

**Universidad Nacional Autónoma de México**  
**Departamento de Psicología Médica, Psiquiatría**  
**y Salud Mental**

**Tesis:**

**"DIFERENCIAS EN LA FRECUENCIA DE TRASTORNO BIPOLAR PEDIÁTRICO EN PACIENTES CON TDAH\* CON Y SIN RESISTENCIA AL TRATAMIENTO CON ESTIMULANTES"**

***\*Trastorno por déficit de atención/hiperactividad impulsividad***

-----  
**Alumna: Dra. María del Rocío II Osorio Espinosa**  
**Residente de 2do año en la especialidad de Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia**

-----  
**Asesor Teórico**  
**Dra. Silvia Ortiz León**

-----  
**Asesor Metodológico**  
**Dr. Lino Palacios Cruz**

-----  
**VoBo: Dr. Gerhard Hainze Martin**  
**Jefe del Departamento**

Febrero,2009. México. D .F



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.

# **DIFERENCIAS EN LA FRECUENCIA DE TRASTORNO BIPOLAR PEDIÁTRICO EN PACIENTES CON TDAH CON Y SIN RESISTENCIA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON ESTIMULANTES**

## ***Resumen***

La habilidad para distinguir el TDAH del TBP, o la existencia de comorbilidad entre estos dos trastornos es importante en términos de tratamiento, ya que el TBP y el TDAH requieren estrategias terapéuticas diferentes. Se ha encontrado que en caso de comorbilidad de estos dos trastornos, el tratamiento del TDAH con estimulantes, fue sólo eficaz tras la estabilización del afecto.

El TBP se presenta en comorbilidad con TDAH en el 29%-98%. Uno de los principales diagnósticos diferenciales en el TDAH es el Trastorno Bipolar. Se cuenta con varios estudios que determinan la tasas de comorbilidad entre ambos trastornos. No obstante, hasta el momento, este es el primer estudio que explora las diferencias en la frecuencia del TBP pediátrico en pacientes con TDAH con y sin resistencia al tratamiento farmacológico con estimulantes.

El presente estudio puede, por lo tanto, sentar un precedente en este campo de la psicopatología del Trastorno Bipolar Pediátrico al determinar las posibles variables implicadas en la falta de respuesta al tratamiento farmacológico a estimulantes en los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH.

## **Introducción**

Estudios recientes, sugieren que el TBP suele iniciarse antes de los 18 años. No obstante, la manifestación clínica del TBP en la juventud difiere de la registrada en adultos. Los niños y adolescentes presentan tasas superiores de episodios mixtos, ciclos rápidos, así como mayor comorbilidad con TDAH y otros trastornos en el eje I. Recientemente, en un esfuerzo por detectar de manera oportuna el TBP pediátrico, expertos han recomendado definir el TBP en fenotipos, "estrecho", "intermedio", y "amplio". El Trastorno Bipolar (TBP) de inicio en la infancia o la adolescencia es un trastorno mental grave con implicaciones significativas para la funcionalidad.

El espectro de los "Trastornos Bipolares" (comprende una amplia variedad de condiciones que complican el panorama. La hipomanía, la ciclotimia, los estados mixtos, los cuadros inducidos por antidepresivos o estimulantes, etc. Todos ellos muestran características que, potencialmente, pueden confundir al clínico.

La agresividad presente en el TDAH (trastorno por déficit de atención/hiperactividad-impulsividad) y en el TBP es uno de los aspectos más importantes a tratar. Dado que la violencia en todas sus formas puede tornarse contra el sujeto mismo, y que las conductas heteroagresivas llevan implícito el riesgo de sufrir maltrato o de poner en riesgo la vida del paciente o de terceros, el tratamiento y la identificación oportuna de la comorbilidad de TDAH y TBP de vital importancia.

Estudios genéticos han encontrado una asociación entre TDAH y TBP. Existe un índice de 15% de TDAH en los hijos de adultos con TBP. Los familiares de niños con TDAH, así mismo tuvieron un riesgo dos veces mayor para TBP, comparados con familiares controles. Varios estudios sugieren que los niños con TDAH y comorbilidad con TBP, son genéticamente distintos de otros niños con TDAH, y podrían representar un subgrupo diferente.

La habilidad para distinguir el TDAH del TBP, o la existencia de comorbilidad entre estos dos trastornos es importante en términos de

tratamiento, ya que el TBP y el TDAH requieren estrategias terapéuticas diferentes. Se ha encontrado que en caso de comorbilidad de estos dos trastornos, el tratamiento del TDAH con estimulantes, fue sólo eficaz tras la estabilización del afecto. El tratamiento oportuno tiene implicaciones directas sobre la calidad de vida del paciente, siendo conocida la comorbilidad del TBP con consumo de sustancias, trastornos de conducta, los cuales suelen presentarse cuando el inicio del tratamiento se retrasa. El riesgo de realizar intento suicida a lo largo de la vida para los pacientes con TBP es del 25% al 50%, y la prevalencia de intento suicida consumado es del 10 al 15%, por lo que la falta de detección de la presencia de TBP puede tener un grave impacto en la vida del paciente, y ocasionalmente consecuencias fatales.

Varios estudios sugieren que la comorbilidad con TDAH puede ser un marcador de TBP de inicio muy temprano. El trastorno bipolar de inicio en la infancia y en la adolescencia se caracteriza por ser un padecimiento crónico y con múltiples recurrencias, con una evolución tendiente al deterioro, por lo que su identificación temprana es de suma importancia.

## **Marco Teórico**

### **Trastorno Bipolar de Inicio en la Infancia y Adolescencia**

Hace 20 años, cuando se descubrió que la depresión se presenta con una alta frecuencia también en niños, se despertó un interés similar por el Trastorno Bipolar de inicio en la infancia y adolescencia. Seguido por el descubrimiento de un tratamiento efectivo para TBP en adultos, el reciente interés por el TBP de inicio en la infancia y en la adolescencia fue estimulado por la hipótesis de que el diagnóstico y el tratamiento oportuno podría cambiar el curso de la enfermedad, o hacerlo más benigno (Glovinsky,2002).

### **Trastorno Bipolar en Adolescentes**

El TBP frecuentemente, inicia en la adolescencia en un reporte de 25 estudios, se encontró que el 25% de los pacientes con TBP presentaban inicio antes de los 20 años ( Faedda en 1995). Establecer la edad de inicio es difícil, ya que existen varios criterios a considerar ( síntomas iniciales, primer diagnóstico oficial?). En años recientes, sin embargo, el mayor conocimiento del TBP entre los clínicos y pacientes, además de su reconocimiento en la adolescencia, ha llevado a una identificación mayor de la existencia del TBP I y tipo II (definido por el DSM-IV) en adolescentes y pre-púberes. En un estudio retrospectivo con una muestra de 500 participantes, la Asociación Nacional de Depresión y Maníaco-Depresiva, encontró que 60% de los pacientes con TBP, reportaron síntomas de inicio en la infancia o adolescencia (Lish, 1994).

Existen varios obstáculos para el reconocimiento del TBP en la adolescencia. Por un lado, la falta de percepción de los síntomas, especialmente cuando están presentes en comorbilidad con otros trastornos,

son vistos como trastornos de conducta, o como excesiva "emoción adolescente". Por años, se ha confundido el TBP en adolescentes con esquizofrenia, o su reconocimiento ha estado obscurecido por la comorbilidad con el consumo de alcohol o sustancias, TDAH, o síntomas mixtos. Además, se plantea otro obstáculo en el reconocimiento inicial del TBP, ya que frecuentemente se presenta con un cuadro depresivo, por lo que el diagnóstico, sólo se puede establecer con el seguimiento, y la observación de la presencia de hipomanía o manía. En varios reportes se ha encontrado que el TBP se desarrolla en 20% a 30 % de los niños con trastorno depresivo (Geller, 1994). Entre los factores de riesgo asociados al desarrollo de TBP posterior a un episodio depresivo, se encuentran: depresión de inicio agudo, síntomas psicóticos, retardo psicomotor, historia familiar de trastornos del estado de ánimo, especialmente TBP, e hipomanía inducida por antidepresivos (Akiskal, 1983). En un estudio realizado por Weissman, con 250 niños con un episodio depresivo a los que se les dio seguimiento , se encontró que después de 10-15 años, 4.1% desarrollaron TBP tipo I, y 1.4 % presentaron TBP tipo II.

### **Trastorno Bipolar en Niños**

Uno de los mayores obstáculos para el diagnóstico de TBP en pre-púberes es su presentación con síntomas "atípicos", en relación a la sintomatología de los adultos. La presentación clínica, incluye síntomas crónicos, exacerbaciones del estado de ánimo o ciclos ultrarápidos. Las ideas de grandeza y euforia presentes en los adultos son raros en niños. En un estudio realizado por Geller en niños encontró que presentaban su primer episodio de manía a los 8.1 años en promedio. Encontró que el 75%, presentaron ciclos ultradianos (variaciones del humor en un período de 24

hrs). Reportó que más del 60% de los niños con TBP presentaban síntomas psicóticos, con importante deterioro social y académico (Geller, 1998). De manera semejante, Tillman en un estudio realizado en 93 niños de 6 a 16 años de edad, encontró que la edad promedio de inicio del primer episodio de manía fue de 6.8 años (DS=3.4) (Tillman,2003). La presentación de episodios mixtos en niños también es común, con disforia, y especialmente irritabilidad. La irritabilidad, el enojo, y la agresividad son prominentes en niños con TBP (Carlson, 1998). Los pensamientos suicidas y las conductas suicidas también son frecuentes.

La presencia de manía sola en niños es inusual, la comorbilidad con TDAH, Trastorno oposicionista desafiante, consumo de sustancias, depresión y ansiedad es más frecuente (Krishnan, 2005).

