

Marta Sánchez Moreno^{1 *} 
Maria Pilar Polo Sojo¹ 
Boris Birmaher¹ 

1. Salud Mental Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa,
Servicio Aragonés de Salud, Zaragoza, España.

* AUTOR DE CORRESPONDENCIA

Marta Sánchez Moreno
Correo: msanchezmore@salud.aragon.es

Trastorno Bipolar en la infancia, desafío diagnóstico y terapéutico: a propósito de un caso clínico

Bipolar Disorder in Childhood: A Diagnostic and Therapeutic Challenge: A Clinical Case Report

RESUMEN

Introducción: Se piensa que el Trastorno Bipolar se inicia principalmente en la edad adulta, sin embargo, todos los estudios epidemiológicos y retrospectivos en adultos con diagnóstico de Trastorno Bipolar han mostrado que la mayoría de las personas que desarrollan este trastorno describen sus síntomas iniciales en la adolescencia y, una proporción, lo hacen antes de la adolescencia. En niños y adolescentes su presentación clínica puede confundirse con la de otros diagnósticos dado el solapamiento de síntomas, tales como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad o el trastorno negativista-desafiante. Sin embargo, es importante su identificación y tratamiento temprano para prevenir o disminuir el riesgo de suicidio, abuso de sustancias, problemas legales y para asegurar un adecuado funcionamiento del niño. **Caso clínico:** Se presenta el caso clínico de un niño de doce años que presentó síntomas de Trastorno Bipolar desde los seis años. Previamente había recibido el diagnóstico de trastorno por déficit de atención. A los siete años de edad fue diagnosticado de Trastorno Bipolar tipo I, tras un seguimiento estrecho durante 2 años en el cual se observó que presentaba períodos de exacerbamiento de los síntomas de trastorno por déficit de atención y alteraciones conductuales, que sugerían manía. Desde entonces ha estado en tratamiento psicofarmacológico con ácido valproico y estimulantes con buena evolución clínica. **Discusión/Conclusiones:** Estudios demuestran la evidencia del Trastorno Bipolar en niños y adolescentes y la importancia de realizar un diagnóstico precoz ya que un diagnóstico tardío conlleva asociado un mal pronóstico.

ABSTRACT

Introduction: Bipolar disorder is generally thought to begin in adulthood. However, epidemiological and retrospective studies in adults diagnosed with bipolar disorder have shown that most individuals report the onset of their symptoms during adolescence, and a proportion even before adolescence. In children and adolescents, its clinical presentation may be confused with other diagnoses due to symptom overlap, such as attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) or oppositional defiant disorder (ODD). Nevertheless, early identification and treatment are essential to prevent or reduce the risk of suicide, substance abuse and legal problems and ensure proper functioning in the child. **Case report:** This case report describes a twelve-year-old boy who began showing symptoms of bipolar disorder at the age of six. He had previously been diagnosed with ADHD. At age seven, following two years of close monitoring, he was diagnosed with bipolar I disorder. During this period, he exhibited episodes of worsening ADHD symptoms and behavioural disturbances suggestive of mania. Since then, he has been treated with valproic acid and stimulants, with good clinical progress.

Discussion/Conclusions: Studies demonstrate the presence of bipolar disorder in children and adolescents, highlighting the importance of early diagnosis, as delayed diagnosis is associated with a poorer prognosis.

30 **Palabras clave:** caso clínico, trastorno bipolar infantil, episodio maníaco, diagnóstico diferencial, comorbilidad, tratamiento.

INTRODUCCIÓN

El Trastorno Bipolar (TB) es un trastorno del estado de ánimo caracterizado por la presencia de episodios recurrentes de manía o hipomanía y períodos de depresión. Se trata de una patología recurrente, que conlleva un importante deterioro funcional si no es adecuadamente tratada.

Aunque se ha descrito principalmente en población adulta, existe evidencia creciente de que puede comenzar en la infancia o adolescencia. El TB de inicio en la infancia o adolescencia se asocia a un curso más grave, mayor comorbilidad psiquiátrica y peor pronóstico funcional que su equivalente de inicio en la edad adulta (1,2).

