntomas Psicóticos Positivos							
Ausente	3	20.0%	5	33.3%	7	46.7%	$\chi^2(2)=1.378$ , $p=0.502$
Presente	11	22.4%	23	46.9%	15	30.6%	
Historia Familiar de Trastornos Afectivos							
Ausente	1	8.3%	5	41.7%	6	50.0%	$\chi^2(2)=2.302$ , $p=0.316$
Presente	13	25.0%	23	44.2%	16	30.8%	

Historia Familiar de Trastornos no Afectivos							
Ausente	5	22.7%	8	36.4%	9	40.9%	$\chi^2(2)=0.846$ , $p=0.655$
Presente	9	21.4%	20	47.6%	13	31.0%	
Historia Familiar de Trastornos Médicos							
Ausente	2	13.3%	8	53.3%	5	33.3%	$\chi^2(2)=1.071$ , $p=0.585$
Presente	12	24.5%	20	40.8%	17	34.7%	
Consumo de Alcohol (Abuso)							
Ausente	8	19.0%	18	42.9%	16	38.1%	$\chi^2(2)=0.961$ , $p=0.619$
Presente	6	27.3%	10	45.5%	6	27.3%	
Consumo de Alcohol (Dependencia)							
Ausente	13	24.1%	21	38.9%	20	37.0%	$\chi^2(2)=3.343$ , $p=0.188$
Presente	1	10.0%	7	70.0%	2	20.0%	
Consumo de Tabaco (Abuso)							
Ausente	12	22.2%	23	42.6%	19	35.2%	$\chi^2(2)=0.191$ , $p=0.909$
Presente	2	20.0%	5	50.0%	3	30.0%	
Consumo de Tabaco (Dependencia)							
Ausente	14	24.6%	23	40.4%	20	35.1%	$\chi^2(2)=3.173$ , $p=0.205$
Presente	0	0.0%	5	71.4%	2	28.6%	

Consumo de Cannabis (Abuso)							
Ausente	12	21.1%	24	42.1%	21	36.8%	$\chi^2(2)=1.406$ , $p=0.495$
Presente	2	28.6%	4	57.1%	1	14.3%	
Consumo de Cannabis (Dependencia)							
Ausente	12	20.3%	25	42.4%	22	37.3%	$\chi^2(2)=3.006$ , $p=0.222$
Presente	2	40.0%	3	60.0%	0	0.0%	

El promedio de edad al momento de la entrevista de los sujetos que pertenecieron al grupo de inicio muy temprano con respecto a su primer episodio Hipomaniaco ó Maniaco ( **Ver tabla 6**) fue significativamente menor ( $N = 14$ ,  $\bar{X}= 23.1$  años ,  $D.E.= 8.5$  años), comparado con los sujetos del grupo de inicio temprano (  $N = 28$ ,  $\bar{X} = 21.5$  años,  $D.E. = 6.4$  años), con aquellos del grupo que pertenecieron al de inicio en la vida adulta (  $N= 22$ ,  $\bar{X}= 27.6$  años,  $D.E. = 6.4$  años,  $F(2,61)=4.912$ ,  $p=0.011$ ).

Como era de esperarse, el promedio de edad del inicio del primer episodio Hipomaniaco ó Maniaco fue significativamente menor en el grupo de inicio muy temprano (EIMT) ( $N = 14$ ,  $\bar{X}= 9.4$  años,  $D.E. = 2.2$  años) comparado con los grupos de Inicio Temprano (EIT) ( $N = 28$ ,  $\bar{X}= 14.9$  años,  $DE = 1.4$  años) e Inicio en la Vida Adulta (EIA), ( $N = 22$ ,  $\bar{X} = 24.3$  años ,  $DE = 5.0$  años,  $F(2,61)=99.7$ , $p=0.0001$ ). La edad de Inicio del primer episodio depresivo, en el grupo de EIMT del primer episodio hipomaniaco/maniaco fue significativamente menor comparado con la edad de inicio del grupo de EIT y de EIA del mismo episodio afectivo ( $N= 14$ ,  $\bar{X}= 10.9$  años,  $D.E. = 4.7$  años,  $N = 28$ ,  $\bar{X}= 14.0$  años,  $D.E.= 3.0$  años, y  $N = 21$ ,  $\bar{X}= 23.4$  años,  $D.E. = 5.3$  años respectivamente,  $F(2,60)=25.321$ , $p = 0.0001$ ).

Con respecto a la edad de inicio del primer episodio mixto, existieron también diferencias, siendo significativamente menor el promedio de edad para el grupo de pacientes con EIMT ( $N = 8$ ,  $\bar{X}= 14.8$  años,  $D.E. = 2.8$  años) comparado con el grupo de EIT y de EIA (  $N =11$ ,  $\bar{X} = 17.0$  años,  $D.E. = 4.6$  años,  $N = 6$ ,  $\bar{X} = 23.3$  años,  $DE = 3.9$  años respectivamente,  $F(2,22)=8.558$ ,  $p = 0.002$ ).

La edad de inicio de los síntomas psicóticos fue mucho menor en el grupo de EIMT del primer episodio hipomaniaco /maniaco (  $N = 12$ ,  $\bar{X}= 11.8$  años ,  $D.E. = 5.1$  años) comparado con el grupo de

EIT y EIA ( N= 23,  $\bar{X}$ = 15.4 años, D.E.= 4.1 años, y N = 16,  $\bar{X}$ = 23.6 años, D.E.= 3.6 años, respectivamente,  $F(2,48)=30.377, p = 0.0001$ ).

Así mismo al comparar la edad en la que por primera vez su buscó atención con la edad de inicio en el primer episodio afectivo hipomaniaco/maniaco, existieron diferencias significativas entre el grupo de EIMT ( N = 14,  $\bar{X}$  = 18.7 años , D.E. = 9.3 años ) , de EIT y de EIA, ( N = 28,  $\bar{X}$ = 15.9 años, D.E. = 4.2 años y N = 22,  $\bar{X}$ = 23.6 años D.E. = 5.7 años ,  $F(2,61)= 9.911, p = 0.0001$ ).

Al comparar la edad en la cual los sujetos reportaron que comenzaron las dificultades relacionadas con el funcionamiento, los sujetos del grupo de EIMT ( N= 14,  $\bar{X}$ = 12.2 años, D.E. = 4.7 ) mostraron en promedio una edad menor con respecto al grupo de EIT y EIA ( N = 28,  $\bar{X}$ = 16.5 años, D.E. = 3.6 años, y N= 21,  $\bar{X}$  = 23.9 años, D.E. = 4.6 años, respectivamente,  $F(2,60)= 35.549, p = 0.0001$ ).

El promedio en la edad de inicio en el consumo de alcohol, mostró una tendencia a la significancia entre los tres grupos, siendo menor para el grupo de EIMT ( N = 9,  $\bar{X}$ = 14.1 años, D.E.= 2.8 años ) comparado con el promedio en la edad de inicio para el grupo de EIT y EIA ( N= 20 ,  $\bar{X}$ = 16.1 años, D.E. = 4.0 años, y N= 13,  $\bar{X}$ = 17.8 años, D.E.= 3.3 años, respectivamente  $F(2,39)= 2.793, p = 0.073$ ). No existieron diferencias significativas con respecto al promedio en la edad de inicio en el consumo de tabaco, aunque el promedio en la edad de inicio fue menor en el grupo de EIT comparado con la EIMT y la EIA ( N= 3,  $\bar{X}$ = 14.3 años, D.E.= 4.2 años, N= 8,  $\bar{X}$ = 12.6 años, D.E. = 5 años, N= 9,  $\bar{X}$ = 17.3 años, D.E. = 3.9 años, respectivamente  $F(2,17)= 2.425, p = 0.118$ ). El promedio en la edad de inicio en el consumo de Cannabis fue significativamente menor, principalmente, en el grupo de EIMT vs EIT ( N = 3,  $\bar{X}$ = 14.3 años, D.E. = 2.3 años, N= 6,  $\bar{X}$ = 16.7 años, D.E. = 1.4 años, N = 1 ,  $\bar{X}$ = 21 años, D.E. = 1.4 años, respectivamente  $F(2,7)= 6.02, p = 0.03$ ).

Al evaluarse la variable tiempo promedio entre el inicio aproximado de la enfermedad y la búsqueda de atención con el promedio en la edad de inicio del trastorno afectivo hipomaniaco / maniaco, los sujetos del grupo de EIMT ( N = 14,  $\bar{X}$ = 13.6 años, D.E. = 9.1 años ) reportaron significativamente un intervalo promedio mayor comparados con el grupo de EIT y EIA (N= 28,  $\bar{X}$ = 8.1 años, D.E. = 6.9 años, N = 22 ,  $\bar{X}$ = 8.2 años, D.E. = 6.2 años, respectivamente  $F(2,61)= 3.201, p = 0.048$ ). También existieron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó la duración promedio de las hospitalizaciones en los sujetos que pertenecieron al grupo de EIMT ( N = 14,  $\bar{X}$ = 1.4 años, D.E. = 5.3 años ) comparados con los grupos de EIT y de EIA ( N= 28,  $\bar{X}$ = 23.6 años, D.E. = 26.6 años, N = 22 ,  $\bar{X}$ = 19.5 años, D.E. = 18.7 años, respectivamente  $F(2,61)= 5.415, p = 0.007$ ). No se

encontraron diferencias estadísticamente significativas, en el número de hospitalizaciones entre los tres grupos (N = 14,  $\bar{X}$  = 0.3 años, D.E. = 0.7 años, N= 28,  $\bar{X}$  = 1.4 años, D.E. = 2.3 años, N = 22 ,  $\bar{X}$  = 0.9 años, D.E. = 1.0 años, respectivamente  $F(2,61) = 2.191$  ,  $p = 0.12$ ).

Finalmente, al comparar tanto la calificación total como por subescalas del EEPE AA, se encontró que existieron diferencias significativas para todos los promedios comparados, siendo para la **Subescala de inatención** mayor el promedio en la puntuación para el grupo de EIMT comparado con los otros dos grupos ( N= 14,  $\bar{X}$  = 13.5, D.E. = 5.5, N= 28,  $\bar{X}$  = 11.0 , D.E. = 4.2 años, N= 22,  $\bar{X}$  = 7.3 , D.E. = 4.2, respectivamente  $F(2,61) = 8.195$ ,  $p = 0.001$ ); para la **subescala de hiperactividad**, la puntuación promedio fue mayor para el grupo de EIMT ( N= 14,  $\bar{X}$  = 12.1, D.E. = 5.4 ) comparado con el grupo de EIT (N= 28,  $\bar{X}$  = 10.2, D.E. = 4.9) y el grupo de EIA (N= 22,  $\bar{X}$  = 5.3 , D.E. = 3.5 años,  $F(2,61) = 11.336$ ,  $p = 0.0001$ ); para la **subescala opositora desafiante**, el grupo de EIMT presentó una puntuación mayor ( N= 14,  $\bar{X}$  = 5.2, D.E. = 2.6), que el grupo de EIT (N= 28,  $\bar{X}$  = 3.6, D.E. = 2.4 ) y el grupo de EIA ( N= 22,  $\bar{X}$  = 1.7, D.E. = 1.4,  $F(2,61) = 11.9$ ,  $p = 0.0001$ ); para la **subescala disocial predatorio**, el grupo de EIMT tuvo también una puntuación promedio mayor ( N = 14,  $\bar{X}$  = 8.6, D.E. = 4.0) comparado con el grupo de EIT (N = 28,  $\bar{X}$  = 8.6, D.E. = 4.0), y el grupo de EIA (N= 22,  $\bar{X}$  = 4.2, D.E. = 2.9,  $F(2,61) = 9.339$ ,  $p = 0.0001$ ); y para la **subescala disocial no predatorio**, la puntuación promedio para el grupo de EIMT ( N = 14,  $\bar{X}$  = 4.1, D.E. = 2.8) fue mayor, comparado con el grupo de EIT ( N = 28,  $\bar{X}$  = 3.8, D.E. = 2.9) y el grupo de EIA ( N= 22,  $\bar{X}$  = 1.8, D.E. = 2.1,  $F(2,61) = 4.947$ ,  $p = 0.01$ ). De la misma manera al comparar las puntuaciones promedio totales del EEPE, el grupo de EIMT presentó una puntuación promedio significativamente mayor ( N = 14,  $\bar{X}$  = 43.6, D.E. = 17.6) comparado con el grupo de EIT ( N = 28,  $\bar{X}$  = 35.7, D.E. = 14.3) y con el grupo de EIA ( N = 22,  $\bar{X}$  = 20.3, D.E. = 11.7,  $F(2,61) = 12.958$ ,  $p = 0.0001$  ).