### **Criterios Diagnósticos TBP Pediátrico/ Fenotipos**

Los síntomas del trastorno bipolar que ocurre en la adolescencia media y tardía se consideran por lo general similares a aquellos presentes en adultos; sin embargo, existe gran controversia la sintomatología y los criterios diagnósticos necesarios para hacer el diagnóstico de TBP pediátrico que se presentan en la prepubertad y en la adolescencia temprana. Con el fin de llegar a un acuerdo, el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos de América en el 2001 acordó que existen en adolescentes y niños fenotipos "amplio" y "angosto". El fenotipo angosto se caracteriza por periodos recurrentes de episodios de depresión mayor, 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 encuentra el individuo. Una proporción importante de pacientes no cumplen criterios estrictos de acuerdo al DSM-IV, en especial una proporción alta de ellos no cumplen el criterio de tiempo (4-7 días) para manía o hipomanía y



suelen clasificarse como trastorno bipolar no especificado. En contraste con el fenotipo angosto, el amplio constituye la mayoría de las referencias recibidas y se presentan con irritabilidad severa, tormentas afectivas, labilidad anímica, explosiones temperamentales, síntomas de depresión, ansiedad, hiperactividad, pobre concentración e impulsividad con o sin periodicidad.

Leibenluft, propuso clasificar el espectro bipolar pediátrico en fenotipos angosto, intermedio y amplio. El fenotipo intermedio incluye dos subtipos: aquellos con síntomas cardinales de corta duración (1-3 días) y aquellos con manía irritable episódica o hipomanía sin elevación del ánimo. El fenotipo amplio incluye síntomas no episódicos de irritabilidad severa e hiperexcitabilidad sin los síntomas cardinales de elevación del ánimo y grandiosidad. En esta forma de clasificación los fenotipos intermedios y amplios corresponderían al TBNE según el DSM-IV (Leibenluft,2003).

La inclusión de una definición clínica fenotípica del TBP es de suma importancia para la determinación de variables biológicas relacionadas a psicofarmacología, genética, neurofisiología, respuesta a tratamiento ,así como para el curso y pronóstico de la enfermedad.

### **Síntomas Claves para el Diagnóstico de TBP Pediátrico**

Existe un debate continuo sobre los síntomas cardinales para el diagnóstico de trastorno bipolar.

En un estudio clínico entre 60 pacientes bipolares (TBP) y 60 con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) entre 7 y 16 años de edad, Geller encontró que la grandiosidad, la elevación del ánimo, la hipersexualidad, la fuga de ideas y la disminución en la necesidad de sueño diferenciaban ambos grupos; además, encontró que la irritabilidad era un síntomas común en ambos grupos (TBP 96.7% y TDAH 71.7%). No obstante, estos resultados deben tomarse con reserva, ya para este éste estudio se reclutaron pacientes con elevación y/o grandiosidad, siendo este un sesgo

del estudio. En contraste, Biederman encontró, al estudiar las características clínicas de niños de doce años y menores con TBP, que era más frecuente la expresión crónica de un nivel elevado de irritabilidad que la expresión de un ánimo elevado (77% vs. 14%). Los autores enfatizaron en la importancia central de la irritabilidad para establecer diagnóstico de bipolaridad, recomendando considerar la irritabilidad como síntoma cardinal. Otros consideran que la irritabilidad debe ser considerada síntoma cardinal sólo en la presencia de grandiosidad o ánimo elevado (Biederman,1998).

### **Comorbilidad de Trastorno Bipolar con otros trastornos**

La comorbilidad del TBP de inicio en la vida adulta es diferente a la existente en el TBP de inicio en la etapa prepuberal o durante la adolescencia. EL TBP de inicio en la vida adulta, frecuentemente coexiste con dependencia de sustancias, trastorno de pánico y trastornos de la alimentación, no encontrándose estos en el TBP de inicio temprano (McElroy, 2001).

El Trastorno Bipolar frecuentemente coexiste con otro Trastorno en el Eje I o en el Eje II, el cual muchas veces oculta el diagnóstico o complica el tratamiento. Se han reportado índices de comorbilidad psiquiátrica con TBP tipo I de 50% hasta 70% (Krichnan, 2000).

En un estudio realizado por la Fundación Standley para el Tratamiento del TBP, el cual incluyó a 288 pacientes, se encontró que, 187 (65%), también reunían criterios del DSM-IV para otro trastorno en el Eje I, mientras que 42% tenía dos o más trastornos comórbidos en el Eje I, y 24% tenía 3 o más. La comorbilidad en el Eje I, se relacionó con un inicio más temprano de síntomas afectivos, ciclos rápidos, empeoramiento de los síntomas posterior a cada episodio, y una elevada incidencia de consumo de sustancias entre los familiares de primer grado (McElroy, 2001). También se

ha encontrado que la comorbilidad con otro trastorno incluye un peor pronóstico, índices altos de suicidalidad, un número mayor de episodios depresivos y menor respuesta al tratamiento con litio (Vieta, 2001).

En adolescentes, la presencia de incongruencia del edo. de ánimo, delirios, alucinaciones y trastornos del pensamiento, pueden equivocar el diagnóstico hacia esquizofrenia en el 50% de los casos. La irritabilidad, la labilidad emocional, y la agresión presente en algunos casos de Trastornos Generalizados del Desarrollo, pueden llevar hacia un mal diagnóstico de manía. El abuso de sustancias, por otra parte, puede provocar excitación y desinhibición que puede semejar manía (Pavulury, 2005).

Muy frecuentemente, los niños y adolescentes con TBP presentan comorbilidad con otro trastorno psiquiátrico, particularmente, TDAH, trastorno oposicionista desafiante (TOD) y trastorno de conducta. Los índices de prevalencia de comorbilidad para TOD van del 46.4% al 75%, 5.6% a 37% para trastornos de conducta, 12.5% a 56% para trastornos de ansiedad, y 0-40% para abuso de sustancias (Findling, 2001).

### **Comorbilidad del TBP Y TDAH**

El TBP se presenta en comorbilidad con TDAH en el 29%-98%. (Geller, 1997). Moore, encontró que 70-98% de los niños con TBP presentaban también criterios para TDAH (Moore, 2006) . En un estudio realizado por Wozniak, con 183 niños de 12 años o menores, encontró que cuando eran referidos por TBP, 91% de los niños bipolares cumplían criterios para TDAH. Cuando los niños eran referidos por el TDAH, sólo 19%, cumplía criterios para manía. Lo que sugiere que existe un traslapamiento de síntomas que dificulta el diagnóstico (Wozniak, 2000). McClellan reportó una mayor

incidencia de comorbilidad de TBP y TDAH en niños de 4 a 6 años de edad, comparada a la encontrada en niños de 7 a 9 años de edad. (Tucker, 2005).

Los síntomas que comparten el TBPP y el TDAH incluyen la distractibilidad, inatención, impulsividad, e hiperactividad. Los niños con manía sin embargo, se encuentran más afectados; son más irritables o eufóricos. Los niños con TDAH presentan una autoestima baja y una duración mayor de los síntomas. Los síntomas psicóticos, por otro lado, son comunes en niños maníacos pre-puberes, no en niños con TDAH. Las alteraciones del sueño y la hiperactividad asociados al TDAH son crónicos y parte del comportamiento basal del niño. La edad de inicio del TBP es usualmente después de los 7 años, mientras que la edad de inicio del TDAH es más temprana (Varanka, 1988). Carlson, analizó en detalle cómo los síntomas en niños con TBP se modifican con la edad, concluyendo que en menores de 9 años, la irritabilidad y la labilidad emocional son más comunes. Existiendo en este grupo un traslapamiento mayor de síntomas con el TDAH. Niños mayores pueden presentar euforia, paranoia, ideas delirantes. de grandeza, hiperactividad, verborrea y distractibilidad (Carlson, 1983). El TBP puede ser diferenciado del TDAH por la presencia de grandiosidad, elevación del afecto, fuga de ideas, hipersexualidad, y disminución en la necesidad de sueño (Geller, 2002). Los niños prepúberes con TBP se presentan con más frecuencia con síntomas considerados atípicos: episodios mixtos, ciclos rápidos, psicosis, comorbilidad importante con trastornos externalizados, deterioro funcional significativo. No obstante, en adolescentes la presentación clínica de manía es semejante a la edad adulta (Geller, 2003) .

El traslapamiento de los síntomas puede llevar a una sobreestimación de la comorbilidad. La no detección, por otro lado, de la comorbilidad del TBP con TDAH puede llevar a un manejo inicial con estimulantes, el cual en algunos casos puede inducir manía o inducir un ciclaje rápido (Waxmonsky, 2003).

Es importante considerar que no todos los niños que reúnen criterios para manía y TDAH presentan persistencia a lo largo del tiempo de los síntomas de manía. De manera inversa, muchos de los niños que reúnen criterios para TDAH, pero no para manía serán diagnosticados con TBP a lo largo del tiempo (Hazell, 2003).

Tillman, et al, en un estudio realizado en 93 niños con TBP y 81 niños con TDAH de 6 a 16 años de edad para evaluar la edad de inicio de la comorbilidad de TDAH y TBP, así como con otros trastornos mentales, encontró que la comorbilidad de TBP con el TOD fue significativamente más elevado, comparado con la comorbilidad de TOD con TDAH (96% vs 62%.  $P < .0001$ ). Presentándose el TOD posterior al primero episodio de manía (a los 7.1 años de edad), por lo que en todo niño con TOD debiera de buscarse de manera intencionada síntomas de manía. Así mismo, se encontró que el trastorno por ansiedad de separación fue más elevado en el grupo de TBP, comparado al de TDAH (26% vs 4%.  $p = < .0007$ ). No se encontraron diferencias en cuanto a la comorbilidad del TBP y TDAH con los trastornos por tics, terrores nocturnos o trastorno de despersonalización. En ninguno de los dos grupos se encontró comorbilidad con los siguientes trastornos: trastorno de pánico con agorafobia, trastorno por estrés postraumático, trastorno por estrés agudo, pesadillas, sonambulismo, amnesia disociativa, fuga disociativa, trastorno de identidad disociativa, anorexia, bulimia, o trastorno por abuso de sustancias. Se encontró que el TDAH precedía el primer episodio de manía, teniendo una edad de inicio a los 4.8 años de edad. El inicio del TDAH previo al primero episodio de manía apoya otros estudios en los que se sugiere que el TBP debe de incluirse en el diagnóstico diferencial de niños con TDAH y antecedentes familiares de TBP. Así mismo, se encontró que el grupo de TBP, presentó un mayor número de comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos: en el grupo de TBP 97.9% vs 45.7% TDAH presentaron más de un trastorno mental comórbido; 81.7% TBP vs 18.5% TDAH presentaron comorbilidad con más de 2 trastornos; 41.9%

TBP vs 7.4% TDAH; presentaron comorbilidad con 3 o más trastornos; y 20.4 del grupo de TBP vs. 1.2 del TDAH presentaron comorbilidad con 4 o más trastornos (Tillman, 2003).