El diagnóstico del TB en niños y adolescentes fue objeto de controversia durante décadas. En los Estados Unidos el número de diagnósticos de TB en menores aumentó de forma exponencial desde los años noventa, principalmente impulsado por una interpretación más laxa de los criterios diagnósticos y una mayor sensibilidad clínica al reconocimiento de la manía infantil (3). De hecho, los estudios epidemiológicos han demostrado que la prevalencia del TB tipo I y II es similar en muchos lugares del mundo (aproximadamente del 2-3%) y la mayor diferencia es en el diagnóstico de TB no especificado (9). Sin embargo, en algunos lugares del mundo ha existido una mayor cautela, y en general se ha tendido a infradiagnosticar o diagnosticar bajo otras entidades clínicas, como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) o el trastorno negativista-desafiante (TND) (4).

Muchos estudios retrospectivos indican que una proporción sustancial de pacientes bipolares adultos refieren haber experimentado síntomas del trastorno desde edades tempranas. Se estima, por ejemplo, que entre un 20% y 30% de los adultos con TB recuerdan manifestaciones afectivas significativas antes de los 13 años (1).

Aunque los síntomas de manía e hipomanía se desarrollan según el nivel de desarrollo cognitivo y

Keywords: Case report, paediatric bipolar disorder, manic episode, differential diagnosis, comorbidity, treatment.

emocional del niño y las dificultades que puedan tener estos en manifestar los síntomas (p. ej. cómo un niño expresa grandiosidad o euforia). Además, la presencia de trastornos comórbidos puede complicar la identificación de los síntomas maníacos/hipomaníacos. También en la población infantil los episodios maníacos se pueden manifestar como irritabilidad extrema, labilidad emocional o conductas disruptivas. Y en esta población hay más cuadros mixtos y cicladores rápidos que en los adultos. Como se ha explicado anteriormente, los síntomas maníacos/hipomaníacos pueden solaparse con otros trastornos del comportamiento, en particular con el TDAH y el TND, complicando la delimitación diagnóstica. Los síntomas de manía también pueden confundir el diagnóstico diferencial del TB con el Trastorno de Desregulación Disruptiva del Estado de Ánimo (TDDEA), entidad que aparece mencionada en el DSM-5 y no en el CIE-11. En contraste con el TB, que es episódico, el TDDEA se define por un patrón de irritabilidad persistente con explosiones de ira desproporcionadas y que no cumple con los criterios de TB.

En resumen, el clínico enfrenta un desafío diagnóstico al valorar a un niño con posible TB: debe distinguir síntomas nucleares de manía (p. ej. ánimo expansivo/eufórico o irritable con niveles altos de energía) junto a otros síntomas característicos de la manía/hipomanía, con cambios episódicos respecto al estado basal. En estos casos es importante seguir al niño o adolescente de manera estrecha para poder detectar la naturaleza episódica del TB y poderla diferenciar de la sintomatología compartida con síntomas más prevalentes en la infancia (como la hiperactividad, la impulsividad o la irritabilidad reactiva). Un diagnóstico certero y temprano de TB es crítico, ya que permite instaurar un tratamiento adecuado y mejorar potencialmente el pronóstico del paciente, reduciendo el riesgo de deterioro funcional, suicidio, abuso de sustancias y otras complicaciones asociadas al curso crónico del trastorno (7).

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 12 años con diagnóstico de TB tipo I desde los 7 años. Como antecedentes perinatales y psicobiográficos relevantes destaca que fue adoptado a los 3 años y medio. Al parecer uno de los padres biológicos tenía TB y se sospecha exposición intraútero a sustancias tóxicas (heroína). No se conocen otros antecedentes médicos de relevancia. En cuanto a su desarrollo temprano, alcanzó los hitos del desarrollo dentro de la normalidad. No obstante, sus padres lo describen desde pequeño como un niño muy activo e impulsivo, con dificultad para mantener la atención y que presentaba mucha inquietud psicomotora (p.ej. le costaba permanecer sentado en la mesa, colegio e iglesia, presentaba escasa concentración incluso en juegos de mesa que le gustaban...). Asimismo, presentaba una irritabilidad basal notable y ansiedad de separación marcada con su madre durante la primera infancia.