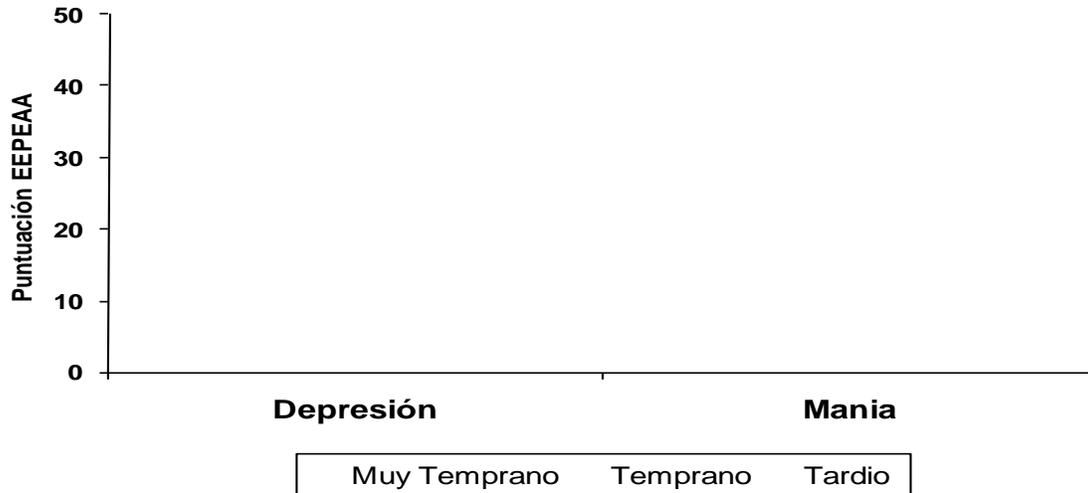
Tabla 6.- Comparación de los promedios de variables clínicas y clinimétricas de acuerdo a la edad de inicio del primer episodio Hipomaniaco o Maniaco.

	TBP Edad de Inicio muy tempra no			TBP Edad de Inicio muy temp rano			TBP Edad de Inicio en el adult o			
<b>VAR</b>	<b>n</b>	$\bar{X}$	<b>DE</b>	<b>n</b>	$\bar{X}$	<b>DE</b>	<b>N</b>	$\bar{X}$	<b>DE</b>	<b>Significancia</b>
Edad	14	23.1	8.5	28	21.5	6.4	22	<b>27.6</b>	<b>6.4</b>	F(2,61)=4.912,p=0.011
Edad Inicio primer episodio depresivo	14	10.9	4.7	28	14.0	3.0	21	<b>20.6</b>	<b>5.3</b>	F(2,60)=25.321,p=0.0001
Edad Inicio primer episodio maniaco	14	9.4	2.2	28	14.9	1.4	22	<b>24.3</b>	<b>5.0</b>	F(2,61)=99.738,p=0.0001
Edad Inicio primer episodio mixto	8	14.8	2.8	11	17.0	4.6	6	<b>23.3</b>	<b>3.9</b>	F(2,22)=8.558,p=0.002
Edad Inicio primer episodio psicótico	12	11.8	5.1	23	15.4	4.1	16	<b>23.6</b>	<b>3.6</b>	F(2,48)=30.377,p=0.0001
Edad de búsqueda de la Atención	14	18.7	9.3	28	15.9	4.2	22	<b>23.6</b>	<b>5.7</b>	F(2,61)=9.911, p=0.0001
Edad de Inicio de la Disfunción	14	12.2	4.7	28	16.5	3.6	21	<b>23.9</b>	<b>4.6</b>	F(2,60)=35.549,p=0.0001
Edad de Inicio del consumo de alcohol	9	14.1	2.8	20	16.1	4.0	13	<b>17.8</b>	<b>3.3</b>	F(2,39)=2.793,p=0.073
Edad de Inicio del consumo de tabaco	3	14.3	4.2	8	12.6	5.0	9	<b>17.3</b>	<b>3.9</b>	F(2,17)=2.425,p=0.118
Edad de Inicio del consumo de cannabis	3	14.3	2.3	6	16.7	1.4	1	<b>21.0</b>	.	F(2,7)=6.02,p=0.03
Número de Hospitalizaciones	14	0.3	0.7	28	1.4	2.3	22	<b>0.9</b>	<b>1.0</b>	F(2,61)=2.191,p=0.12
Duración de las hospitalizaciones (días)	14	1.4	5.3	28	23.6	26.6	22	<b>19.5</b>	<b>18.7</b>	F(2,61)=5.415,p=0.007

Tiempo entre el inicio de la enfermedad y la búsqueda de la atención	14	13.6	9.1	28	8.1	6.9	22	<b>8.2</b>	<b>6.2</b>	F(2,61)=3.201,p=0.048
EEPE AA Inatención	14	13.5	5.8	28	11.0	4.2	22	<b>7.3</b>	<b>4.2</b>	F(2,61)=8.195,p=0.001
EEPE AA Hiperactivo	14	12.1	5.4	28	10.2	4.9	22	<b>5.3</b>	<b>3.5</b>	F(2,61)=11.336,p=0.0001
EEPE AA Oposicionista Desafiante	14	5.2	2.6	28	3.6	2.4	22	<b>1.7</b>	<b>1.4</b>	F(2,61)=11.9,p=0.0001
EEPE AA Disocial Predatorio	14	8.6	4.0	28	7.0	2.8	22	<b>4.2</b>	<b>2.9</b>	F(2,61)=9.339,p=0.0001
EEPE AA Disocial no Predatorio	14	4.1	2.8	28	3.8	2.9	22	<b>1.8</b>	<b>2.1</b>	F(2,61)=4.947,p=0.01
EEPE AA Total	14	43.6	17.6	28	35.7	14.3	22	<b>20.3</b>	<b>11.7</b>	F(2,61)=12.958,p=0.0001

Uno de los aspectos que a lo largo de este estudio se mostró, siendo parte importante del objetivo principal del estudio, es que las puntuaciones promedio totales del EEPE- AA, instrumento diseñado especialmente para la medición de la severidad de los síntomas relacionados con los trastornos externalizados ( Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, Trastorno oposicionista desafiante y Trastorno disocial) mostró mayores puntuaciones en el grupo de EIMT vs el grupo de EIT vs el grupo de EIA, siendo esto especialmente significativo para la edad de inicio del episodio afectivo hipomaniaco /maniacó ( ver Figura 1) .

**Figura 1.- COMPARACIÓN PUNTUACIONES TOTALES EEPE AA Y LOS GRUPOS POR LA EDAD INICIO DE LOS SINTOMAS AFECTIVOS.**



\* Depresión,  $F(1,62)=0.215$ ,  $p = 0.645$

\*\* Hipomanía / manía,  $F(2, 61) = 12.958$   $p = 0.0001$

Finalmente, una vez obtenidos los resultados arriba comentados, quisimos probar a través de regresiones lineales y finalmente un análisis de ecuaciones estructurales, un modelo predictivo e interactivo con las variables en estudio. ( ver Tabla 7 y Figura 2)

A través de este modelo, encontramos que la edad al momento de la entrevista influyó en la obtención del diagnóstico de TDAH a lo largo de la vida ( $\beta = -0.146$ ,  $z = 1.163$ ,  $p = 0.122$ ), sin ser estadísticamente significativo. Los pacientes con el diagnóstico de TDAH obtenido retrolectivamente presentan significativamente una mayor calificación en el EEPE-AA ( $\beta = 0.369$ ,  $z = 3.128$ ,  $p = 0.001$ ). Una menor edad de inicio del primer episodio hipomaniaco / maniaco se asoció, con tendencia a la significancia, con el sexo femenino ( $\beta = -0.174$ ,  $z = 1.425$ ,  $p = 0.077$ ). El diagnóstico de TDAH obtenido de manera retrolectivamente se asoció, aunque no significativamente, a una menor edad en el inicio del primer episodio de hipomanía o manía ( $\beta = -0.151$ ,  $z = 1.146$ ,  $p = 0.126$ ). Ahora bien, se observó con una tendencia a la significancia que una mayor calificación en el EEPE –AA se asoció a una mayor edad de inicio del primer episodio de hipomanía /manía reportado por el paciente en la entrevista ( $\beta = 206$ ,  $z = 1.565$ ,  $p = 0.059$ ). La edad de inicio del primer episodio de depresión se asoció de manera muy significativa cuando la edad de inicio del primer episodio hipomaniaco y/o maniaco era también menor ( $\beta = 0.793$ ,  $z = 9.998$ ,  $p = 0.0001$ ). De manera interesante se encontró que una

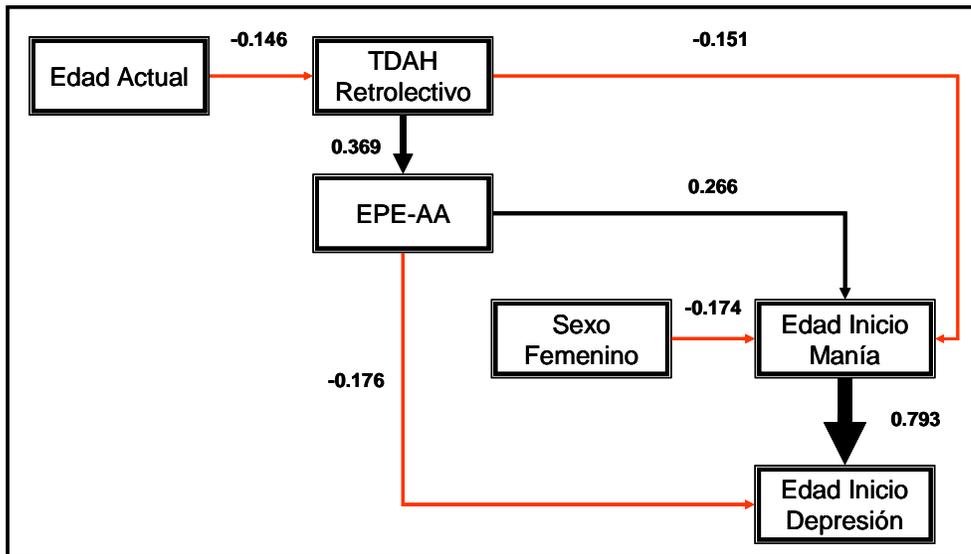
menor calificación en el EEPE –AA se asoció y predijo una mayor edad de inicio en el primer episodio depresivo ( $\beta = -0.176$ ,  $z = 2.216$ ,  $p = 0.013$ ).

**Tabla 7.- Modelo interactivo de las variables en estudio**

Variable Dependiente	Variable Independiente	Beta Standard	z	P	Observaciones
Dx TDAH Retrolectivo	Edad	-0.146	1.163	0.122	Los pacientes con menor edad tiene mayor probabilidad de presentar el DX de TDAH
EPE-AA	Dx TDAH Retrolectivo	0.369	3.128	0.001	Los pacientes con Dx de TDAH presentan una mayor calificación en EPE-AA
Edad Inicio Hipomanía / Manía	SEXO	-0.174	1.425	0.077	El sexo femenino se asocia a una menor edad de inicio de la manía
Edad Inicio Hipomanía / Manía	Dx TDAH Retrolectivo	-0.151	1.146	0.126	El Dx. TDAH retrolectivo se asocia a una menor edad de inicio de la manía
Edad Inicio Hipomanía / Manía	EEPE-AA	0.206	1.565	0.059	Una mayor calificación en el EPE-AA se asocia a mayor edad de inicio de la manía
Edad Inicio Depresión	Edad Inicio Manía	0.793	9.998	0.0001	Las edades de inicio de manía y depresión se asocian de forma muy significativa
Edad Inicio Depresión	EEPE-AA	-0.176	2.216	0.013	Una menor calificación en el EPE-AA se asocia a mayor edad de inicio de la depresión

- Es importante señalar que en este modelo las relaciones no significativas actúan en el modelo como covariables. El modelo ajusta con  $\chi^2/gf=1.074$ , GFI=95.8% y RMSEA=0.034. Por lo anterior se considera un ajuste excelente

**Figura 2.- LA EDAD DE INICIO DEL TBP Y LOS SINTOMAS DE LOS TRASTORNOS EXTERNALIZADOS: MODELO PREDICTIVO**



- El modelo ajusta con  $\chi^2/gf=1.074$ , GFI=95.8% y RMSEA=0.034. Se considera un ajuste excelente.

## DISCUSIÓN

Existe un interés regularmente creciente acerca de las implicaciones clínicas y de salud pública del trastorno bipolar que inicia en la infancia y la adolescencia niños. La literatura actual retrata esta enfermedad como devastadora, con substancial deterioro en dominios como el psicosocial, mostrando un riesgo elevado para el suicidio, relacionada con psicosis, una significativa agregación familiar, y un curso prolongado de la enfermedad en el cual los ciclos clásicamente descritos de la enfermedad seguidos por períodos de bienestar, son raramente observados.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar, en una muestra de adolescentes y adultos con TBP que acuden a un hospital de 3 er nivel de atención, la posible asociación del Trastorno afectivo tipo bipolar de acuerdo con su edad de inicio y la presencia de síntomas relacionados con los trastornos externalizados, es decir, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el trastorno oposicionista desafiante y el trastorno disocial.

El estudio de la relación entre el trastorno bipolar y los trastornos externalizados, en especial el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, es reciente. Uno de los primeros investigadores que publicó un estudio que comparaba en niños los síntomas del trastorno bipolar y el TDAH, fue Fristad y colaboradores (1992). Ellos encontraron que los niños con TBP tenían significativamente, con mayor frecuencia, ánimo elevado, aumento en la energía, trastornos en el pensamiento, taquipsiquia, aumento en la velocidad del discurso e irritabilidad, comparados con niños con TDAH.