La comorbilidad también varía con el tiempo. Niños con TBP de inicio en la infancia, presentan mayor comorbilidad con TDAH, en comparación de los adolescentes con TBP, mientras que los adolescentes presentan una mayor prevalencia de comorbilidad con abuso de sustancias (Findling, 2001)

En estudios para determinar el riesgo familiar, se encontró que los familiares de niños con comorbilidad de TDAH y TBP presentaron una prevalencia 5 veces mayor para TBP, pero no cuando tenían TDAH únicamente. Los familiares de pacientes con TDAH tuvieron un riesgo mayor para TDAH, en comparación a los controles (Faraone, 1997).

### **Diferencias Clínicas entre el TBP y el TDAH para el Diagnóstico de TBP (Birmaher,2005)**

- 1.Un niño o adolescente con "TDAH" que tiene alucinaciones o delirios.
- 2.Un niño o adolescente con "TDAH" que tiene una fuerte historia familiar de un trastorno bipolar en su familia, particularmente si el niño no está respondiendo de manera adecuada al tratamiento apropiado.
- 3.Tomar en cuenta la presentación farmacológico del estimulante. Si existe una ingesta irregular por parte del paciente, puede pensarse que el niño cursa con "cambios en su estado de ánimo" ( por ejemplo; muy hiperactivo e impulsivo muy temprano, una conducta normal durante el día, y nuevamente hiperactivo, impulsivo e incluso irritable por la noche) y puede ser mal diagnosticado como un trastorno bipolar. Aun más, los estimulantes pueden causar irritabilidad o cierta tristeza, y estos efectos secundarios junto con los síntomas del TDAH pueden nuevamente llevarnos a un mal diagnostico de un trastorno bipolar.
4. Tomar en cuenta que los síntomas antes mencionados, pueden deberse a otros trastornos psiquiátricos (por ejemplo, depresiones unipolares o abuso de sustancias ilícitas), problemas médicos (por ejemplo, enfermedades de la

tiroides, enfermedades que comprometen al cerebro como crisis epilépticas, tumores, etc; uso de medicamentos como la prednisona), y estresores medioambientales (por ejemplo, conflictos familiares, medioambiente caótico, abuso sexual o físico) que pueden coexistir con el TDAH.

4. No olvidar la presencia de comorbilidad entre TDAH y TBP

### **Deterioro en el funcionamiento psicosocial**

Rucklidge, en un estudio en el cual evaluó a 24 pacientes adolescentes con diagnóstico de trastorno bipolar de entre 13 y 17 años y los comparó con 39 controles de la misma edad y encontró un deterioro significativo en el funcionamiento psicosocial de los adolescentes bipolares: más eventos traumáticos y negativos a lo largo de la vida fueron reportados por el grupo de pacientes con trastorno bipolar (50% vs. 10%). El grupo de pacientes bipolares también reportó menor autoestima, mas desesperanza, mayor locus de control externo y mayor dificultad en regular emociones en situaciones que provocan enojo y, presentaron peores estrategias de afrontamiento (Ruclidge,2005).

### **Tratamiento Farmacológico del TBP con Comorbilidad con TDAH**

La comorbilidad del TBP con TDAH empeora el pronóstico y complica el tratamiento del TBP. Los adolescentes con síntomas de manía y antecedentes de TDAH de inicio en la infancia presentan una pobre respuesta al litio (Strober, 1998).

El uso de estimulantes está indicado en el TDAH, sólo si el TBP se encuentra controlado. Tratamientos alternativos incluyen antidepresivos, no obstante, estos pueden empeorar el afecto, incrementar el ciclaje, o precipitar la manía.

El Metilfenidato es el medicamento más utilizado en el tratamiento del TDAH (Safer,1996). Aún no se ha evaluado si el tratamiento sólo con estabilizadores del afecto mejoran la sintomatología del TDAH. Muchos clínicos, sin embargo, creen que los estabilizadores del afecto son ineficaces en el tratamiento de los síntomas de inatención, hiperactividad, e impulsividad (Russell, 2005).

El tratamiento con estimulantes del TDAH en comorbilidad con TBP incrementa la posibilidad de empeorar la manía. Se ha reportado que los adolescentes con TBP tratados en la infancia con estimulantes presentaron un inicio más temprano de los síntomas maníacos (DelBello, 2001), por lo que el reconocimiento de este trastorno en la infancia, así como el manejo farmacológico específico se hace aún más relevante.

## **Justificación del Estudio**

Uno de los principales diagnósticos diferenciales en el TDAH es el Trastorno Bipolar. Se cuenta con varios estudios que determinan la tasas de comorbilidad entre ambos trastornos. No obstante, hasta el momento, este es el primer estudio que explora las diferencias en la frecuencia del TBP pediátrico en pacientes con TDAH con y sin resistencia al tratamiento farmacológico con estimulantes.

El presente estudio puede, por lo tanto, sentar un precedente en este campo de la psicopatología del Trastorno Bipolar Pediátrico al determinar las posibles variables implicadas en la falta de respuesta al tratamiento farmacológico a estimulantes en los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH.



## ***Metodología***

### **Planteamiento del Problema (Pregunta de Investigación):**

¿Existe alguna diferencia en la frecuencia de Trastorno Bipolar en los niños con diagnóstico de TDAH resistentes al tratamiento farmacológico con estimulantes y en aquellos que no son resistentes?

### **Objetivos:**

#### **Principal:**

El Objetivo principal fue comparar la frecuencia del TBP pediátrico en pacientes diagnosticados con TDAH resistentes al tratamiento farmacológico y en aquellos no resistentes que se encuentren valorados en el Hospital Psiquiátrico Infantil "Juan. N. Navarro".

#### **Secundarios:**

1. Describir las características sociodemográficas de la muestra.
2. Determinar las asociaciones existentes entre las características clínicas de la muestra y la presencia o no de Trastorno Bipolar, la severidad de la manía, los síntomas depresivos, la psicopatología general.
3. Determinar las posibles causas de falta de respuesta al tratamiento farmacológico con estimulantes en pacientes con diagnóstico de TDAH

## **Variables:**

El diagnóstico de TBP se basó en los criterios del DSM-IV. Se incluyó la clasificación del fenotipo pediátrico de TB "estrecho" o "amplio" descrito por Findling et al, 2001 . Los niños y adolescentes con el fenotipo "estrecho" presentan recurrentes episodios de depresión mayor y manía o hipomanía, los cuales corresponden a la clasificación de TBP tipo I o II descrita en el DSM-IV ( Asociación Psiquiátrica Americana,1994). La mayoría de estos niños presentan múltiples episodios de ciclos rápidos (Findling,2001, Séller,2002). A pesar de que muchos niños presentan los síntomas clásicos de manía o hipomanía, muchos no cumplen con los criterios del DSM-IV para manía o hipomanía, siendo entonces, diagnosticados como TB no especificado (NOS).

En contraste con el fenotipo "estrecho", los niños con el fenotipo "amplio" representa la mayor población. Estos niños presentan recurrentes episodios de irritabilidad severa, "tormentas afectivas", labilidad emocional, síntomas depresivos, ansiedad, hiperactividad, pobre concentración e impulsividad.( Biederman,1996).

Así mismo, se tomó en cuenta la clasificación del especto bipolar realizada por Libenluft (2003), la cual define los criterios para los tipos "estrecho", el cual cumple con los criterios del DSM-IV para manía o hipomanía, incluyendo a duración de 7 y 4 días respectivamente, y presenta los síntomas clave de elevación del edo. del ánimo y grandiosidad. El tipo "intermedio", incluye 2 subcategorías: aquellos que presentan los síntomas de grandiosidad o elevación del edo. de ánimo de corta duración; 1-3 días, y el subtipo que se presenta con episodios de manía irritable o hipomanía, cumpliendo con los criterios de duración, pero sin la presentarse con euforia. El tipo "amplio" consiste en síntomas crónicos de severa irritabilidad sin la presencia de elevación del estado de ánimo o grandiosidad.

El categoría del TBP no especificado del DSM\_IV, corresponde a los fenotipos intermedio y amplio

**Dependiente** : Diagnóstico de Trastorno Bipolar.

**Independiente**: Resistencia al tratamiento con estimulantes

### **Hipótesis:**

La frecuencia de TBP pediátrico diagnosticado con la entrevista semi estructurada KD-Sads-PL, en pacientes con diagnóstico de TDAH, será mayor en pacientes resistentes al tratamiento farmacológico con estimulantes, comparado con aquellos pacientes respondedores al tratamiento con estimulantes.

### **Pacientes:**

La muestra estuvo integrada por dos grupos. En el 1er grupo se eligió una muestra probabilística de 9 niños o adolescentes ( 6-17 años) con diagnóstico de TDAH en tratamiento farmacológico con estimulantes por al menos 4 semanas a dosis suficientes según el peso, y que presentaron respuesta al tratamiento (Puntuación de 1 ó 2 en la escala de Impresión Clínica Global (Sección de Mejoría). El segundo grupo estuvo compuesto por 11 pacientes (niños y adolescentes de 8-17 años) sin respuesta al tratamiento farmacológico con estimulantes (Puntuación de 3 a 7 en la CGI).

### **Criterios de Inclusión:**

- Pacientes de 6 años hasta 17 años de edad

- De ambos sexos
- En tratamiento farmacológico (estimulantes) por al menos 4 semanas o antecedentes de tratamiento farmacológico.
- Con diagnóstico de Trastorno por Déficit de Atención/ Hiperactividad/ Impulsividad
- Que cooperen para la aplicación de las Escalas de Clinimetría
- Cuyos padres firmen el consentimiento informado para el estudio (Ver Anexo 1)
- Pacientes con determinación de CI documentado en el expediente clínico

### **Criterios de Exclusión**

- Que se encuentren bajo el efecto de cualquier sustancia psicoactiva (excepto tabaco y cafeína y estimulantes prescritos por el médico tratante)
- Que se nieguen a cooperar para la realización del Estudio
- Que sean portadores de cualquier enfermedad médica que pueda modificar el cuadro psiquiátrico
- Que presente un CI (coeficiente intelectual) menor de 70, Trastorno Generalizado del Desarrollo, Esquizofrenia, Epilepsia, algún trastorno Neurológico, o Embarazo.
- Que los padres se nieguen a firmar el consentimiento informado

### **Criterios de Eliminación:**

- Negativa a completar la Aplicación de las Pruebas
- Estado de Agitación Psicomotriz que impida la terminación del Estudio

## **Criterios de Respuesta al Tratamiento Farmacológico**

Mejoría en la escala de impresión clínica global CGI. Si el puntaje en la escala de CGI (Subescala de Mejoría) es de 1 ó 2, se considera al paciente respondedor. (Pliszka,2003)

## **Criterios de No Respuesta o Respuesta Parcial al Tratamiento Farmacológico**

1. No mejoría clínica (ausencia de un cambio conductual reportado por los padres) , a pesar de dosis adecuadas de Metilfenidato: max 1mg/kg/día Una vez al día o dividido en tomas durante el día.
2. No mejoría clínica (Puntaje de 3 a 7 en la CGI) a pesar de adecuada adherencia al tratamiento. Cuantificado por el conteo de pastillas
3. Efectos adversos significativos que impidan continuar con el tratamiento farmacológico (Pliszka,2003)

## **Procedimiento:**

- 1) Reclutamiento del Paciente.
- 2) Revisión de expediente clínico
- 3) Explicación de las condiciones del estudio a los padres.
- 4) Solicitud de Firma del Consentimiento Informado (Anexo 1).
- 5) Aplicación del cuestionario demográfico (en donde se registrará la edad, sexo, estado civil, escolaridad, tipo tratamiento farmacológico que tomó y dosis, respuesta al tratamiento, motivo de discontinuación del tratamiento,

presencia de abuso de sustancias, intentos suicidas previos, tratamiento previo al cuadro actual, respuesta al tratamiento actual (Ver Anexo 2)

6) A los 2 grupos seleccionados previamente, (9 respondedores al tratamiento, 11 pacientes no respondedores al tratamiento farmacológico con estimulantes), se les aplicarán las siguiente escala (en la misma sesión/ día 1):

- CGI (Subescala de Severidad y de Mejoría)
- Escala de Funcionamiento Global para Niños (C-GAS)
- Entrevista Semiestructurada KD-SADS-PL
- MDQ (Mood Disorder Questionnaire) para adolescentes

## **INSTRUMENTOS:**

### **K-SADS-PL**

Con el fin de evitar confusión en la diferenciación del TBP del TDAH, los pacientes deberán presentar antecedentes de un episodio maníaco, hipomaníaco, o trastorno depresivo mayor de acuerdo al DSM-IV (TBP-tipo I episodio maníaco, tipo II hipomaníaco o cuadro mixto) por lo menos durante 2 semanas y al menos uno de los dos síntomas cardinales de manía (euforia y/o grandiosidad). Estos síntomas, sin embargo, no deberán de estar presentes unicamente durante el tiempo de medicación con estimulantes. Así mismo, los pacientes con TDAH deberán cumplir los criterios del DSM-IV

La entrevista diagnóstica semiestructurada K-SADS-PL (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children- Present and Lifetime versión) constituye un instrumento adecuado para evaluar la psicopatología de niños y adolescentes transversal y longitudinalmente. Reúne información proporcionada por el niño o adolescente, sus padres y otras fuentes de información como los maestros, los abuelos, otros médicos,

etc. Incluye diagnósticos del Eje I de acuerdo a los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, DSM-IV. Los diagnósticos se codifican como definitivos, probables (cuando se cumple el 75% de los criterios diagnósticos de un padecimiento y hay deterioro funcional) o ausentes. Se compone de las siguientes secciones: entrevista introductoria, entrevista diagnóstica de sondeo o cribado, suplementos diagnósticos (trastornos afectivos, trastornos psicóticos, trastornos de ansiedad, trastornos de conducta, abuso de sustancias y otros trastornos). En el estudio de fiabilidad interevaluador de la versión en español de la entrevista K-SADS-PL, se encontró que la versión en español de la entrevista es un instrumento fiable para diagnosticar la psicopatología en niños y adolescentes. (Ulloa, 2006)

En la entrevista de cribado se incluye el C-GAS (Children's Global Assessment Scale), la cual se asigna para medir la severidad basada en la intensidad de los síntomas y estimar el actual nivel de funcionamiento del paciente; social, familiar, escolar, y laboral. (Bird et al, 1987)

### **Evaluación de la Mejoría (Escala de Impresión Clínica Global).**

La escala de Impresión Clínica Global (CGI, por sus siglas en inglés), es una escala ampliamente utilizada, utilizada por el evaluador a partir de la información proporcionada por el paciente y se compone de dos partes, aquella donde se evalúa la gravedad de la enfermedad y la que está dedicada a evaluar la mejoría. Puede ser llenada de forma diaria. Se requiere entrenamiento clínico para poderla utilizar. Los puntajes que arroja van de 0 (no evaluado) a 7. Los puntos de referencia que se utilizan son, en el caso de la Gravedad de la Enfermedad, la experiencia clínica del evaluador y, en lo referente a la Mejoría, el estado previo del paciente en la evaluación inmediatamente anterior a la actual. (ver anexo 3)

## **Cuestionario sobre Trastornos del Estado de Ánimo. (MDQ), Mood Disorder Questionnaire. (versión para adolescentes)**

El cuestionario de trastorno del estado de ánimo (MDQ) es una lista de 13 ítems desarrollada por Robert M. A. Hirschfeld, MD.

Cualquier paciente que resulta positivo (más de 8 puntos) sobre el inventario de tamizaje de trastorno del estado de ánimo (MDQ) debe tener una evaluación completa para el trastorno bipolar. En la evaluación del Instrumento se encontró que el padre informó sobre el trastorno bipolar con una sensibilidad de 72 % y especificidad de 81 %; el paciente : sensibilidad de 38 % y una especificidad del 73 %; informe de maestros fue de 38 % y 74% respectivamente, por lo que es un instrumento útil para el tamizaje de síntomas de trastornos del estado de ánimo.



## **Análisis de los resultados**

Los resultados se contabilizaron y se presentaron de forma descriptiva. Aquellos relativos a los datos sociodemográficos se presentaron mediante cuadros y gráficos pertinentes. Para el análisis estadístico, se utilizaron las siguientes pruebas:

### **Para variables discretas/ continuas:**

- a) la prueba de t pareada a dos colas para muestras de varianza semejante, con  $n-1$  grados de libertad.
- b) Cálculo de frecuencias, medias y desviación estándar

**Para variables categóricas:** La prueba de Chi cuadrada para detectar diferencias entre los grupos con grados de libertad = Columnas  $-1$  x Filas  $-1$ . Se utilizó la prueba exacta de Fisher para valores menores de 5 por celda.

Los datos se vaciaron en una hoja de Excel y fueron procesados mediante el programa informático SPSS versión 11.

**Significancia Estadística:** El valor de alfa se estableció en  $= 0.05$  como nivel preestablecido de probabilidad.

## **Diseño del Estudio**

Por las características de reclutamiento de la muestra, éste fue un estudio comparativo observacional transversal retrospectivo, en el cual se observó el comportamiento de la muestra, y se registraron los resultados.

## **Resultados:**

### **Descripción General de la Muestra:**

Se estudiaron un total de 20 sujetos con edades comprendidas entre los 5 y los 14 años (media: 9.55; +- 2.37) provenientes de las diferentes clínicas y servicio de urgencias del Hospital Psiquiátrico Infantil "Juan N. Navarro" y cuyos padres firmaron la carta de consentimiento informado para participar en el estudio (ver Anexo 1). 9 de ellos eran varones y 11 mujeres.

Los 20 sujetos tuvieron diagnóstico de TDAH, corroborado por la entrevista estructurada K-SADS-PL y, de ellos, 11 mostraban resistencia al tratamiento contra 9 que no la presentaban.

Las edades de los padres oscilaron entre los 22 y los 47 años. Los padres tuvieron edades comprendidas entre los 25 y los 45 años (media 34.9; DE +- 5.26). En cuanto a las madres, el rango fue de los 22 a los 47 años (media 33.1; DE +- 5.78). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las edades de los padres y las madres ( $t=1.05$ ;  $p=0.29$ ). (Ver tabla 1)

**Tabla 1**  
**Datos Demográficos**

Edad (años)	9.55 (+- 2.37)
Mujeres (n)	11
Varones (n)	9
TDAH Resistente	11
TDAH No Resistente	9
Edad Padre	34.9 (+- 5.26)
Edad Madre	33.1 (+- 5.78)

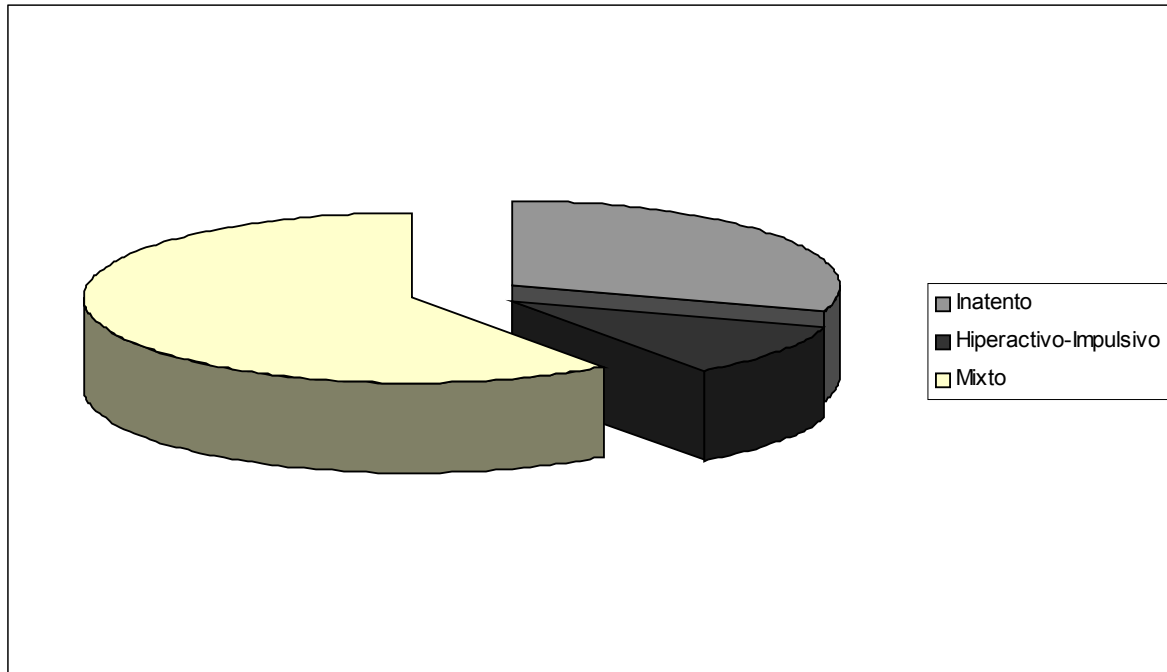
En cuanto al diagnóstico de TDAH por subtipo, la distribución resultó de la manera siguiente: (ver tabla 2, gráfico 1)