Desde los reportes de Biederman a finales del siglo pasado ( Biederman y cols 1996, Nierenberg y cols., 2005), se ha demostrado la asociación del trastorno por déficit de atención con hiperactividad con el trastorno bipolar pediátrico. Estudios sistemáticos de niños y adolescentes con el diagnóstico de trastorno bipolar muestran que los índices de Trastorno por déficit de atención con hiperactividad van de un 60% a un 90% (Borchardt y Bernstein 1995; Geller y cols. 2000; West y cols., 1995; Wozniak y cols. 1995<sup>a</sup>, 1995<sup>b</sup>). West y cols. (1995) reportaron que el 57% de los adolescentes con manía tenían TDAH comórbido. Examinando con mayor profundidad aspectos del desarrollo de la manía pediátrica, Faraone y cols ( 1997<sup>b</sup>) encontraron que los adolescentes con manía de inicio en la infancia tenían mismos índices de TDAH que los niños maniacos ( 90% ) y que ambos grupos tenían mayores índices de TDAH que los adolescentes con manía de inicio en la adolescencia ( 60 %). Biederman y cols ( 1996 ), mostraron en un estudio de 140 niños con TDAH y 120 sujetos controles normales y sus hermanos de primer grado, que el trastorno bipolar se detectó en el 11 % de niños con TDAH en la evaluación basal ( promedio de 11 años de edad en la evaluación basal) y un 12 %

adicional en el seguimiento a 4 años. En contraste, en este mismo estudio, los índices de bipolaridad en los sujetos controles fue 0 tanto en la evaluación basal como en el seguimiento.

Otros autores, han mostrado en sus estudios longitudinales de jóvenes con TDAH ( n = 75) seguidos hasta la adultez, que el 17 % fueron diagnosticados con un Trastorno bipolar ( Carlson y cols., 2000). Estos resultados sugieren un asociación entre el TDAH y el TBP, aunque dichos resultados deben ser tomados en su justa dimensión, ya que existe la posibilidad de que esté presente en ambos el sesgo de Berkson, es decir, la posibilidad de que los pacientes que buscan tratamiento tiendan a tener más condiciones comorbidas comparados con la población en general (Nierenberg y cols 2005). Aunque los reportes en adultos con TDAH y/o TBP ha sido menos extensa, se han reportado hallazgos similares. En un estudio de admisiones consecutivas de 189 adultos con Trastorno Bipolar y con un promedio de edad de 37 años, Winokur y cols., (1993) , reportaron hiperactividad infantil en 21.3% de sus probandos y en el 19% de sus familiares en primer grado adultos con TBP.

Nierenberg y cols (2005), dentro del estudio del STEP-BD ( Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder ), mostró los resultados de la evaluación clínica sobre TDAH a lo largo de la vida en los primeros 1000 pacientes con Trastorno Bipolar admitidos consecutivamente. La prevalencia a lo largo de la vida en general de TDAH comórbido en esta amplia cohorte de pacientes bipolares fue de 9.5% ( IC al 95% = 7.6 % - 11.4%); 14.7% de los pacientes eran masculinos y el 5.8% de los pacientes femeninos con trastorno bipolar tuvieron TDAH a lo largo de la vida. Los pacientes con Trastorno bipolar y TDAH tuvieron el inicio del trastorno afectivo aproximadamente 5 años más temprano. Después de ajustar para la edad de inicio, aquellos con TDAH comórbido tenían periodos de bienestar más cortos y estaban con mayor frecuencia deprimidos. Nierenberg y cols ( 2005) también encontraron que aquellos pacientes con TBP comórbido con TDAH tenían un mayor número de otros trastornos psiquiátricos comórbidos comparados con aquellos sin TDAH comórbido, con substancialmente mayor índices de varios trastornos de ansiedad y trastornos por abuso y dependencia de alcohol y sustancias.

En nuestra muestra (N = 64 pacientes, 26 mujeres – 40.6% -) en la que sólo se evaluaron sujetos con trastorno bipolar tipo I y tipo II, no existieron diferencias significativas con respecto a la edad en el momento de la entrevista y el subtipo de trastorno bipolar, esta característica resultante, para nuestro estudio, nos parece importante resaltar ya que muestra que nuestra población de estudio estuvo bajo condiciones similares de evaluación. Más de 4 quintas partes de la muestra de TBP II que estudiamos fueron masculinos. A este respecto, en un estudio en donde se intentó establecer diferencias de género de distintas características clínicas del TBP en una muestra de adultos, Kawa y

cols (2005) mostraron en 211 individuos (121 mujeres), evaluados a través del DIGS (Diagnostic Interview for Genetic Studies), registros médicos e información adicional proporcionada por sus familiares, que no existieron diferencias significativas en la mayoría de las comparaciones realizadas. Sin embargo hubo más hombres que mujeres que comunicaron haber sufrido un episodio de manía al inicio del trastorno bipolar de tipo I, además de que se diferenciaron en sus patrones de trastornos comórbidos, como mayores tasas de abuso y dependencia de alcohol y de marihuana, además de juego patológico y trastornos de conducta. En este mismo estudio mujeres y hombres resultaron muy similares en lo que se refiere a la sintomatología, la edad de inicio del trastorno afectivo bipolar y número total de episodios de alteración del estado de ánimo.

En nuestro estudio, a pesar que solo fue a través de la apreciación del evaluador, se encontró que aquellos con Trastorno Bipolar tipo II mostraron un mejor perfil en cuanto a conciencia de enfermedad, esto a expensas de una conciencia de enfermedad completa, a pesar que fue menor el porcentaje en el grupo con Trastorno Bipolar tipo I con nula conciencia de enfermedad. Consideramos que en algún momento, esta auto- percepción sobre el estatus psicopatológico actual y a lo largo de la vida pudo haber influido en los resultados que se obtuvieron.

Aunque inicialmente pretendimos evaluar distintos tipos de sustancias psicoactivas lícitas e ilícitas, al menos aplicado este término para adultos, en presencia de trastorno bipolar tipo I y tipo II sólo pudimos evaluar la relación con el uso de alcohol , tabaco y marihuana. Finalmente no pudimos demostrar que existieran diferentes riesgo relacionado con el subtipo de trastorno bipolar, tal vez pudo ser por las características propias de la muestra que se evaluó o por las características de la entrevista clínica semiestructurada. No obstante lo antes mencionado, en nuestra muestra clínica existió porcentajes elevados de trastornos por uso de alcohol ( **50%** ) , por uso de tabaco ( **26.4%** ) y por uso de cannabis ( **18.7%** ). Este hallazgo, a pesar que son marcos de estudio diferente, concuerda con lo reportado por Johnson y cols (2000), quien encontró en una muestra comunitaria representativa que el trastorno bipolar en la vida adulta presentó en comorbilidad trastornos por uso de sustancias en un 30 % de los casos, y fue mayor comparado con aquellos adultos sin trastorno bipolar en la vida adulta ( 5 %).

Los estudios sistemáticos de niños y adolescentes con el diagnóstico de Trastorno Bipolar los trabajos en los últimos 30 años la relación de los trastornos externalizados, es decir el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el trastorno oposicionista desafiante y el trastorno disocial, con los trastornos afectivos y en especial los trastornos bipolares ha sido cada vez más estudiada y clarificada. Este estudio tuvo el objetivo principal describir la asociación entre la presencia de síntomas

relacionados con los trastornos externalizados y la edad de inicio del primer episodio afectivo ya sea depresivo o hipomaniaco /maníaco. Dicho objetivo fue cumplido, encontrando que una mayor puntuación promedio en el instrumento EEPE –AA se observó en el grupo de inicio muy temprano, es decir aquel grupo en el que los sujetos mencionaron iniciar la sintomatología afectiva antes de los 13 años de edad, comparado con el grupo de inicio en la adolescencia o de inicio temprano ( entre los 13 y los 18 años) y con el grupo de inicio en la vida adulta ( 19 años o mayores).

Hasta quizás la última década, la mayor parte de los estudios que se dieron a la tarea de comparar, además de niños, a adolescentes y adultos con TBP con el TDAH, usualmente no lo reportaron como un trastorno comórbido en adultos maníacos (Kessler y cols 1997; McElroy SL y cols 2001; Strakowski y cols 1992), aunque el TDAH es un trastorno co-ocurrente ubicuo en el TBP pediátrico, y sobre todo en aquellos que inician en la infancia (Carney y cols 2003). Uno de los objetivos principales de nuestro estudio fue demostrar la presencia de dichas comorbilidades desde una perspectiva categorica y dimencional. Al respecto, en 1995, Geller y cols. publicaron los resultados de un estudio piloto que indicaba la presencia de un TDAH comórbido en el 88.9% de los sujetos con manía de inicio a los 12 años o menores, y sólo en el 29.4% de los sujetos maníacos de 13 años y mayores.

## **EDAD DE INICIO y TRASTORNO BIPOLAR**

El estudio de la edad de inicio y su asociación con los trastornos afectivos tipo bipolar, ha crecido en los últimos 10 años de manera importante. Algunos investigadores han tratado de validar cuales son las edades de inicio que podrían distinguirse entre los trastornos afectivos bipolares.

Cuando dividimos la muestra de acuerdo a la edad de inicio del primer episodio hipomaniaco/maníaco, encontramos diferencias significativas en cuanto a la edad a la que entrevistamos a los sujetos, existiendo una diferencia de al menos 4 años entre aquellos que iniciaron su primero episodio hipomaniaco/maníaco antes de los 13 años y aquellos que lo iniciaron después de los 19 años. Este dato es importante ya que el sesgo del recuerdo pudo haber tenido un efecto mucho mayor en el grupo de inicio más tardío del episodio afectivo.

La edad promedio de los sujetos que se encontraron en el grupo de edad de inicio muy temprano del primer episodio hipomaniaco /maníaco fue de 9.4 años, en comparación con el grupo de inicio tardío que fue de 24.3 años. Algunos otros autores han señalado la importancia y utilidad clínica de separar el trastorno bipolar por la edad de inicio, ya que muestran características clínicas diferentes, seguramente con coeficientes de heredabilidad diferentes entre aquellos que inician en la

infancia y la adolescencia y aquellos que inician en la adultez. La edad de inicio para cualquier enfermedad psiquiátrica puede ser un marcador de heterogeneidad etiológica y genética ( Chengappa y cols ,2003). Por esta razón el estudio de la edad de inicio ha sido útil para diferentes perspectivas, por ejemplo, la evaluación de fenotipos de un trastorno para asistir en el diagnóstico, en la determinación de la etiología o el pronóstico del trastorno en estudio, y posiblemente en la prevención y tratamiento del trastorno, en este caso, el trastorno bipolar. El estudiar un trastorno bipolar desde la perspectiva de la edad de inicio, implica relacionarlo con otros conceptos como el **“efecto de cohorte o secular”**. Al respecto, algunos reportes epidemiológicos han indicado que los sujetos con trastorno bipolar que nacieron en 1940 o después, tienen edades de inicio más tempranas comparados con aquellos que nacieron antes de 1940 (Robins y cols., 1984, Gershon y cols., 1987). El estudio ECA ( Epidemiologic Catchment Area study), conducido de 1978 a 1985, señaló que el promedio de edad de inicio para los pacientes con trastorno bipolar tipo I. De esta manera existen varias razones clínicas para tomar en cuenta la edad de inicio del trastorno bipolar dentro de la evaluación clínica integral.

Como era de esperarse existió una relación directa entre la edad de inicio del primer episodio maniaco y la edad de inicio del primer episodio mixto, de los primeros síntomas psicóticos y el primer episodio depresivo. Con respecto a la edad de inicio del primer episodio depresivo se pudo incluso observar que para aquellos que iniciaron su primer episodio hipomaniaco/maniaco desde los 13 años y mayores, el primer episodio depresivo precedió al primer episodio hipomaniaco /maniaco al menos por un año, dato que no se observó en aquellos que iniciaron en la infancia. Este hallazgo propone que en estudio futuros se pueda estudiar y precisar si el inicio del trastorno bipolar con un primer episodio hipomaniaco/maniaco se puede observar con mayor frecuencia a menor edad de inicio , es decir en la infancia; y si esto le confiere una mayor gravedad al trastorno por la oportunidades de detección temprana que muy probablemente se perderían, sobre todo si dichos sujetos provinieran de familias con varios casos de trastornos afectivos, como previamente comentamos. Chegappa y cols. (2003), publicaron los resultados de un estudio en donde se utilizaron los datos de sujetos previamente evaluados y registrados con TBP y su primer episodio formal (N = 1218). En este estudio el promedio de edad de inicio del primer episodio de enfermedad bipolar fue más bajo en los sujetos que nacieron durante o después de 1940 ( promedio de edad = 19 años) , comparado con sujetos que nacieron antes de 1940 ( promedio de edad = 23.5 años). La proporción de sujetos con TBP que presentaron una edad de inicio prepuberal fue significativamente mayor en la cohorte que nacieron en etapas posteriores que en la cohorte de nacimiento en etapas tempranas. Incluso los sujetos que habían reportado que uno de sus padres había tenido algún trastorno afectivo o incluso psicótico

experimentaron su primer episodio casi 4 a 5 años más temprano que los otros sujetos en la misma cohorte.