**Tabla 2.**  
**Distribución de los pacientes por subtipo de TDAH**

<b>Subtipo de TDAH</b>	<b>Frecuencia</b>
Inatento	6
Hiperactivo-Impulsivo	2
Mixto	12

### **Gráfico 1.**

#### **Distribución de los pacientes por subtipo de TDAH**



Donde se aprecia que el tipo Mixto predominó sobre el Inatento y el Hiperactivo/Impulsivo (ver Tabla 2, gráfico,1).

#### **Diagnósticos Adicionales:**

Tras realizar la entrevista estructurada K-SADS-PL, se hicieron presentes otros diagnósticos, además de el de TDAH, siendo los más frecuentes el de

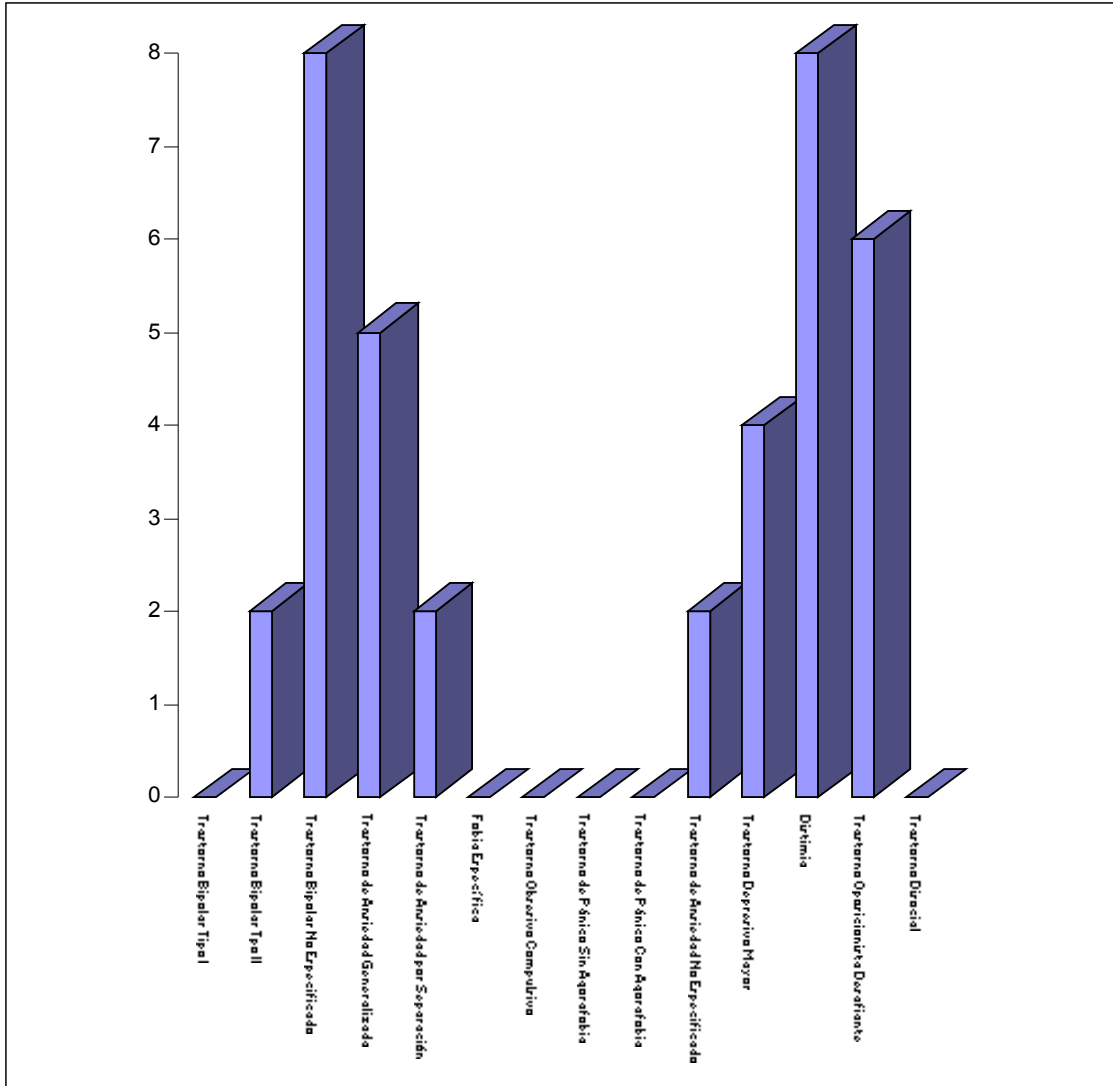
Trastorno Bipolar no Especificado (8 casos) y el de Distimia (8 casos), seguidos por el de Trastorno Oposicionista Desafiante (6 casos) y el de Trastorno de Ansiedad Generalizada (5 casos). (ver Tabla 3, gráfico 2)

**Tabla 3.**

**Frecuencia de Diagnósticos (K-SADS-PL)**

<b>Diagnóstico</b>	<b>Frecuencia</b>
Trastorno Bipolar Tipo I	0
Trastorno Bipolar Tpo II	2
Trastorno Bipolar No Especificado	8
Trastorno de Ansiedad Generalizada	5
Trastorno de Ansiedad por Separación	2
Fobia Específica	0
Trastorno Obsesivo Compulsivo	0
Trastorno de Pánico Sin Agorafobia	0
Trastorno de Pánico Con Agorafobia	0
Trastorno de Ansiedad No Especificado	2
Trastorno Depresivo Mayor	4
Distimia	8
Trastorno Oposicionista Desafiante	6
Trastorno Disocial	0

**Gráfico 2. Frecuencia de Diagnósticos (K-SADS-PL)**



Al dividir la muestra por sexo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a los diagnósticos antes mencionados, quedando los resultados de la siguiente forma: ( ver Tabla 4)

**Tabla 4.**  
**Diagnósticos y Distribución por Sexo.**

<b>Diagnóstico</b>	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Chi Cuadrada *</b>	<b>p</b>
TDAH Resistente a Trat.	4	7	0.737	0.391
Trastorno Bipolar Tipo I	0	0	---	---
Trastorno Bipolar Tipo II	1	1	0.22	0.881
Trastorno Bipolar No Esp.	2	6	2.15	0.158
Trastorno de Ansiedad Generalizada	3	2	0.606	0.436
Trastorno de Ansiedad por Separación	2	2	0.302	0.196
Fobia Específica	0	0		
Fobia Social	1	1	0.022	0.881
Trastorno Obsesivo Compulsivo	0	0	---	---
Trastorno de Pánico Sin Agorafobia	0	0	---	---
Trastorno de Pánico Con Agorafobia	0	0	---	---
Trastorno de Ansiedad No Especificado	1	1	0.022	0.881
Trastorno Depresivo Mayor	3	1	1.818	0.178
Distimia	3	5	0.303	0.582
Trastorno Oposicionista Desafiante	2	4	0.471	0.492
Trastorno Disocial	0	0	---	---

\* Se utilizó la Prueba Exacta de Fisher cuando los valores fueron menores a 5 por celda

### **Pacientes Resistentes a Tratamiento:**

Como se mencionó previamente, 11 de los 20 pacientes eran resistentes a tratamiento según los criterios de Pliszka (Pliszka,2003). Al analizar esta

submuestra de forma independiente, no se encontró predominio estadísticamente significativo en cuanto al subtipo de TDAH (Chi= 1.818; p=0.403).

Al comparar esta población con los que sí respondieron a tratamiento, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de Trastorno Bipolar No Especificado (**Chi= 10.90; p= 0.00096**), lo cual corrobora parcialmente la hipótesis del presente estudio. (ver gráfico 3) En cuanto a los pacientes con diagnóstico de Trastorno Bipolar II se encontraron 2 casos entre los pacientes con TDAH y resistencia a tratamiento. Sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa (chi= 1.81; p=0.17). No hubo casos de pacientes con Trastorno Bipolar tipo I, y con respecto a los diagnósticos restantes, cabe mencionar que entre los pacientes con TDAH y resistencia a tratamiento se encontró una mayor cantidad de casos de Trastorno Depresivo Mayor (4 vs. 0) lo cual arrojó una diferencia estadísticamente significativa (chi= 4.09; p= **0.04**). Hubo, también, un mayor número de casos de Trastorno de Ansiedad Generalizada entre los pacientes no resistentes, pero dicha diferencia no alcanzó la significancia estadística (chi= 3.29; p=0.069). (ver Tabla 5)