La definición operacional de edad de inicio para las enfermedades psiquiátricas ha variado desde el la edad de inicio de los primeros síntomas a la edad de inicio del primer episodio afectivo formal, que se acompaña de deterioro funcional y que puede o no requerir de tratamiento incluyendo, tal vez, hospitalización. Como un dato novedoso, o al menos poco reportado, dentro de nuestro estudio incorporamos la definición de edad de inicio tanto para el primer episodio afectivo depresivo como el primer episodio maniaco/hipomaniaco, una limitación fue no considerar la edad de inicio del primero episodio mixto, sin embargo, consideramos no incluirlo ya que es difícil evaluarlo con claridad de manera retrospectiva.

Para Craney y cols (2003), es de vital importancia poder realizar la diferenciación entre un fenotipo del trastorno bipolar de inicio antes de la pubertad y la adolescencia temprana (TBP IPAT) y el fenotipo clásico del adulto. Dichos autor, evaluó esta hipótesis, primero definiendo el fenotipo TBP IPAT, asegurándose que el diagnóstico de manía no se realizó utilizando los criterios que se traslapan con el TDAH y que al menos los sujetos de estudio tuvieran uno de los dos síntomas cardinales de manía ( es decir animó elevado ó júbilo además de conductas de grandiosidad). Los sujetos de estudio tenían al momento de la evaluación 10 .9 años (DE = 2.6 años) y una edad de inicio del episodio actual basal a los 7.3 años (DE = 3.5 años). Craney y cols (2003) , demostraron que los sujetos con el fenotipo TBP IPAT, se parecieron a la forma más severa de la manía de inicio en la adultez, al presentar un curso crónico, de manía mixta, psicótico, continuamente cíclico (ciclaje ultradiano).

## **EDAD EN LA BUSQUEDA DE ATENCIÓN Y EDAD DE INICIO DE LA DISFUNCIÓN EN EL TRASTORNO BIPOLAR**

En la muestra en general de pacientes con TBP, el tiempo entre el inicio de la enfermedad y la búsqueda de atención de manera general fue poco más de 9 años, sin haber encontrado diferencias por subtipo de trastorno bipolar.

Aunque no pudimos encontrar diferencias significativas en este caso, tal vez por el tamaño de la muestra, es importante señalar que el subtipo I del TBP mostró edades más tempranas, en comparación con el subtipo II, en la edad de búsqueda de atención y en la edad de inicio de la disfunción, seguramente esto asociado a la mayor gravedad de la sintomatología encontrada en el

subtipo I del TBP. La mayor gravedad del TBP I vs TBP II se confirmó a través del mayor número y duración de las hospitalizaciones reportadas en los sujetos con TBP I.

Desde la perspectiva de la edad del primer episodio depresivo, la edad de búsqueda de atención fue muy similar, alrededor de los 17 años, tanto en el grupo de edad antes de los 13 años como en el grupo de inicio antes de los 18 años. Aunque la edad de disfunción, en el grupo de inicio muy temprano, fue reportada 5 años antes que en el grupo de inicio temprano. Los datos anteriores refuerzan la idea que es necesario la identificación temprana de los síntomas afectivos y disminuir el tiempo entre la búsqueda de servicios y el inicio de los síntomas afectivos. Este esfuerzo seguramente influirá en un mejor pronóstico de aquellos que inician algún trastorno afectivo en edades tempranas, dadas las implicaciones a nivel cognoscitivo y de desarrollo en general (Alloy y cols 2006; Geller B y cols 2008). Análisis secundarios, en otros estudios, comparando los TBP I jóvenes con los TBP I adultos, han mostrado que los jóvenes significativamente estuvieron más tiempo sintomáticos, tenían más episodios de ciclamiento y mixto, más cambios en los síntomas afectivos, y más cambios en la polaridad (Birmaher y cols 2008).

El tiempo entre el inicio de la enfermedad y la búsqueda de atención, desde la perspectiva del primer episodio depresivo, fue alrededor de 12 años en aquellos que iniciaron con un episodio a edades antes de los 13 años en comparación los otros dos grupos, el cual fue alrededor de 8 años. Este dato puede hacernos pensar en varios aspectos, el primero tiene que ver con el carácter familiar de los trastornos afectivos en aquellos que inician a edades más tempranas y lo que puede contribuir a un umbral de reconocimiento mas elevado, además de la necesidad de mejorar los sistemas de salud relacionados con la detección temprana. Barbara Geller y cols. (2008) han podido demostrar que el Trastorno bipolar de inicio en la infancia continua hacia la adultez, con características muy similares a aquellos adultos con TBP de difícil manejo y con resistencia a los tratamientos psicofarmacológicos establecidos, además que la severidad y cronicidad de esta entidad aboga fuertemente por estudiar y entender su neurobiología y sus características medioambientales generales ( vgr., familiares ) y particulares ( vgr., cognición ,temperamento y personalidad ) y poder desarrollar estrategias de prevención y de intervención específicas.

Finalmente, el intervalo entre la edad de inicio del primer episodio hipomaniaco/maniaco y la edad a la que buscaron atención fue mayor en el grupo de edad de inicio más temprano, casi de 14 años; aunque el intervalo en los otros dos grupos fue de aproximadamente 8 años, algo también considerable. Incluso, desde esta perspectiva del primer episodio hipomaniaco/maniaco, se pudo observar que en los grupos de edad de inicio en la adolescencia y la adultez, la búsqueda de atención

coincidió con la edad de inicio de los síntomas psicóticos más que los síntomas afectivos. Incluso las edades de inicio de disfunción ,excepto para el grupo de inicio en la infancia, fue reportada en promedio después de la edad de búsqueda de atención. Estos datos en conjunto señalan por un lado la posible implicación de un sesgo de recuerdo y por el otro la importancia de informar y psicoeducar a la población en general para que se puedan reconocer a edades más tempranas los síntomas afectivos , los cuales muchas veces pueden ser reconocidos, culturalmente, como expresiones normales del estado de ánimo del ser humano.

## **COMPARACIONES POR SUBTIPO DE TRASTORNO BIPOLAR.**

Como un interés secundario se intentó precisar si el subtipo de trastorno bipolar ( solamente subtipo I o II) pudo tener alguna relación con alguno de los tres grupos por la edad de inicio del episodio afectivo y con la presencia de al menos un trastorno externalizado , determinado por el Kiddie SADS-PL, al respecto no se encontró ninguna asociación significativa. Nierenberg y cols. (2005), en el reporte de los primeros 1000 participantes del estudio STEP –BD, encontró, a través del uso de la entrevista MINI plus, que en presencia de un trastorno por déficit de atención con hiperactividad existía una mayor proporción, 82..8%, de trastorno bipolar tipo I comparado con un 67.8% cuando estaba ausente el TDAH.

No obstante que no pudimos demostrar una asociación estadísticamente significativa, fue interesante encontrar que la edad de inicio en el consumo de alcohol para el TBP II fue mucho menor comparada, casi 3 años, comparada con la edad de inicio en el TBP I. Por otro lado la edad de inicio en el consumo de tabaco fue menor para el TBP I, también casi 3 años, comparada con la edad de inicio en el TBP II. Aunque no se pudo comparar , el consumo de marihuana se dio solamente relacionado con el TBP I, acorde a su mayor gravedad. Los hallazgos anteriores nos podría señalar la posible influencia de los trastornos psiquiátricos comórbidos, por ejemplo los trastornos ansiosos y TBP II o bien Trastornos disruptivos y TBP I.

En las comparaciones por subtipo de trastorno bipolar no existieron diferencias significativas en las puntuaciones a través de la escala EEPEA relacionada con Trastornos externalizados, aunque en la mayor parte de las dimensiones excepto en la subescala Hiperactivo –Impulsiva fue mayor para el TBP II. El estudio STEP –BD ( Nierenberg y cols 2005), demostró que en presencia de un trastorno por déficit de atención con hiperactividad existió una mayor frecuencia en comorbilidad de un trastorno por uso de alcohol ( 60.9% vs 39.4%) y de un trastorno por uso de sustancias ( 48.3 % vs 25.0%).

## **EVALUACIÓN DESDE LA PERSPECTIVA DEL PRIMER EPISODIO DEPRESIVO.**

La mayor parte de los sujetos evaluados durante el estudio con edad máxima de 18 años (N= 10; 55.6%) tuvieron el inicio de su depresión antes de los 13 años de edad, en comparación con los sujetos que al momento del estudio tenían 19 o más años de edad (N = 12; 26.7%). El promedio de edad de inicio en el grupo de inicio muy temprano del primer episodio depresivo fue los 9.8 años. Esto resalta la importancia de tomar en cuenta que el primer episodio afectivo puede ser antes de los 10 años de edad. Como era también de esperarse la edad del primer episodio depresivo se asoció a una edad más temprana del primer episodio hipomaniaco/maniaco, alrededor de los 12 años de edad. La menor edad de inicio de los síntomas psicóticos y del primer episodio mixto fue también asociado a una menor edad del episodio depresivo.

Aunque no se logró encontrar una diferencia significativa, existió una mayor frecuencia del inicio máximo a los 13 años de edad, del primer episodio depresivo entre los hombres ( 43.2%) vs las mujeres ( 23.1%). Nierenberg y cols ( 2005) encontraron que el 14.7% de los hombres y el 5.8% de las mujeres de su muestra que tuvieron un trastorno bipolar , tuvieron un trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Muy probablemente lo antes reportado en nuestro estudio, pudo haberse debido a un efecto de genero y del TDAH comórbido.

Encontramos relación entre la edad de inicio del primer episodio depresivo y el riesgo suicida, medido a través de la entrevista estructurada MINI, encontrando un mayor porcentaje de casos en riesgo suicida en aquellos que iniciaron antes de los 18 años de edad.

Aunque no existieron diferencias significativas, existió un mayor porcentaje reportado de Historia familiar de Trastorno afectivos en aquellos con un inicio depresivo antes de los 18 años vs después de los 18 años. Los porcentajes reportados de Historia familiar de Trastornos no afectivos y de Historia Familiar de Trastornos Médicos resultaron ser muy similares, alrededor del 30%. Faraone y cols (1997), encontraron que familiares de niños con TBP , tenían 5 veces más riesgo de un trastorno afectivo en comparación con aquellos familiares de sujetos con TDAH y controles. Incluso se encontró que los familiares de aquellos niños con TDAH y TBP en comorbilidad, presentaban un mayor riesgo de tener un trastorno depresivo mayor con un deterioro severo.

La mayor parte de los sujetos que reportaron dificultades en su consumo de alcohol y tabaco ( es decir que manifestaron presentar abuso o dependencia), iniciaron su primer episodio depresivo antes de los 18 años. La edad de inicio en el consumo de alcohol y cannabis fue en promedio 2 años menor en el grupo de inicio antes de los trece años en comparación con aquellos que iniciaron antes

de los 18 años. Este hallazgo podría hacer suponer, la relación y los efectos directamente proporcionales del inicio a edades mas tempranas en el consumo de alcohol, tabaco y otras drogas y el inicio de la psicopatología en este caso trastornos afectivos. Este estudio, por su diseño , no pudo establecer si la relación con el consumo de sustancias fue directamente por el trastorno afectivo o mediado por un trastorno externalizado.

## **EVALUACIÓN DESDE LA PERSPECTIVA DEL PRIMER EPISODIO HIPOMANIACO/MANIACO**

De la muestra en general, alrededor del 22% reportó un inicio del primer episodio maniaco/hipomaniaco antes de los 13 años de edad. Nuestro estudio no pudo demostrar una relación entre la edad de inicio del primer episodio maniaco o hipomaniaco y los subtipos de trastorno bipolar determinados para éste estudio.

De acuerdo a la literatura revisada, fue más frecuente encontrar en comorbilidad el Trastorno por déficit de atención con hiperactividad en aquellos sujetos con inicio muy temprano, antes de los 13 años de edad, del primer episodio hipomaniaco/maniaco. Lo mismo sucedió para el resto de los trastornos externalizados, es decir el trastorno oposicionista desafiante y el trastorno de conducta.

Mas del 80% de la muestra en total reportó que al menos un familiar en primer grado presentó un trastorno afectivo unipolar o bipolar. Mas del 92 % de los sujetos que iniciaron antes de los 13 años su primer episodio hipomaniaco /maniaco mencionaron una historia familiar de trastornos afectivos, siendo del 82% en aquellos que iniciaron su primer episodio entre los 13 años y los 18 años, y finalmente el 73 % de los sujetos que iniciaron después de los 18 años reportaron al menos un familiar en primer grado con un trastorno afectivo. El mayor reporte de historia familiar de trastornos afectivos en aquellos sujetos con un inicio del primer episodio hipomaniaco/maniaco a edades más tempranas, señala la posibilidad, ya comentada en otros estudios, de que en el fenómeno de anticipación o cohorte, exista una mayor implicación de los factores genéticos.