**Tabla 5.**

**Diagnóstico y Comparación entre Grupos.**

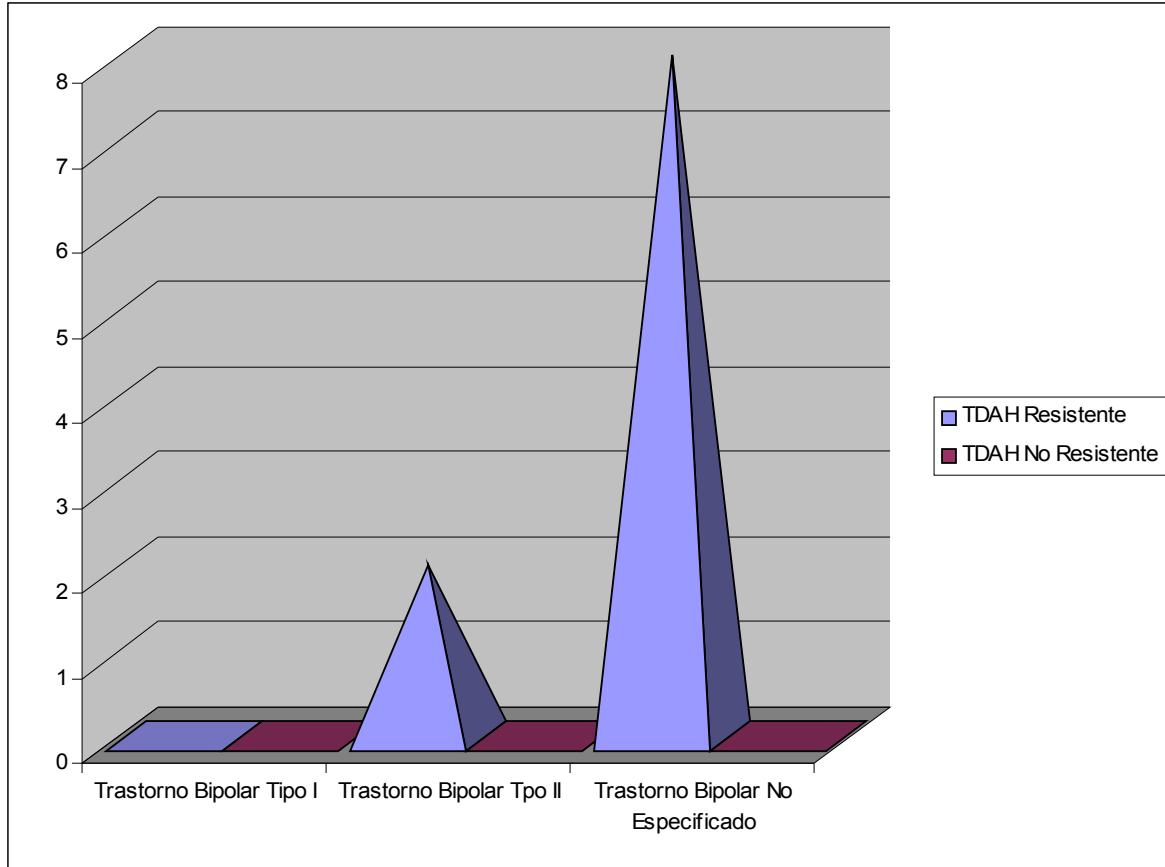
Diagnóstico	Frecuencia			Prueba Estadística	
	Resist.	No Resist.	Total	Chi *	p



Trastorno Bipolar Tipo I	0	0	0	---	---
Trastorno Bipolar Tpo II	2	0	2	1.81	0.17
Trastorno Bipolar No Especificado	8	0	8	<b>10.90</b>	<b>0.00096</b>
Trastorno de Ansiedad Generalizada	1	4	5	3.29	0.069
Trastorno de Ansiedad por Separación	2	0	2	1.81	0.17
Fobia Específica	0	0	0	---	---
Trastorno Obsesivo Compulsivo	0	0	0	---	---
Trastorno de Pánico Sin Agorafobia	0	0	0	---	---
Trastorno de Pánico Con Agorafobia	0	0	0	---	---
Trastorno de Ansiedad No Especificado	1	1	2	0.02	0.88
Trastorno Depresivo Mayor	4	0	4	<b>4.09</b>	<b>0.04</b>
Distimia	5	3	8	0.30	0.58
Trastorno Oposicionista Desafiante	4	2	6	0.47	0.49
Trastorno Disocial	0	0	0	---	---

Se utilizó la Prueba Exacta de Fisher cuando los valores fueron menores a 5 por celda

### **Gráfico 3. Diferencias en la Frecuencia de TBP en pacientes con TDAH con y Sin Resistencias al Tratamiento con Estimulantes**



Cabe mencionar que no hubo diferencias significativas en cuanto al sexo ( $\chi^2 = 0.737$ ;  $p = 0.391$ ) entre ambos grupos. Tampoco la hubo en la edad de los sujetos ( $t = 0.94$ ;  $p = 0.35$ ), en la edad paterna ( $t = 0.46$ ;  $p = 0.64$ ) ni en la materna ( $t = 0.73$ ;  $p = 0.47$ ). (ver Tabla 6)

**Tabla 6.**

**Comparación Demográfica de los Grupos.**

	<b>Resistentes a Tratamiento</b>	<b>a No Resistentes a</b>		

			<b>Tratamiento</b>			
Sexo	M=7	H=4	M=4	H=5	Chi=0.73 *	P=0.39
	<b>media</b>	<b>DE</b>	<b>media</b>	<b>DE</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
Edad	10	2.48	9	2.23	0.94	0.35
Edad Paterna	34.4	5.62	35.5	5.02	0.46	0.64
Edad Materna	32.1	4.40	34.2	7.24	0.73	0.47

\* Se utilizó Prueba Exacta de Fisher cuando los valores fueron menores a 5 por celda

En cuanto a las calificaciones de la Escala de Funcionamiento Global (GAF), las calificaciones de la misma fueron menores para los pacientes resistentes a tratamiento en comparación con los no resistentes (media de 59.9 vs 66). Dichas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $t=2.117$  ;  $p=0.049$ ).

En cuanto a la frecuencia de Trastorno Bipolar No Especificado, no se encontró un predominio estadísticamente significativo de ningún subtipo de TDAH: ( $Chi= 0.20$ ;  $p= 0.90$ ) (ver tabla 7)

**Tabla 7. Frecuencia de TBP NOS de Acuerdo a Subtipo de TDAH**

	Con TBP NOS	Sin TBP NOS
Tipo Inatento	2	4
Tipo Hiperactivo/Impulsivo	1	1
Tipo Mixto	5	7

**Chi= 0.20; p=0.90**

### **Criterios de Liebenluft:**

Se realizó también el análisis de los datos tomando en cuenta los criterios de Liebenluft, quien divide a los pacientes dentro del espectro bipolar pediátrico en un fenotipo amplio, estrecho e intermedio de acuerdo al siguiente esquema (referencia, ver tabla 8):

### **Criterios de Liebenluft Fenotipos del TBP**

<b>Estrecho:</b>	Criterios del DSM-IV
<b>Intermedio:</b>	a) síntomas de grandiosidad o elevación del estado de ánimo pero corta duración (de 1 a 3 días)
	b) el subtipo se presenta con episodios de manía irritable o hipomanía, cumpliendo lo criterios de duración pero sin euforia
<b>Amplio:</b>	Síntomas crónicos de severa irritabilidad sin la presencia de elevación del estado de ánimo o grandiosidad.

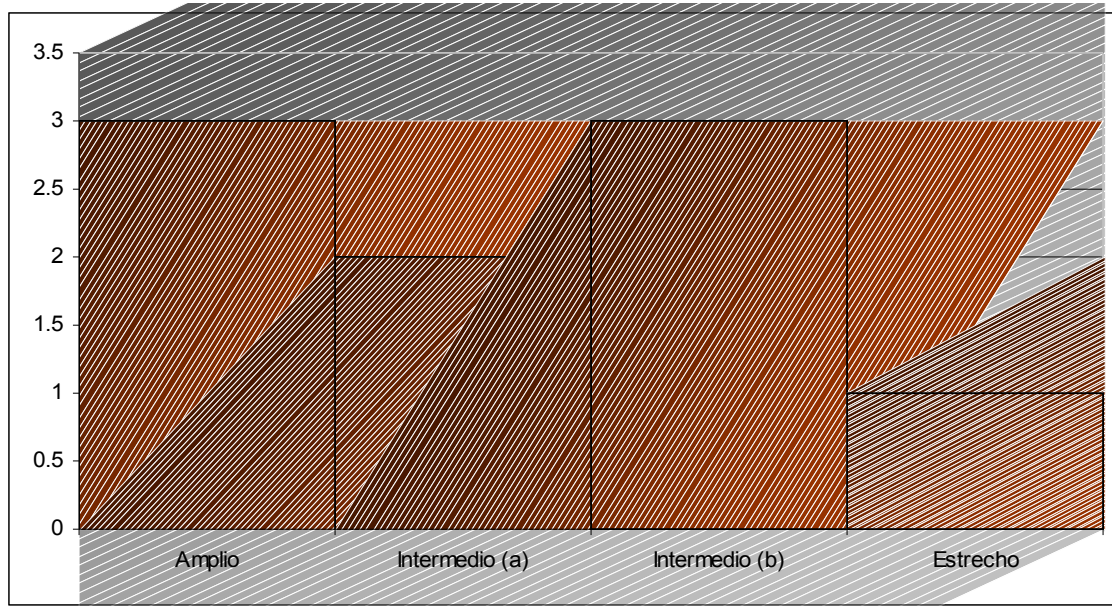
Los resultados fueron los siguientes (ver tabla 8, gráfico 4):

**Tabla 8. Distribución por Frecuencia del Fenotipo Bipolar Según los Criterios de Liebenluft**

<b>Tipo</b>	<b>Casos (n)</b>	<b>Chi *</b>	<b>p</b>
Amplio	3	2.88	0.089
Intermedio (a)	2	1.818	0.178
Intermedio (b)	3	2.88	0.089
Estrecho	1	0.861	0.353

\* Se utilizó Prueba Exacta de Fisher cuando los valores fueron menores a 5 por celda

**Grafico 4. Distribución por Frecuencia Del Fenotipo Bipolar :Criterios de Liebenluft**



## Discusión

Este es, hasta donde sabemos, el primer estudio que aborda, de forma específica el tema de la frecuencia de Trastorno Bipolar Pediátrico en pacientes con diagnóstico de Trastorno por Déficit de Atención/ hiperactividad-Impulsividad y su relación con la resistencia al tratamiento farmacológico con estimulantes.

La hipótesis del presente estudio se corroboró de manera parcial, ya que no se encontró una mayor frecuencia de Trastorno Bipolar tipo I ó II en pacientes con diagnóstico de TDAH resistentes a tratamiento con estimulantes tomando en cuenta los criterios del DSM-IV. Este resultado, se explica en parte por la edad promedio de la población de estudio, siendo esta de 9.55 (DS 3.37), menor a la edad promedio de inicio del TBP , la cual presenta un primer pico a los 15 años, según varios estudios. (Lish,1994). Encontramos únicamente 2 pacientes con criterios para TBP tipo II, los cuales correspondieron al grupo de resistencia al tratamiento con estimulantes, pero también con una edad mayor al promedio de la muestra 12 y 11 años, lo que pensamos apoya aún más que la edad de inicio del TBP se encuentra con mayor frecuencia en la adolescencia temprana, en comparación a la población prepuberal.

Sin embargo, sí encontramos una mayor frecuencia de TBP no especificado en la población de pacientes con TDAH resistentes a tratamiento con estimulantes. Estos resultados concuerdan con los estudios retrospectivos, en los cuales se ha encontrado que hasta un 5.7% de los adolescentes han presentado síntomas subsindrómicos de TBP, definidos como "un período de tiempo en el cual se experimenta una elevación persistente o anormal del estado de ánimo, irritabilidad o expansividad " (Pavulury,2005), pudiendo corresponder estos síntomas al tipo de TBP NOS.

Se encontró así mismo, tomando en cuenta los criterios fenomenológicos de Liebenluft, una mayor frecuencia del fenotipo amplio; síntomas crónicos de severa irritabilidad sin la presencia de elevación del estado de ánimo o grandiosidad, seguido por el subtipo b) episodios de manía irritable o hipomanía cumpliendo los criterios de corta duración, pero sin euforia. (Biederman,2000). Este resultado concuerda con la literatura, la cual, ha reportado en numerosos estudios, como síntoma cardinal de la manía pediátrica; la irritabilidad .(Geller,1998; Carlson,1998, Krishan,2005, Liebenluft,2003). En segundo lugar, se encontró una mayor frecuencia del fenotipo intermedio tipo a) síntomas de grandiosidad o elevación del estado de ánimo, pero de corta duración (1-3 días).

No se encontraron diferencias demográficas en la muestra, siendo este un grupo homogéneo en cuanto a edad, sexo, y edad parental.

La Clinimetría arrojó diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de comorbilidad en el grupo de pacientes con TDAH resistentes a estimulantes, y que se encontraron en el grupo de TBP NOS encontrándose una mayor frecuencia de Trastorno Depresivo Mayor, lo cual es congruente con los reportes de la literatura, que indican mayor psicopatología en los pacientes con TBP. Llama la atención que el trastorno depresivo sea el más frecuente en esta población de pacientes con TDAH resistentes a estimulantes, lo que pensamos apoya aún más el diagnóstico de TBP en esta población, ya que es conocido que un 20-30% de los pacientes con TBP debutan con un Trastorno depresivo mayor. (Geller,1994). Por lo tanto una de las implicaciones importantes de este estudio, es la posibilidad de dar seguimiento a estos pacientes, y el diagnóstico de un probable TBP tipo I o II en los siguientes años. Esto último, fundamentado por varios reportes, en los

cuales se encontró que después de 10-15 años, 4.1% de los pacientes desarrollaron TBP tipo I, y 1.4% presentaron TBP tipo II (Pavulury,2005).

Finalmente, encontramos que en el grupo de pacientes con TDAH y resistencia a tratamiento con estimulantes, una menor calificación en la Escala de Funcionamiento Global (GAF), lo que se explica ampliamente por la mayor sintomatología de difícil control, y su impacto en la funcionalidad global del paciente. Siendo este resultado equiparable a los datos de la literatura (Geller,2000) . La funcionalidad es uno de los aspectos más importantes a evaluar en todo padecimiento mental, por su repercusión en el desarrollo global de los niños y adolescentes, por lo que sobra puntualizar la importancia de un temprano reconocimiento y tratamiento de esta entidad.

Los resultados del presente estudio no pueden contrastarse con los existentes en la literatura, sin embargo, se confirman los altos índices de Trastorno Bipolar Pediátrico No Especificado en pacientes con TDAH resistentes a tratamiento con estimulantes.

Existe numerosas limitaciones en este estudio: La muestra se reclutó de forma retrospectiva, por lo que la información obtenida acerca de la edad de inicio de la sintomatología compatible con trastorno bipolar y trastorno bipolar no especificado, no es confiable, el investigador, así mismo, no fue ciego al objetivo del mismo. El reclutamiento probabilístico fue también un sesgo importante, así como la naturaleza de la población : Se trataba de pacientes en su mayoría niños, por lo que no se pudo comparar los resultados obtenidos con pacientes adolescentes. Una limitante importante fue el tamaño reducido de la muestra, la cual no nos permite generalizar los resultados obtenidos. La aplicación de las escalas en una única ocasión no nos permite comprobar el curso de la enfermedad, siendo este uno de los objetivos en estudios siguientes.



Así mismo, las dosis de MFD (Metilfenidato) que recibieron fueron en muchos casos inconsistentes y no se logró comprobar el apego al tratamiento farmacológico. Un sesgo evidente respecto al tratamiento farmacológico, fueron las diferentes presentaciones de MFD ( liberación prolongada, acción corta, intermedia, etc) Esto hace que los resultados no puedan ser generalizados a la población global de pacientes con TDAH resistentes a tratamiento farmacológico con estimulantes. Una muestra mayor, daría mayor potencia al estudio.

Una de las implicaciones más importantes del estudio resulta de los datos obtenidos en cuando a la mayor frecuencia de TBP NOS (no especificado ) en pacientes resistentes a tratamiento con estimulantes, lo que pensamos, basado en reportes de la literatura que el MFD pudiera exacerbar los síntomas de manía y una aceleración de los síntomas de manía subumbrales . Estudios previos han demostrado que niños con TDAH y TBP presentaban una instauración media del TDAH a la edad de 5,5 años, una instauración del tratamiento con estimulantes a la edad de 6,9 años y una instauración del TBP a la edad de 7,1 años(Kowatch,200). En otro estudio retrospectivo, se comparó pacientes que recibían tratamiento con estimulantes y se comparó con otro grupo que no recibía tratamiento con estimulantes, y se observó que en los primeros se producía una instauración del TBP a menor edad y su curso era más grave 10 años vs 13.9 años respectivamente) (Soutullo,2002). Sin duda, el tiempo ayudará a clarificar las discrepancias en la prevalencia de TBP tipo I o II en este grupo de pacientes resistentes al tratamiento con MFD. Así mismo, esperamos que estudios futuros permitan la modificación en el tratamiento farmacológico de estos pacientes con el fin de observar si existe mejoramiento de los síntomas subumbrales de TBP, por ejemplo si se agrega al tratamiento con estimulantes un estabilizador del estado de ánimo, o carbonato de litio.

La inclusión de una definición clínica fenotípica del TBP es de suma importancia para la determinación de variables biológicas relacionadas a psicofarmacología, genética, neurofisiología, respuesta a tratamiento, así como para el curso y pronóstico de la enfermedad. Una de las implicaciones de este estudio, es la consideración de fenotipos definidos que pueden ser utilizados para proporcionar un óptimo tratamiento, siendo importante para los clínicos conocer el tipo de fenotipo que presenta el paciente y el grado de respuesta que se espera con el tratamiento farmacológico. Por ejemplo, se ha propuesto, que los niños con el fenotipo "estrecho" son semejantes a los adultos con TBP, en cuyo caso los estabilizadores del estado de ánimo son la mejor opción, y los estimulantes y/ o los antidepresivos pudieran precipitar episodios de manía o de ciclaje rápido. Por otro lado, los niños con el fenotipo "amplio" pudieran responder bien a los estimulantes ( Liebenluft,2003).

El presente estudio puede, por lo tanto, sentar un precedente en este campo hasta ahora poco explorado de la psicopatología del Trastorno por déficit de Atención/ Hiperactividad y su relación con el Trastorno Bipolar Pediátrico, y brindar alternativas de manejo a quienes los padecen.

## Conclusiones

- 1) Se encontró una mayor frecuencia de diagnóstico de Trastorno Bipolar No Especificado entre los pacientes con TDAH y Resistencia a tratamiento en comparación a aquellos con TDAH sin Resistencia a Tratamiento (Chi= 10.90;  $p= 0.00096$ ).
- 2) Sin embargo, la frecuencia de Trastorno Bipolar II no fue estadísticamente superior en el grupo de pacientes con TDAH y resistencia a tratamiento en comparación a aquellos que sí respondían a los estimulantes (chi = 1.81;  $p = 0.17$ ).
- 3) No se detectaron pacientes con diagnóstico de Trastorno Bipolar tipo I en ninguno de los grupos estudiados.
- 4) Se encontró una mayor frecuencia de diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor entre los pacientes con TDAH y Resistencia a tratamiento en comparación a aquellos con TDAH sin Resistencia a Tratamiento (chi = 4.09;  $p = 0.04$ ).
- 5) Se encontró una menor calificación en la Escala de Funcionamiento Global (GAF) entre los pacientes con TDAH y Resistencia a tratamiento en comparación a aquellos con TDAH sin Resistencia a Tratamiento (  $t= 2.117$  ;  $p = 0.049$ ).

## Cronograma de la Investigación.

	Junio 2006	Julio	Septie mbre	Enero 2007	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Agost
Recabar información	****								
Certificación para la aplicación de K-SADS-PL		*****							
Anteproyecto		*****							
Obtención de información sobre pacientes candidatos *			***** **						
Consentimiento informado				*****					
Aplicación de Escalas *					*****	*****	*****		
Análisis de los resultados								***** *	
Discusión								***** *	
Terminación de Tesis									*****

\*Se obtuvo información sobre paciente candidatos (Pacientes con dx de TDAH resistentes al tratamiento con estimulantes) a través de los expedientes clínicos de las clínicas de emociones, conducta, adolescencia y urgencias previa autorización del médico adscrito.

\* Se aplicaron las escalas el día de la consulta regular del paciente siempre y cuando se encuentre dentro del tiempo planeado y previo consentimiento informado.