Fue de llamar la atención que cuando evaluamos la presencia de consumo de sustancias desde la perspectiva de la edad del primer episodio hipomaniaco/maniaco no encontramos diferencias significativas a diferencia de lo encontrado cuando evaluamos de acuerdo a la edad de inicio del primer episodio depresivo. Sin embargo pudimos observar que también existió una tendencia a encontrar un mayor número de casos cuando la edad de inicio del episodio afectivo fue menor.

Además es importante resaltar que el 50% de los sujetos en este estudio, reportaron el consumo de alcohol y el 12.5% de estos sujetos reportaron un trastorno por dependencia al mismo. Aunque sólo fue demostrada una tendencia a la significancia la edad de inicio en el consumo de alcohol fue en promedio casi 4 años, llegando incluso a ser la edad de inicio a los 12 años de edad, al comparar los grupos de inicio en la infancia vs de inicio en la adultez. El 26.5% de la muestra reportó un consumo de tabaco y de ellos casi el 11 % de la muestra reportó un Trastorno por dependencia a nicotina, no se pudo establecer ninguna asociación entre la edad de inicio del primer episodio maniaco y la edad de inicio del consumo de tabaco. Casi la quinta parte de esta muestra reportó consumo de Cannabis y casi el 8% de la muestra reunió criterios para un trastorno por dependencia a esta sustancia, es de señalar que todos estos casos fueron encontrados en los sujetos que presentaron en la infancia o adolescencia el primer episodio hipomaniaco/ maniaco. Así mismo se pudo demostrar una edad de inicio mas temprana en el consumo de cannabis en el grupo de inicio mas temprano del primer episodio hipomaniaco/maniaco. Este dato lleva pensar nuevamente en dos aspectos, la importancia del reconocimiento temprano de un trastorno afectivo, en este caso hipomaniaco/maniaco, ahora en relación con la prevención en el inicio de trastornos por uso de sustancias, y por otra parte la posible implicación del consumo de sustancias, en este caso cannabis, con un objetivo de automedicación en los sujetos portadores de un trastorno bipolar. Perlis y cols (2004), en el ya mencionado estudio STEP-BD; mostraron que la edad de inicio temprana del trastorno afectivo se asocio con mayores índices de trastornos ansiosos y trastornos por uso de sustancias, mas recurrencias, períodos más cortos de eutimia, mayor probabilidad de intentos suicidas y violencia, además de una mayor probabilidad de haberse encontrado en un episodio afectivo al inicio ( en el ingreso) del estudio.

Aunque fue un dato que merece una mejor revisión y abordaje de estudio; nuestro estudio pudo demostrar que a edades mas tempranas en el inicio del primer episodio afectivo, hipomaniaco/maniaco, se relacionó con una mayor duración de la hospitalización.

Finalmente la evaluación dimensional y sintomatológica de los trastornos externalizados en los sujetos con trastorno bipolar de nuestro estudio, demostró una relación considerable entre estos y el primero episodio hipomaniaco /maniaco. Se demostró con mayor fuerza la asociación de los síntomas relacionados con el Trastorno por déficit de atención con hiperactividad , el trastorno oposicionista desafiante y el trastorno de conducta, en aquellos sujetos con trastorno bipolar que iniciaron el primer episodio hipomaniaco/maniaco en la infancia. Este dato nuevamente sugiere la importancia del TDAH como un factor de mal pronóstico y de edad de inicio mucho más temprano de la psicopatología comórbida, en este caso el trastorno bipolar.

## **FORTALEZAS DEL ESTUDIO**

- a)** Dentro de las principales fortalezas y aportaciones de este estudio, tenemos en primer lugar, el diseño a propósito de esta iniciativa de investigación, de la escala EEPE –AA, que se mostró como la de mayor utilidad y estabilidad clínica, para demostrar la asociación entre la sintomatología externalizada y los diagnósticos categóricos de trastorno bipolar tipo I o tipo II según el DSM –IV. Esta escala fue probada, además de demostrar su utilidad tanto en poblaciones de adolescentes (13 a 18 años) como en adultos de los 19 a los 45 años. Como un hallazgo interesante fue el “comportamiento” de la escala en población clínica vs población abierta, al encontrar que en población clínica el factor disocial se dividió en en dos factores: uno llamado disocial no predatorio y el otro el disocial predatorio, este resultado debe de analizarse con mayor detenimiento en futuros estudios. El resto de los factores que se describieron tanto en población abierta, como en población clínica fueron: a) Inatento, b) Hiperactivo-Impulsivo, c) Oposicionista-desafiante.
- b)** El diseño del estudio permitió que los evaluadores, en el proceso inicial de selección, psiquiatras con al menos 5 años de experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con trastorno bipolar evaluaran a los pacientes dentro del procedimiento ordinario de admisión en la institución donde se efectuó este estudio, realizando dicho procedimiento diagnóstico a través de la entrevista clínica y de acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM –IV. Es decir que los sujetos que completaron la muestra, inicialmente no habían sido evaluados para fines del estudio, lo que sin duda le confiere una ventaja a nuestro estudio, al disminuir el sesgo de desempeño en el paciente.
- c)** Además, por el mismo diseño del estudio, en todos los pacientes existió una evaluación de confirmación en donde los evaluadores clínicos entrenados eran ciegos al estatus clínico general de ingreso de los sujetos del estudio, es decir no tenían acceso al expediente clínico y no podían saber la presencia del trastorno afectivo y sus subtipos ni de los diagnósticos comórbidos.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

A nuestra consideración, algunas de las limitaciones de nuestro estudio son:

- a)** Al momento de la entrevista, existió una mayor proporción de sujetos con 19 años o más de edad comparado con aquellos sujetos menores de edad. Esto sin duda pudo haber afectado en la precisión sobre el recordar el inicio de la sintomatología preguntada.
- b)** Por lo previamente comentado existió un mayor porcentaje, más de tres cuartas partes, de pacientes con trastorno bipolar tipo I en comparación con el trastorno bipolar tipo II. Además para este estudio no fue considerada el trastorno bipolar no especificado; entidad que actualmente se ha mencionado como frecuente en pacientes con inicio muy temprano o temprano del trastorno afectivo.
- c)** No obstante el esfuerzo que se empleó en nuestro estudio y a pesar de que fueron 64 pacientes evaluados, el tamaño de muestra fue insuficiente para lograr encontrar más diferencias significativas.
- d)** Fue además una muestra no aleatorizada y tal vez no exenta de ser afectada por el sesgo de selección muestral ( Berkson) . Además que no se pudo contar con un grupo control , aunque para fines iniciales de nuestro proyecto no fue prioritario buscarlo ya que el objetivo principal fue demostrar la mayor asociación de los síntomas de la conducta disruptiva en aquellos sujetos con trastornos afectivos a edades mas tempranas.
- e)** A pesar de que los pacientes en esta muestra tenían como diagnóstico principal un trastorno bipolar, curiosamente la obtención de los diagnósticos a través de la entrevista diagnóstica estructurada MINI KID arrojó cifras absolutas bajas en el grupo de estudio en general, muy probablemente debido a que los sujetos entrevistados estaban bajo tratamiento psicofarmacológico. No obstante lo mencionado previamente, alrededor del 60% de la muestra mostraba riesgo suicida, según la evaluación por el MINI-KID, además la frecuencia de riesgo suicida reportada fue mayor en el grupo de inicio muy temprano del primer episodio depresivo.
- f)** A pesar de que los evaluadores clínicos que participaron en la segunda evaluación de confirmación fueron entrenados en el instrumento semiestructurado ( Kiddie-SDAS-PL), su experiencia clínica en evaluación de psicopatología, propia de la infancia y de la adolescencia, fue de aproximadamente 2 años en promedio. La evaluación diagnóstica a lo largo de la vida

de un trastorno externalizado, con frecuencia confiere un reto clínico ya que la edad de inicio de la sintomatología es al menos para el TDAH, en etapas muy tempranas, antes de los 7 años. Además de que actualmente se sabe que las manifestaciones clínicas de este padecimiento pueden modularse en relación al psiconeurodesarrollo. Por lo tanto requiere de la presencia de clínicos expertos en la evaluación de dichas áreas.

Muy probablemente la experiencia de los evaluadores, influyó en no encontrar diferencias en el reporte de síntomas psicóticos positivos y negativos en esta muestra.

- g)** Los índices diagnósticos relativamente bajos en relación con los trastornos externalizados, obtenidos primero por la entrevista altamente estructurada MINI-KID y luego por la entrevista semi-estructurada K-SADS-PL, a diferencia de los reportes dimensionales, pueden haberse debido, además de la experiencia de los evaluadores clínicos, al efecto del sesgo de recuerdo y al que en la mayoría de los casos no se pudo contar con la presencia de un familiar cercano a cada uno de los sujetos que participaron en el estudio. Desde la perspectiva dimensional, la escala especialmente diseñada para este estudio para medir la presencia de síntomas relacionados con los trastornos externalizados, el EEPEA, determinó que a menor edad existió una aparente mayor relación con la dimensión inatenta e hiperactiva y una edad menor en el inicio del primer episodio depresivo.
- h)** Dentro de las limitaciones de este estudio, se encuentra que la metodología y las evaluaciones no permitieron determinar la presencia del trastorno bipolar no especificado. El DSM IV define de manera ambigua el TBP NOS, para Birmaher y cols (2006), en el estudio COBY; uno de los estudios longitudinales más extensos e importantes en el área de investigación del trastorno bipolar pediátrico, definieron el TBP NE como la presencia de síntomas clínicamente revelantes de TBP que no reúnen completamente los criterios según el DSM IV para TBP I y TBP II. Además, se requirió que los sujetos tuvieran al menos ánimo elevado más 2 síntomas asociados de acuerdo a los síntomas según el DSM IV para TBP, o ánimo irritable más 3 síntomas asociados según el DSM IV, al mismo tiempo que existiera un cambio en el nivel de funcionamiento, una duración de al menos 4 horas dentro de un período de 24 hrs y al menos 4 días acumulados que reunieran los criterios.

En este estudio COBY sólo el 8 % (N total = 263) de la muestra mostraba un TBP II en el momento de la evaluación y el 35% tenían un TBP NE. Los sujetos con TBP II, tuvieron un inicio de su trastorno afectivo significativamente más tarde y tuvieron índices significativamente

más bajos de Trastorno por déficit de atención con hiperactividad comórbido que los sujetos con TBP I y TBP NE ( $p < 0.05$ ). Los sujetos con TBP I tuvieron significativamente más psicosis a lo largo de la vida que aquellos con TBP NE ( $p = 0.002$ ). En este mismo estudio no existieron diferencias significativas, entre los 3 grupos, en cuanto a la historia familiar de trastornos afectivos en familiares de primer y segundo grado (Birmaher y cols 2006).

La importancia de considerar el TBP NE, estriba en que muchos casos de inicio muy temprano o temprano se relacionan con este tipo de TBP y pueden entonces pasar desapercibidos, incluso mostrando un nivel comparable de disfunción con el TBP I; además que existe la posibilidad de viraje de un TBP NE a un TBP I. El tiempo de recuperación en los pacientes con TBP NE son más largos (TBP NE = 140.2 vs TBP I = 52.0;  $p = 0.001$ ). La tasa de recurrencia del TBP NE es comparable con la tasa del TBP I, además que el tiempo promedio para la recurrencia es mayor en el TBP II vs el TBP I y el TBP NE ( 19 semanas vs 45 semanas vs 69 semanas , respectivamente;  $p = 0.008$ ) (Birmaher y cols 2006). En el seguimiento del COBY, el 21 % de los 19 sujetos con TBP II experimentaron conversión a un TBP I; 20% de los 92 sujetos con TBP NE se convirtieron en un TBP I, por último el 10 % ( $n = 9$ ) de los sujetos con TBP NE se convirtieron en un TBP II (Birmaher y cols 2006). En cuanto a la comorbilidad, además de los trastornos psicóticos, sólo el TDAH, mostró diferencias significativas entre los diferentes subtipos (TBP I= 61.2 %; TBP II= 31.6 % y TBP NE = 59.8% ;  $p = 0.05$ ). El resto de las comorbilidades no mostraron diferencias significativas entre los tres grupos.

En el seguimiento y evaluación longitudinal de esta muestra, Birmaher y cols (2008), encontró que el 20% de los sujetos con TBP II se convirtieron en TBP I, y el 25 % de los sujetos con TBP NOS se convirtieron a TBP I o TBP II. El Trastorno bipolar de inicio temprano, el TBP NOS, los síntomas afectivos de larga duración, el bajo status socioeconómico y la psicosis se asociaron con un pronóstico más pobre y cambios rápidos en el humor.

- i) No se pudo comprobar clinicamente, que todos los pacientes estuvieran en eutimia.

## **CONCLUSIONES: ASPECTOS CLINICOS Y DE DIAGNÓSTICO IMPLICADOS EN UNA VISIÓN DEL TRASTORNO BIPOLAR A LO LARGO DE LA VIDA**

Las distintas ediciones del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos mentales ( 3 rd ed. , 3rd ed rev. , 4ta ed., 4ta ed TR; American Psychiatric Association 1980, 1987, 1994, 2001). Con sus criterios diagnósticos muy específicos, fueron designados para averiguar un grupo bien definido de personas, cuyos síntomas podrían ser confiablemente definidos. Desafortunadamente, estos diagnósticos no han “cubierto” un número significativo de personas enfermas psiquiátricamente, debido a que para ellas y sus vidas, ni en el pasado ni ahora, las clasificaciones han ajustado de manera abundante en las clases creadas por estos sistemas.

Como resultado, varias soluciones ad hoc, han emergido en los últimos 30 años. Una de ellas, ha sido ampliar e incluso forzar (probablemente hasta la distorsión en algunos casos) los criterios para que se ajuste a las personas vistas. Otra ha sido el desarrollar el concepto de **espectro**. Una tercera ha sido definir subtipos que puedan o no, relacionarse con otros, o con la condición mórbida de los padres.

De esta manera, la controversia alrededor del Trastorno Bipolar no es precisamente acerca de si, la también llamada enfermedad maniaco depresiva clásica, se ha obviado principalmente en los niños. Más bien, es acerca de ¿Cuál sería una definición apropiadamente más amplia con menos episodios discretos y más psicopatología infantil además de la comorbilidad concurrente? , que represente:

- a) Una condición alterada desde la perspectiva del desarrollo ( que implique que cambiará en adultez)
- b) Una condición más temprana y de esta forma mas severa con un peor pronóstico ( algo parecido a lo que sucede con la esquizofrenia de inicio infantil comparada con la esquizofrenia en la vida adulta)
- c) Un subtipo del trastorno bipolar o de alguna condición relacionada ( por ejemplo, continuidad con el adulto mixto y el ciclador rápido), ó
- d) Un constructo temperamental, genéticamente relacionado ( por ejemplo, temperamento hipertímico, Akiskal 1996), que es estable y puedo o no predecir trastorno bipolar – una relación similar a aquella de la personalidad esquizotípica con la esquizofrenia.

Algunas otras controversias alrededor del trastorno bipolar a lo largo de la vida, pueden ser por ejemplo:

- a) ***¿Que tanto podemos forzar los criterios que fueron originalmente desarrollados desde la experiencia de Emil Kraepelin?***, quien había tratado cientos de pacientes adultos con trastornos afectivos severos, para ajustar al niño, cuyo desarrollo puede alterar el significado de aquellos criterios. Tal vez en la época en la que Kraepelin vivió no tenía que estar preocupado con el desarrollo y adecuación de los criterios diagnósticos.
- b) ***¿Existe un retraso en el desarrollo de la regulación de la emoción, que constituya un ingrediente básico para el trastorno bipolar?***,
- c) ***¿Es necesario identificar a los niños con un grupo de conductas agresivas como un grupo de alto riesgo o sugerente de un trastorno del espectro bipolar?*** , quienes han sido hasta ahora, asumidos bajo los mismos términos diagnósticos no satisfactorios ( por ejemplo, el trastorno oposicionista desafiante, el trastorno de conducta, el trastorno limítrofe) con algo que puede ser políticamente más aceptable ( es decir, menos peyorativo) sin aún ser pronósticamente más precisos.
- d) ***¿La respuesta activada o agitada a un fármaco ( cualquier fármaco, con mayor frecuencia los antidepresivos y los estimulantes) representa un evento adverso o una clave para futuros episodios maníacos o depresivos?***, y si la posibilidad de desarrollar un trastorno bipolar está de acuerdo con tener una depresión tratada con antidepresivos (versus cualquier condición en la cual ocurre una desinhibición inducida por un fármaco).
- e) ***¿La historia familiar de trastornos afectivos es tan potente como para predecir el curso de la psicopatología, en la persona que está presentando los síntomas afectivos?***. Los elevados índices de los trastornos externalizados, principalmente TDAH, en el trastorno bipolar , principalmente de inicio muy temprano o de la infancia, finalmente,
- f) ***¿Es necesario desarrollar algún instrumento de investigación que evalúe las manifestaciones prepuberales de los adultos con manía?***.

A la fecha, no se sabe si el inicio temprano del TBP se caracteriza por patrones de progresión en la enfermedad a largo plazo similares o fundamentalmente diferentes a aquellos que se presentan en el trastorno bipolar de inicio en el adulto ( Strober y cols 2007). Aunque según los trabajos realizados por Geller y cols ( 1995, 2008), muestran que existe un curso único de aquellos sujetos con trastorno bipolar de inicio en la infancia, siendo más severo y crónico. Nuestro estudio, desde una perspectiva

transversal, pudo demostrar que existen características clínicas, como la mayor presencia de trastornos externalizados, diferentes de acuerdo a la edad de inicio del Trastorno bipolar.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adler CM, Adams J, Delbello MP, Holland SK, Schmithorst V, Levine A, Jarvis K, Akiskal HS (1995). **Developmental pathways to bipolarity: are juvenile –onset depressions pre-bipolar?** J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1995; 34: 754-763.

Akiskal HS, Downs J, Jordan P, Watson S, Daugherty D, Pruiit DB. **Affective disorders in referred children and younger siblings of manic-depressives. Mode of onset and prospective course.** Arch Gen Psychiatry 1985; 42(10):996-1003.

Akiskal HS. **Developmental pathways to bipolarity: are juvenile-onset depressions pre-bipolar?** J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.1995;34(6):754-63. Review.

Alloy LB., Keyser J., Abramson LNY., Walshaw PD., Gerstein RK. **A cognitive vulnerability– stress perspective on bipolar spectrum disorders in a normative adolescent brain, cognitive, and emotional development context.** *Dev Psychopathol.* 2006; 18, 1055–1103.

American Psychiatric Association (2000), **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition text revision (DSM-IV-TR).** Washington, DC: American Psychiatric Association.

Amorim P, Lebrubier Y, Weiller E, Hergueta T, Sheehan D. **DSM – III- R Psychotic Disorders: Procedural validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I). Concordance and causes for discordance with the CIDI.** European Psychiatry. 1998; 13: 26-34.

Apiquián R, Tapia RO, Paéz F, Fresán A, Vallejo G, Nicolini H. **Validez y Confiabilidad de la Escala de Evaluación de Manía.** Salud Mental 1997; 20: 3, 23-29.

Axelson D, Birmaher B, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L y cols. **Phenomenology of Children and Adolescents With Bipolar Spectrum Disorders.** Arch Gen Psychiatry. 2006;63:1139-1148.

Ballenger JC, Reus VI, Post RM: **The “atypical” clinical picture of adolescent mania.** Am J Psychiatry 1982; 139: 602 –606.

Bauer MS., Crits-Christoph, Ball W., Dewees E., McAllister T, Alahi P., Cacciola J, Whybrow P. **Independent assessment of manic and depressive symptoms by self –rating scale. Characteristics and implications for the study of mania.** Arch Gen Psychiatry 1991, 48: 807-12.

Bauer MS., Voita Ch. Kinosian B., Altshuler L., Glick H. **The Internal State Scale.** Bipolar Disorder 2000, In press.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Erbaugh J. **An Inventory for measuring depression.** Arch Gen Psychiatry;1961; 4: 561-571.

Beck AT, Steer RA, Garbin M. **Psychometric properties of the BDI; 25 years of evaluation.** Clinical Psychology Review 1988; 8: 77-100.

Beck AT, Steer RA. **Beck Depression Inventory.** The Psychological Corporation, San Antonio TX,1993.

Berlanga C, Cortés J, Bauer J. **Adaptación y validación de la escala de Carroll en español.** Salud mental 1992; 15(4): 36-39.

Biederman J. **Patterns of psychiatric comorbidity, cognition and psychosocial functionality in adults with attention deficit hyperactivity disorder.** Am J Psychiatry 1993; 150 (12): 1792-1798.

Biederman J., Faraone SV, et al : **Is a childhood oppositional defiant disorder a precursor to adolescent conduct disorder? Findings from a four year follow-up study of children with ADHD.** J Am Acad Child Adolescent Psychiatry, 1996;35 : 1193-1204.

Biederman J., Faraone SV., et al . **Attention deficit hyperactivity disorder and juvenile mania: An overlooked comorbidity?** J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1996;35: 997-1008.

Biederman J., Faraone SV., et al : **Conduct Disorder with and without mania in a referred sample of ADHD children.** J Affect Disord 1997; 44: 177-188.

Biederman J., Mick E, et al : **The Naturalistic course of pharmacologic treatment of children with manic-like symptoms: A systematic chart review.** Journal Clin Psychiatry, 1998; 59: 628-637.

Biederman J. Resolved: **Mania is mistaken for ADHD in prepubertal children.** J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998; 37: 1091-1093.

Biederman J., Faraone SV, et al: **Further Evidence of a Bidirectional overlap between juvenile mania and conduct disorder in children.** J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1999; 38; 468-476.

Biederman J, Faraone SV, Wozniak J, Monuteaux MC. **Parsing the association between bipolar, conduct, and substance use disorders: a familial risk analysis.** Biol Psychiatry. 2000;48(11):1037-1044.

Biederman J, Mick E, Faraone SV, Van Patten S, Burbach M, Wozniak J. **A prospective follow-up study of pediatric bipolar disorder in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder.** Journal of Affective Disorders 2004a;82:S17–S23.

Biederman J, Faraone SV, Wozniak J, Mick E, Kwon A, Aleardi M. **Further evidence of unique developmental phenotypic correlates of pediatric bipolar disorder: findings from a large sample of clinically referred preadolescent children assessed over the last 7 years.** J Affect Disord 2004b; 82:S45 a S58.

Birmaher B, Axelson D, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, Ryan N, Leonard H, Hunt J, Ivengar S, Keller M. **Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders.** Arch Gen Psychiatry. 2006; 63(2):175-183.

Blumberg H, Kaufman J, Martin A et al. **Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder.** Arch Gen Psychiatry 2003; 60:1201–1208.

Bonicatto S, Dew AM, Soria JJ. **Analysis of the psychometric properties of the Spanish versions of the Beck Depression Inventory in Argentina .** Psych Res 1998; 79: 277-285.

Borchardt C, Bernstein GA: **Comorbid disorders in hospitalized bipolar adolescents compared with unipolar depressed adolescents.** *Child Psychiatry Hum Dev . 1995;26:11–18.*

Botteron K, Vannier M, Geller B, Todd R, Lee B. **Preliminary study of magnetic resonance characteristics in 8 to 16 years old with mania.** J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1995; 34: 742-749.

Botteron KN, Flgiel Gs, Wetzel MW, Hudziak J, Van Deerdewegh M. **RM abnormalities in adolescent bipolar affective disorder.** J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1992; 31: 258-261.

Campbell M., Small AM., et al: **Behavioral efficacy of haloperidol and lithium carbonate: A comparison in hospitalized- aggressive children with conduct disorder.** Arch Gen Psychiatry, 1984; 41: 650-656.

Carlson GA, Goodwin FK. **The stages of mania: a longitudinal analysis of the manic episode.** Arch Gen Psychiatry 1973; 28: 221-228.

Carlson GA, Davenport YB, Jaminson K: **A comparison of outcome in adolescent- and late-onset bipolar manic –depressive illness.** Am J Psychiatry 1977; 134; 919-922.

Carlson GA, Kashani JH: **Manic symptoms in a non referred adolescent population.** J Affect Disord, 1988; 15: 219-226.

Carlson GA. **Child and adolescent mania – diagnostic considerations, Review.** J Child Psychol Psychiatry. 1990;31(3):331-41.

Carlson GA , Weintraub S, **Childhood behavior problems and bipolar disorder: relationship or coincidence?** J Affect Disord ,1993;28:143-153.

Carlson G, Loney, et al : **Young referred boys with DICA-P manic symptoms vs two comparison groups.** J Affect Disor, 1998; 51: 113-122.

Carlson GA, Loney J, Salisbury H, Kramer JR, Arthur C: **Stimulant treatment in young boys with symptoms suggesting childhood mania: A report from a longitudinal study.** *J Child Adolesc Psychopharmacol* . 2000; 10: 175–184.

Carlson G., Bromet E., Driessens C., Mojtabai R., Schwartz J. **Age at Onset, Childhood Psychopathology, and 2-Year Outcome in Psychotic Bipolar Disorder.** Am J Psychiatry, 2002 ; 159 (2), 307-309.

Carroll KM, Rounsaville BJ. **History and significance of childhood attention deficit disorder in treatment-seeking cocaine abusers.** Compr Psychiatry 1993; 34: 75-82.

Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. **Early age at onser as a risk factor for por outcome of bipolar disorder.** J Psychiatr Res. 2003;37(4):297-303.

Castillo M, Kwock L, Courvoisie H, Hooper SE. **Proton MR spectroscopy in children with bipolar affective disorder: preliminary observations.** AJNR Am J Neuroradiol. 2000; 21(5):832-838.

Chang KD., Steiner H., et al.: **Psychiatric phenomenology of child and adolescent bipolar offspring.** J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2000; 39: 453-460.