## **Anexo 1.**

### **Carta de Consentimiento Informado**

**Universidad Nacional Autónoma de México  
Hospital Psiquiátrico Infantil "Juan N. Navarro"**

Carta de Consentimiento informado para el protocolo: **"DIFERENCIAS EN LA PREVALENCIA DEL TRASTORNO BIPOLAR PEDIÁTRICO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TDAH\* RESISTENTES A TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO"**

Investigador Principal: **Dra María del Rocío II Osorio Espinosa**  
Hospital Psiquiátrico Infantil "Juan N. Navarro"

#### **Introducción:**

El estudio " **DIFERENCIAS EN LA PREVALENCIA DEL TRASTORNO BIPOLAR PEDIÁTRICO EN PACIENTES CON TDAH\* RESISTENTES A TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**" es una investigación en la que se busca conocer la posibilidad de que un paciente con Trastorno por Déficit de Atención y que no ha respondido adecuadamente al tratamiento con metilfenidato, presente una enfermedad conocida como "Trastorno Bipolar".

Para saberlo, se realizarán algunas preguntas sobre datos generales y dos cuestionarios. Los datos serán manejados de forma anónima y se utilizarán (respetando siempre el anonimato) para fines exclusivamente académicos.

Invitamos a su hijo/ hija a que a que participe en esta investigación. No tiene que decidir hoy si está de acuerdo o no a que su hijo/ hija participe en la investigación. Antes de decidir, usted puede hablar con alguien con quien se sienta cómodo.

Puede que haya algunas palabras que no entienda. Por favor pídamle parar según avanzamos en la información y tomaré tiempo para explicarlas. Si usted tiene preguntas después, puede preguntármelas a mi, al médico investigador o al personal.

### **La Participación en éste estudio es Voluntaria.**

Debido a que en este estudio no se usará ningún medicamento ajeno a los que le ha prescrito el médico a su hijo/hija, no existen riesgos clínicos.

#### **El investigador NO modificará el tratamiento de su hijo/hija.**

Es importante que sepa que EN CUALQUIER MOMENTO, usted puede retirar su consentimiento para éste estudio, y que no se tomará ninguna represalia al respecto.

En caso de tener alguna duda respecto a este estudio, puede contactar a la Doctora María del Rocío Osorio Espinosa en el Hospital Psiquiátrico Infantil "Juan N. Navarro".

### **PADRE/MADRE Ó TUTOR:**

He leído la información proporcionada, o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar dudas sobre ello y se me ha respondido satisfactoriamente.

Consiento voluntariamente que mi niño/a participe en este estudio y entiendo que tengo el derecho de retirar del estudio mi niño/a en cualquier momento sin que afecte de ninguna forma mi atención médica ni la de mi niño/a.

Nombre del Participante \_\_\_\_\_

Nombre del Padre/Madre o Apoderado \_\_\_\_\_

Firma del Padre/Madre o Apoderado \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

**TESTIGO:**

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento al potencial participante, y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del testigo \_\_\_\_\_

Firma del testigo \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

**INVESTIGADOR:**

Nombre del Investigador \_\_\_\_\_

Firma del Investigador \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_



**NOTA:**

Se ha proporcionado una copia de este documento de Consentimiento Informado al padre/madre o apoderado del participante.

## **Anexo 2**

### **Cuestionario Demográfico**

Nombre

Edad

Registro

Escolaridad

Inicio del PA

1er dx de Ingreso

Dx Actual

Fecha de inicio de tratamiento con estimulantes

Medicamentos agregados

Tratamiento actual

Tiempo de Abandono del Tratamiento

Num de Internamientos

Consumo de sustancias

Num de episodios de Manía

Num de Episodios Depresivos

Num de Episodios por Año

Intento Suicida

Problemas Legales

## **ANEXO 3**

### **Escala de Impresión Clínica Global (Clinical Global Impression, CGI)**

#### **Gravedad de la enfermedad (CGI-SI)**

Basándose en su experiencia clínica, ¿cuál es la gravedad de la enfermedad en el momento actual?

0. No evaluado
1. Normal, no enfermo
2. Dudosamente enfermo
3. Levemente enfermo
4. Moderadamente enfermo
5. Marcadamente enfermo
6. Gravemente enfermo
7. Entre los pacientes más extremadamente enfermos

#### **Mejoría global (CGI-GI)**

Comparado con el estado inicial, ¿cómo se encuentra el paciente en estos momentos? (Puntúe la mejoría total independientemente de que a su juicio se deba o no por completo al tratamiento)

0. No evaluado
1. Mucho mejor
2. Moderadamente mejor
3. Levemente mejor
4. Sin cambios
5. Levemente peor
6. Moderadamente peor
7. Mucho peor

## **Bibliografía**

Akiskal HS, Walker P, et al.; Bipolar outcome in the course of depressive illness: Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *J Affect Disord*, 5 :115-128, 1983.

Biderman J, Faraone S. Mania Is Mistaken for ADHD in Prepuberal Children. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 37:8, 1998.

Bird HR, Canino G., et al. Further Measures of the psychometric properties of the Children's Global Assessment Scale. *Arch Gen Psychiatry*; 44:821-824, 1987.

Brent DA, Peroer JA, et al. Risk factors for adolescent suicide. A comparison of adolescent suicide victims with suicidal inpatients. *Arch Gen Psychiatry*, 45:581-588, 1988

Carlson GA. Bipolar affective disorders in childhood and adolescence. *Update New York, Spectrum*, 1983 61-84.

Carlson G., Kelley, K., et al.; Manic symptoms in psychiatrically hospitalized children. What do they mean? *Journal of Affective Disorders*, 51: 123-135, 1998

DelBello MP, Soutullo CA, et al. Prior stimulant treatment in adolescents with bipolar disorder: association with age at onset. *Bipolar Disord*; 3:53-57, 2001.

Faraone S. Biderman J. Is Comorbidity With ADHD a marker For Juvenile – Onset Mania? *J. Am Acad Child Adolesc. Psychiatry*, 36:8, 1046-2055, 1997.

Faraone S, Biederman J. Attention-deficit hyperactivity disorder with bipolar disorder: A familial subtype? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 36:1378-1381,1997 b

Findling RL, Gracious BL, et al. Rapid continuous cycling and psychiatric comorbidity in pediatric bipolar I disorder. *Bipolar Disord*; 3:202-210,2001

Geller B, Craney JL, et al. Two-year prospective follow-up of children with a prepubertal and early adolescent bipolar phenotype. *Am J Psychiatry*; 159: 927-933,2002

Geller B, Fox LW, et al.; Rate and predictors of prepubertal bipolarity during follow up of 6-to 12 years-old depressed children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*,33:461-468,1994

Geller B., Williams,M., et al. Prepubertal and early adolescent bipolarity differentiate from ADHD by manic symptoms, grandiose delusions, ultrarapid or ultradian cycling. *Journal of Affective Disorders*, 51: 81-91,1998

Geller B, Zimmerman B, et al. 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*;10 :157-164,2000

Geller B, Luby J: Child and adolescent bipolar disorder: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* ,36:116-117,1997

Geller B, Biederman J, Faraone S. Mania Is Mistaken for ADHD in Prepubertal Children. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 37:8,1998.

Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness, New York, NY: Oxford University Press;1990

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

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

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

Krishnan K Ranga Rama, MB. Psychiatric and Medical Comorbidities of Bipolar Disorder. *American Psychosomatic Society.*, 67 :1-8,2005

Liebenluft E, Charney DS, Towbin KE, Bhangoo RK, Pine DS .Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry* 160:430-437,2003

Lish,J.D., Dime- Meenan,S., et al. The National Depressive and Manic-Depressive Association survey of bipolar members. *Journal of Affective Disorders*, 31: 281-294,1994.

McElroy SI, Altshuler LL.; et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*; 158:420-426,2001

Moore C, Biederman J.,et al. Differences in Brain Chemistry in Children and Adolescent With Attention Deficit Hyperactivity Disorder With and Without

Comorbid Bipolar Disorder: A Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Am J Psychiatry*, 163:2, February 2006.

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

Perlis RH, Miyahara S, et al. Long term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participant in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BP). *Biol Psychiatry*,55:875-881,2004

Pliszka, Steven; López,Molly;et al. A Feasibility Study of the Children's Medication Algorithm Project (CMAP) Algorithm for the Treatment of ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*.42 (3):279-287,2003

Russell E, Kowatch R,et al. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Mixed Amphetamine Salts for Symptoms of Comorbid ADHD in Pediatric Bipolar Disorder After Mood Stabilization With Divalproex Sodium. *Am J Psychiatry*;162:58-64,2005

Safer D, Zito J,et.,al .Increased methylphenidate usage for attention deficit hyperactivity disorder in the 1990s. *Pediatrics* 98:1084–1088,1996

Soutullo CA, Del Bello MP; et al. Severity of bipolarity in hospitalized manic adolescents with or without a history of stimulant or antidepressant treatment. *J Affect Disord*, 70: 323-327,2002

Strober M, DeAnonio M,et al. Early childhood attention deficit hyperactivity disorder predicts poorer response to acute lithium therapy in adolescents mania. *J Affect Disord*;51:148-151,1998

Tillman R, Geller B, et al. Ages of Onset and Rates of Syndromal and Subsyndromal Comorbid DSM-IV Diagnosis in a Prepuberal and Early Adolescent Bipolar Disorder Phenotype. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry; 42 (12): 1486-1493,2003

Tucker, Jim B M.D. Juvenile –Onset Bipolar Disorder?.J. Am Acad. Child Adolesc Psychiatry ,44:10, 2005

Ulloa R.E., Ortiz S., et al. 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 versión (K-SADS-PL. Actas Esp Psiquiatr; 34 (1):36-40,2006

Varanka TM, Weller RA, et al. Lithium treatment of manic episodes with psychotic features in prepuberal children. Am J Psychiatry 145:1557-1559,1988

Vieta E, Colom F.; et al. Clinical correlatos of psychiatryc comorbidity in bipolar I patines. Bipolar Disord; 3: 253-258,2001

Waxmonsky J. Assesment and Treatment of attention deficit hiperactivity disorder in children with comorbid psychiatric illness. Curr Opin Pediatr; 15: 476-482,2003

Wozniak J, Biederman J, et al. Apilot study of chilhood-onset mania. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry ,34:1577-1583,1995.



Wozniak J, Biederman J.,et al. Diagnostic and therapeutic dilemmas in the management of pediatric-onset bipolar disorder. J. Clin Psychiatry,62:10-15,2001