Chang K, Adleman NE, Dienes K, Simeonova DI, Menon V, Reiss A. **Anomalous prefrontal-subcortical activation in familial pediatric bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging investigation.** Arch Gen Psychiatry 2004; 61(8):781-792.

Chang K, Karchemsky A, Bamea-Goraly N, Garrett A, Simeonova DI, Reiss A. **Reduced amygdalar gray matter volume in familial pediatric bipolar disorder.** J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2005; 44(6):565-573.

Charney DS. **Bipolar Disorder: can studies of natural history help us define clinically and neurobiologically relevant subtypes?.** Biol Psychiatry, 2000: 48 ; 427.

Chengappa K. N. R., Kupfer D.J., Frank E., Houck P.R., Grochocinski V.J., Stapf D.A., y cols. **Relationship of Birth Cohort and Early Age at Onset of Illness in a Bipolar Disorder Case Registry.** Am J Psychiatry, 2003; 160, 1636-1642.

Conde N, Esteban T, Useros E. **Estudio crítico de la fiabilidad y validez de la EEC de Beck para la medida de la depresión.** Archivos de Neurología 1976; 39: 313-338.

Cooke R., Kruger S., and Shugar G. **Comparative evaluation of two self report mania rating scales.** Biol Psychiatry. 1996, 40: 279-283.

Craney JK, Geller B. **A prepubertal and early adolescent bipolar disorder-I phenotype: review of phenomenology and longitudinal course.** Bipolar Disord. 2003; 5(4):243-56.

Crow TJ. & Done DJ. **Childhood precursors of psychosis as dues to its evolutionary origins.** European Archives in Psychiatry and Clinical Neurosciences, 1995; 245: 61-69.

Danielyan A, Pathak S, Kowatch RA, Arszman SP, Johns ES. **Clinical characteristics of bipolar disorder in very young children.** Journal of Affective Disorders 2007;97:51–59.

Davanzo P, Thomas MA, Yue K, Oshiro T, Belin T, Strober M et al. **Decreased anterior cingulated myo-inositol/creatine spectroscopy resonance with lithium treatment in children with bipolar disorder.** Neuropsychopharmacology 2001; 24(4):359-369.

Dickstein DP, Treland JE, Snow J et al. **Neuropsychological performance in pediatric bipolar disorder.** Biol Psychiatry 2004; 55:32–39.

Dilsaver SC, Akiskal HS. **Preschool-onset mania: incidence, phenomenology and family history.** J Affect Disord. 2004; 82 Suppl 1:S35-43.

Donovan SJ., Stewart JW., et al.: **Divalproex treatment for youth with explosive temper and mood lability: A double-blind, placebo controlled crossover design.** Am J Psychiatry; 2000; 157: 818-820.

Faedda GL, Baldessarini Rj, Glovinsky IP, Austin NB. **Pediatric bipolar disorder: phenomenology and course of illness.** Bipolar Disord. 2004; 6(4):305-313.

Faedda GL, Baldessarini RJ, Suppes T, Tondo L, Becker I, Lipschitz DS. **Pediatric – onset bipolar disorder; a neglected clinical and public health problem.** Harv Rev Psychiatry. 1995;3(4):171-195.

Faraone SV, Tsuang MT.: **Methods in psychiatric genetics.** In: Tohen M, Tsuang MT, Zahner GEP, editors. Textbook in Psychiatric Epidemiology. New York; John Wiley; 1995: 81-134.

Faraone SV., Biederman J., et al : **Attention –deficit hyperactivity disorder with bipolar disorder: a familial subtype?** J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1997a; 36: 1378-1387; 1387-1390.

Faraone SV, Biederman J., et al: **Is comorbidity with ADHD a marker for juvenile-onset mania?.** J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1997b; 36: 1046-1055.

Faraone SV, Biederman J.: **Bipolar and antisocial disorders among relatives of ADHD children: parsing familial subtypes of illness.** Neuropsychiatr Genet, 1998, 81; 108-116.

Faraone SV, Tsuang MT.: **Genetics and mental disorders:** A Guide for students, clinicians, and researchers. New York: Guilford Press, 1999.

Farchione TR, Birmaher B, Axelson D, Kalas C, Monk K, Ehmann M, Iyengar S, Kupfer D, Brent D. **Aggression, hostility, and irritability in children at risk for bipolar disorder.** Bipolar Disord 2007(9): 496–503.

Findling RL., McNamara NK., et al: **A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder.** J Am Acad Child Adolesc Psychiatry; 2000, 39: 509-516.

Findling RK, Gracious BK, McNamara NK, Youngstrom EA, Demeter CA, Branicky LA, Calabrese JR. **Rapid, continuous cycling and psychiatric co-morbidity in pediatric bipolar I disorder.** Bipolar Disord. 2001;3(4):202-210.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW: **User´s Guide for the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders- Clinician Version ( SCID-CV).** Washington , DC, American Psychiatric Press, 1997. Copyright 1997 , Michael B , First, Robert L, Spitzer, Miriam Gibbon, Janet BW Williams.

Frank E., Prien RF., Jarret RB., Keller MB., Kupfer DJ., Lavori PW. et al. **Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in Major Depressive Disorder.** Arch Gen Psychiatry 1991; 48: 851-855.

Frazier J, Biederman J., et al (1999): **Advanced issues in psychopharmacology: Psychotic disorders and bipolar disorders in children and adolescents.** Presented at the 46<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Child and adolescent Psychiatry, Chicago.

Frazier JA, Chiu S, Breeze JL, Makris N, Lange N et al. **Structural Brain Magnetic Resonance Imaging of Limbic and Thalamic Volumes in Pediatric Bipolar Disorder.** Am J Psychiatry 2005; 162:2109–2115.

Friedman L, Findling RL, Kenny JT, Swales TP, Stuve TA, Jesberger JA et al. **An MRI study of adolescents patients with either schizophrenia or bipolar disorder as compared to healthy control subjects.** *Biol Psychiatry* 1999; 46(1): 78-88.

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.

Geller B., Fox LW.: **Rate and predictors of prepubertal bipolarity during follow-up of 6-to 12 year-olds with major depressive disorder.** *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994; 33; 461-468.

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: 259–268.

Geller B, Luby J : **Child and adolescent bipolar disorder: A review of the past 10 year.** *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1997; 36: 1168-1176.

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

Geller B, Zimmerman B, Williams M, Bolhofner K, Craney JK, Delbello MP, Soutullo CA. **Diagnostic characteristics of 93 cases of a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype by gender, puberty and comorbid attention deficit hyperactivity disorder.** *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2000; 10:157-164.

Geller B, Zimmerman B, Williams M, Bolhofner K, Craney JL, Delbello MP, Soutullo CA : **Diagnostic characteristics of 93 cases of a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype by gender, puberty and comorbid attention deficit hyperactivity disorder.** *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2000; 10:157–164.

Geller B, Zimmerman B, Williams M, Delbello MP, Frazier J, Beringer L. **Phenomenology of prepubertal and early adolescent bipolar disorder: examples of elated mood, grandiose behaviors, decreased need for sleep, racing thoughts and hypersexuality.** *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2002;12:3-9.

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

Geller B., Tillman R., Bolhofner K., Zimmerman B. **Child Bipolar I Disorder Prospective Continuity With Adult Bipolar I Disorder; Characteristics of Second and Third Episodes; Predictors of 8-Year Outcome.** *Arch Gen Psychiatry.* 2008; 65 (10), 1125-1133.

Gershon ES., Hamovit J., et al.: **A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands.** Arch Gen Psychiatry , 1982; 39: 1157-1167.

Gershon ES, Hamovit JH, Guroff JJ, Nurnberger JI: **Birth-cohort changes in manic and depressive disorders in relatives of bipolar and schizoaffective patients.** Arch Gen Psychiatry 1987; 44: 314–319.

Goodman R. & Graham P. **Psychiatric problems in children with hemiplegia: cross-sectional epidemiological survey.** British Med Journal, 1996; 312: 1065-1069.

Goodwin FK, Jamison KR, **Manic –Depressive Illness.** New York: Oxford University Press.

Gorwood P. **Confusing clinical presentations and differential diagnosis of bipolar disorder.** Encephale. 2004; 30(2):182-93. Review. French.

Green RW., Doyle A: **Toward a Transactional conceptualization of oppositional defiant disorder: Implications for assessment and treatment.** Clin Child Family Psychol Rev, 1999; 2: 129-148.

Hammen C., Burge D.: **Longitudinal study of diagnoses in children of women with unipolar and bipolar affective disorder.** Arch Gen Psychiatry, 1990; 47: 1112-1117.

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

Hellgren L., Gillberg IC., Bagenholm A., et al. **Children with deficits in attention, motor control and perception almost grown up: psychiatric and personality disorders at age 16 years.** J Child Psychol Psychiatry, 1994; 35: 1255-1271.

Hetchman L., Weiss G. **Controlled prospective fifteen year follow-up of hyperactives as adults: Non –medical drug and alcohol use anti-social behaviour.** Can J Psychiatry 1986, 31: 557-567.

Johnson JG., Cohen P., Brook J. **Associations Between Bipolar Disorder and Other Psychiatric Disorders During Adolescence and Early Adulthood:A Community-Based Longitudinal Investigation.** Am J Psychiatry. 2000; 157, 1679-1681.

Jones P., Rodgers B., Murria R., et al. **Child developmental risk factors adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort.** Lancet, 1994; 344: 1398-1402.

Jurado S, Villegas ME., Méndez L, Rodríguez F., Loperena V., Varela R. **La estandarización del Inventario de Depresión de Beck para los residentes de la Ciudad de México.** Salud Mental 1998; 21: 3, 26-31.

Kaminer Y . **Clinical implications of the relationship between attention- déficit hyperactivity disorder and psychoactive substance use disorders.** Am J addict 1992; 1: 257-264.

Kawa I., Carter J.D., Joyce P R, Doughty C.J., Walsh A.E.S., Olds R.J., y cols. **Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation.** Bipolar Dis, 2005; 7 (2), 119-125.

Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S. **The epidemiology of DSM –III-R bipolar I disorder in a general population survey.** Psychol Med 1997; 27: 1079-1089.

Kessler RC., Avenevoli S., et al : **Mood Disorders in Children and Adolescents: An Epidemiologic Perspective.** Biol Psychiatry, 2001; 49: 1002-1014.

Kovacs M., Pollock M.: **Bipolar disorder and comorbid conduct disorder in childhood and adolescence.** J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1995; 34: 715-723.

Kowatch RA, DelBello MP. **Pediatric bipolar disorder: emerging diagnostic and treatment approaches.** Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2006; 15(1):73-108. Review.

Kutcher SP., Marton P, et al : **Relationship between psychiatric illness and conduct disorder in adolescents.** Can J Psychiatry, 1995, 34:526-529.

Kyte ZA, Carlson GA, Goodyer IM. **Clinical and neuropsychological characteristics of child and adolescent bipolar disorder.** Psychol Med. 2006; 36(9):1197-1211.

Lapalme M., Hodgins S.: **Children of parents with bipolar disorder: a meta-analysis of risk for mental disorders.** Can J Psychiatry, 1997; 42: 623-631.

Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE, Bhangoo RK, Pine DS. **Defining clinical phenotypes of juvenile mania.** Am J Psychiatry. 2003;160(3):430-7.

Lewinsohn PM., Klein DN., et al: **Bipolar disorders in a community sample of older adolescent: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course.** J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1995, 34: 454 –463.

Lish JD., Dime-Meenan S., et al., **The National Depressive and Manic-Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members.** J Affect Disord, 1994; 31: 281-294.

Livianos-Aldana L., Moreno-Rojo L. **Rating and quatification of manic síndromes.** Act Psychiatr Scand 2001; 104 (Suppl. 409): 2-33.

Luby J, Belden A. **Defining and validating bipolar disorder in the preschool period.** Dev Psychopathol. 2006;18(4):971-988.

Manshadi M., Lippman S., O'Daniel RG, Blackman A. **Alcohol abuse and attention deficit disorder.** J Clin Psychiatry 1983; 44: 379-380.

McCarthy K, Arrese D, McGlashan A, Rappaport B, Kraseski K, Conway F, Mule C, Tucker J. **Sustained attention and visual processing speed in children and adolescents with bipolar disorder and other psychiatric disorders.** Psychol Rep. 2004; 95(1):39-47.

McElroy SL., Keck PE, Jr . **Pharmacologic agents for the treatment of acute bipolar mania.** Biol Psychiatry 2000, 48; 539-557.

McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T y cols. **Axis I Psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder.** Am J Psychiatry 2001; 158: 420-426.

McGlashan T. **Adolescent versus adult onset of mania.** Am J Psychiatry 1988: 145 (2);221-223.

McKenna K., Gordon CT & Rapoport JL. **Childhood-onset schizophrenia: time neurobiological research.** J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1994; 33,771-781.

Meyer SE, Carlson GA, Wiggs EA, Martinez PE, Ronsaville DS, Klimes-Dougan B, Gold PW, Radke-Yarron M. **A prospective study of the association among impaired executive functioning, childhood attentional problems, and the development of bipolar disorder.** Dev Psychopathol. 2004; 16(2):461-476.

Mick E, Kwon A, Aleradi M, **Further evidence of unique developmental phenotypic correlates of pediatric bipolar disorder: findings from a large sample of clinically referred preadolescent children assessed over the last 7 years.** J Affect Disord. 2004;82 Suppl 1:S45-58

Milberger S, Biederman J., Faraone SV, et al.: **Attention deficit hyperactivity disorder and comorbid disorders: issues of overlapping symptoms.** Am J Psychiatry, 1995; 152: 1793-1799.

Nicolini H., Fresan A., **Escalas de Evaluación de los Trastornos Afectivos.** En : Apiquian R., Fresan A., Nicolini H. Evaluación de la Psicopatología . Escalas en Español. Primera Edición. Ciencia y Cultura Latinoamericana, SA de CV, México DF. 2000: 49-59.

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

Nierenberg AA., Miyahara S., Spencer T., Wisniewski SR., Otto MW., Simon N., 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.

Norris SD, Krishnan KR, Ahearn E. **Structural changes in the brain of patients with bipolar affective disorder by MRI: a reviews of the literature.** Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1997; 21(8): 1323-1337.

O'Connell RA, Van Heertum RL, Luck D, Yudd AP, Cueva JE, Billick SB, Cordon DJ, Gersh RJ, Masdeu JC. **Single-photon emission computed tomography of the brain in acute mania and schizophrenia.** J Neuroimaging. 1995; 5(2):101-104.

Palacios L., De la Peña F., Cortes F., Ulloa RE., Heinze G. **Validity and Reliability MINI-KID.** Poster Presentado en la 49 Reunión de la American Academy Child and Adolescent Psychiatry , Miami 2004.

Pavuluri MN, Birmaher B, Naylor MW. **Pediatric Bipolar Disorder: A Review of the Past 10 Years.** J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatric, 2005; 44(9):846-871.

Pavuluri MN, Schenkel LS, Aryal S, Harral EM, Hill SK, Herbener ES, Sweeney JA. **Neurocognitive function in unmedicated manic and medicated euthymic pediatric bipolar patients.** Am J Psychiatric. 2006; 163(2):286-293.

Pavuluri MN, O'Connor MM, Harral E, Sweeney JA. **Affective neural circuitry during facial emotion processing in pediatric bipolar disorder.** Biol Psychiatry. 2007; 62(2):158-167.

Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP, Bowden CL, Sachs GS, Nierenberg AA. **Long-Term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD).** Biol Psychiatry. 2004;55(9):875-881.

Peterson BS. **Neuroimaging in child and adolescent neuropsychiatric disorders.** J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1995; 34(12):1560-1576.

Rich BA, Schmajuk M, Perez-Edgar KE, Pine DS, Fox NA, Leibenluft E. **The impact of reward, punishment, and frustration on attention in pediatric bipolar disorder.** Biol Psychiatry, 2005; 58(7):532-539.

Robins LN, Helzer JE, Weissman MM, Orvaschel H, Gruenberg E, Burke JD Jr, Regier DA: **Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites.** Arch Gen Psychiatry 1984; 41:949–958.

Rosen LN, Rosenthal NE, Van Dusen PH, et al: **Age at onset and number of psychotic symptoms in bipolar I and schizoaffective disorder.** Am J Psychiatry 1983; 140: 1523-1524.

Rosenthal NE, Rosenthal LN, Stallone F, et al: **Toward the validation of RDC schizoaffective disorder.** Arch Gen Psychiatry 1980; 37: 804-810.

Sachs GS, Baldassano CF, et al: **Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with early- and late-onset bipolar disorder.** Am J psychiatry, 2000, 157; 466-468.

Sassi RB, Stanley JA, Axelson D, Brambilla P, Nicoletti MA, Keshavan MS, Ramos RT, Ryan N, Birmaher B, Soares JC. **Reduced NAA levels in the dorsolateral prefrontal cortex of young bipolar patients.** Am J Psychiatry. 2005; 162(11):2109-2115.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett-Sheehan K., Janavs J., Wieller E., Bonara I., Keskiner A., Schinka J., et al. **Reliability and validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I), According to the SCID-P.** European Psychiatry, 1997; 12: 232-241.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. **The Mini- International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I) : The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10.** J Clin Psychiatry 1998; 59 (suppl 20): 22-33.

Shekim WO, Asarnow RF, Hess E, Zaucha K, Wheeler N. **A clinical and demographic profile of sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder in adults a valid diagnosis.** Harv Rev Psychiatry 1990; 31: 416- 425.

Sigurdsson E., Fombonne E., Sayal K & Checkley S. **Neurodevelopmental antecedents or early onset bipolar affective disorder.** 1999; 174: 121-127.

Soares JC, Mann JJ. **The functional neuroanatomy of mood disorders.** J Psychiatr Res. 1997; 31(4):393-432. Review.

Spencer T.J., Biederman J., et al, **Parsing Pediatric Bipolar Disorder From its Associated Comorbidity with the Disruptive Behavior Disorders.** Biol Psychiatry 2001; 49: 1062-1070.

Steingard RJ, Renshaw pF, Yurgelun-Todd D et al. **Images of depressed children.** J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996; 35: 307-311.

Strakowski SM, Tohen M, Stoll AL, Faedda GL, Goodwin DC. **Comorbidity in mania at first hospitalization.** Am J Psychiatry 1992; 149: 554-556.

Strakowski SM, Del Bello MP, Sax KW, Zimmerman ME, Shear PK, Hawkins JM et al. **Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder.** Arch Gen Psychiatry 1999; 56(3): 254-260.

Strakowski SM. **Evidencie of White Matter Pathology in Bipolar Disorder Adolescents Experiencing Their First Episode of Mania: A Diffusion Tensor Imaging Study.** Am J Psychiatric 2006; 163:322-324.

Strober M., : **Relevance of early age of onset in genetic studies of bipolar affective disorder.** J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1992; 31: 606-610.

Strober M., DeAntonio M., et al: **Early Childhood attention deficit hyperactivity disorder predicts poorer response to acute lithium therapy in adolescent mania.** J Affect Disord, 1998; 51: 145-151.

Strober M., Birmaher B., Ryan N., Axelson D, Valeri S, Leonard H, Iyengar S, Gill MK., Hunt J., Keller M. **Pediatric bipolar disease: current and future perspectives for study of its long term course and treatment.** Bipolar Disord. 2007.

Todd R., Neuman R., et al : **Genetic studies of affective disorders: Should we be starting with childhood onset probands?** J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1993; 32: 1164-1171.

Torres- Castillo M, Hernández –Malpica E, Ortega –Soto H. **Validez y reproducibilidad del inventario para depresión de Beck en un hospital de Cardiología.** Salud Mental 1991; 14(2):1-6.

Ulloa R E. Ortiz S., Huiguera F., Nogales I., Fresan A., Apiquian R., Cortes J., Arechavaleta B., Foullieux C., Martinez P., Hernández L., Dominguez E., De la Peña F. **Estudio de fiabilidad interevaluador de la versión en español de la entrevista *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime version (K-SADS-PL)*.** Actas Esp Psiquiatr 2006; 34 (1): 36-40.

Weissman MM, Leaf PJ., et al.: **Affective disorders in five United States communities.** Psychol Med, 1988; 18: 141-153.

West S., Mc Elroy S., et al. : **Attention deficit hyperactivity disorder in adolescent mania.** Am J Psychiatry 1995, 152: 271-274.

Winokur G, Coryell W, Endicott J, Akiskal H : **Further distinctions between manic-depressive illness (bipolar disorder) and primary depressive disorder (unipolar depression).** Am J Psychiatry. 1993; 150:1176 –1181.

World Health Organization (1992), **ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders.** Geneva: World Health Organization.

Wozniak J, Biederman J, Kiely K, Ablon JS, Faraone SV, Mundy E, Mennin D: **Mania-like symptoms suggestive of childhood onset bipolar disorder in clinically referred children.** *J A m Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995a; 34:867– 876.

Wozniak J, Biederman J, Mundy E, Mennin D, Faraone SV (1995b): **A pilot family study of childhood-onset mania.** *J A m Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995b; 34:1577–1583.

Wozniak J, Biederman J, Kwon A, Mick E, Faraone S, Orlovsky K, Schnare L, Cargol C, van Grondelle A. **How cardinal are cardinal symptoms in pediatric bipolar disorder? An examination of clinical correlates.** *Biol Psychiatry.* 2005; 58(7):583-588.

## PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

1. **Palacios L**, Heinze G. Trastorno por estrés postraumático: Una revisión del tema Primera parte. *Salud Mental*, 2002;25(3):19-26
2. **Palacios L**, Heinze G. Trastorno por estrés postraumático: Una revisión del tema Segunda parte. *Salud Mental*, 2002;25(5):61-71
3. **Palacios L**, Romo F., Patiño R., Leyva F, Barragán E., Becerra C., De la Peña F. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad y trastorno bipolar pediátrico, ¿comorbilidad o traslape diagnóstico?: Una Revisión. Primera Parte. *Salud Mental*, 2008; 31:19-22
4. **Palacios L**, Romo F, Patiño R, Leyva F, Barragán E, Becerra C, De la Peña F. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad y trastorno bipolar pediátrico, ¿comorbilidad o traslape diagnóstico?: Una Revisión. Segunda Parte. *Salud Mental.* 2008; 31:19-22

ANEXOS

**Escala de evaluación de problemas externalizados para adolescentes y adultos jóvenes (EEPE-AA)**

(Escala desarrollada en el Instituto Nacional de Psiquiatría RFM, México, 2002)

Nombre: \_\_\_\_\_ Expediente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Diagnóstico (llenado por el Médico): \_\_\_\_\_

**Instrucciones:** Por favor lee con cuidado cada enunciado y marca con una "X" la respuesta que mejor represente la frecuencia con que has actuado. Es decir contesta que tanto has actuado, en la forma que se te pregunta en cada enunciado **a lo largo de toda tu vida** para nunca, ocasionalmente o frecuentemente. Te aclaramos que **no existen respuestas buenas o malas** en este instrumento, además la información que se obtenga será conservada de manera confidencial por tu médico. Por favor, contesta toda la Escala.

		Nunca	Ocasionalmente	Frecuentemente
1	He tenido problemas para terminar las tareas escolares en la casa			
2	He actuado como si tuviera un motor por dentro			
3	He iniciado peleas físicas			
4	He tenido problemas para concentrarme			
5	He sido atento en los juegos			
6	He discutido con los adultos			
7	He cumplido las reglas en la casa y en la escuela			
8	Te han dicho que parece que no escuchas cuando alguien te habla, es decir, no pusiste atención a lo que te decían.			
9	He tenido explosiones, pierdo el control			

		Nunca	Ocasionalmente	Frecuentemente
10	He sido organizado			
11	Me he enojado por cosas insignificantes			
12	He terminado las actividades que comienzo			
13	Soy de los que habla mucho, mucho, mucho			
14	Me ha molestado que me ordenen hacer cosas, me he rehusado a obedecer a pesar que tuvieran razón			
15	He sido muy desesperado al esperar mi turno			
16	He hecho berrinches			
17	He tenido problemas para seguir instrucciones			
18	Me he entrometido o interrumpido las conversaciones o juegos de otros			
19	He sido alguien que no pone atención y/o olvida donde deja las cosas (ejemplo, llaves, carteras, libros).			
20	Me ha costado trabajo mantenerme sentado (ejemplo, al comer o al estar en clases).			
21	He sido muy escandaloso			
22	He culpado a otros de mis errores de manera intencional, sabiendo que yo era el responsable de ellos			
23	He molestado sólo por molestar			
24	He actuado antes de pensar en lugar de pensar antes de actuar, es decir que no pienso lo que hago o digo .			

		Nunca	Ocasionalmente	Frecuentemente
25	He sido rencoroso y vengativo cuando alguien me hace algo o se burla de mí.			
26	He perdido fácilmente mis cosas			
27	He interrumpido a otros cuando hablan, es decir que no espero a que ellos terminen por mi impaciencia a participar o contestar			
28	He podido seguir instrucciones sin problemas			
29	He sido muy intrépido o aventado, no mido el peligro.			
30	Me he escapado de la casa siempre sin permiso y llegaba horas o incluso días después.			
31	He estado involucrado en problemas con la policía			
32	He sido mentiroso			
33	Me iba de pinta o me salía de la escuela cuando estaba en clases.			
34	He amenazado a otros para intimidar o simplemente porque me gusta que me tengan miedo.			
35	He robado sin que se den cuenta			
36	He robado cara a cara			
37	He destruido las cosas de los demás intencionalmente, por venganza.			
38	He provocado incendios o he quemado alguna pertenencia ajena solo para molestar.			

		<b>Nunca</b>	<b>Ocasionalmente</b>	<b>Frecuentemente</b>
39	He utilizado cuchillos, navajas o pistolas para herir a alguien			
40	He puesto atención en clases sin problemas			
41	Me he sobrepasado sexualmente, he llegado más lejos de lo que quería mi pareja.			
42	He fumado			
43	Me he puesto borracho			
44	Me he drogado			

Por favor revisa haber contestado todos los reactivos.