El primer contacto del paciente con los servicios de salud mental fue a los 3 años y medio, en contexto de una intervención de terapia familiar tras el proceso de adopción. Hacia los 4 años, ante la sospecha clínica de TDAH por los problemas exagerados de hiperactividad e inatención, se inició tratamiento farmacológico con una combinación de dextroanfetamina/anfetamina 5 mg en la mañana y clonidina 0,05 mg por la noche para el insomnio reactivo a la clínica de hiperactividad. Eventualmente se ensayó ciproheptadina 2 mg por las noches para intentar aumentar el apetito, ante la disminución del peso secundario al estimulante.

A los 5 años, dado que persistían las dificultades conductuales y los episodios recurrentes en los cuales todos los síntomas se agravaban, el paciente fue derivado a un dispositivo especializado en TB infanto-juvenil para realizar un diagnóstico diferencial más exhaustivo, dada la complejidad de sus síntomas. En la evaluación especializada, los padres informaron que desde los 2-3 años habían observado un patrón recurrente de cambios en el comportamiento y en el estado de ánimo que ocurrían en intervalos de aproximadamente 2 a 3 meses, y que se iniciaban principalmente en primavera (mayo). Durante estos episodios cíclicos, el niño presentaba la siguiente

sintomatología de forma evidente respecto a su línea basal: aumento notable de enfado e irritabilidad, alteraciones del sueño (insomnio o reducción de horas de descanso), ideas de grandiosidad (p. ej. afirmaba estar convencido que podía trepar edificios altos), labilidad emocional acentuada con llanto fácil, discurso más acelerado y desorganizado, hiperactividad e impulsividad incrementadas (hasta el punto de que sus padres evitaban llevarlo a restaurantes o tiendas por su conducta inmanejable) y mayor dificultad de concentración a pesar del tratamiento psicofarmacológico con estimulantes, al cual respondía adecuadamente fuera de estos episodios. Es importante resaltar que los cuidadores negaban síntomas depresivos significativos en el niño durante esos años. El nivel intelectual evaluado era alto, pero dentro de la normalidad.

Al principio del tratamiento no se consideró que cumpliera estrictamente los criterios para TB, dado que los cambios de ánimo se interpretaron dentro de la irritabilidad crónica, por lo que se diagnosticó de TDAH tipo combinado comórbido con TND y TDDEA. También se detectó que tenía un trastorno de ansiedad social (fobia social infantil). Como plan terapéutico, se indicó un enfoque multimodal: intervenciones psicoeducativas y apoyo psicopedagógico en el entorno escolar, junto con ajuste del tratamiento farmacológico. Se introdujo metilfenidato de liberación prolongada 25 mg después del desayuno (formulación líquida de liberación sostenida) en reemplazo de la dextroanfetamina, manteniendo la clonidina en dosis bajas para ayudar al insomnio inicial.

Después de seguirlo de manera estrecha durante un año y medio se observó que los síntomas referidos anteriormente se controlaban muy bien con los tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos. Sin embargo, se objetivó que tenía episodios en los cuales todos los síntomas se agravaban y además presentaba criterios compatibles con un cuadro de manía (aumento de irritabilidad, ideas de grandiosidad, disminución de necesidad de sueño, habla más locuaz y conductas de riesgo, todo ello unido a un importante deterioro a nivel social).

Tras descartar causas orgánicas o tóxicas, se confirmó el diagnóstico de TB tipo I, episodio maníaco. En consecuencia, se agregó ácido valproico

como estabilizador del ánimo, alcanzando dosis de hasta 500 mg/día (con niveles sanguíneos entre 98-115 µg/mL). Se consideró litio como primera opción, pero dado que el paciente tenía mucho miedo a las agujas se escogió el ácido valproico, el cual requiere de un menor número de analíticas sanguíneas. Se mantuvo el estimulante dada la adecuada respuesta al TDAH, ya que se intentó discontinuarla, pero se produjeron problemas significativos en el colegio y en el domicilio.

Desde entonces y hasta la fecha actual (12 años de edad), el paciente se ha mantenido en tratamiento de mantenimiento con valproato (dosis estabilizada en 500 mg cada noche, con niveles séricos de 88 µg/mL) y sin presentar efectos adversos. No se han objetivado nuevos episodios maníacos ni depresivos durante un seguimiento de aproximadamente 5 años. Permanece eutímico y con adaptación adecuada en su entorno familiar, escolar y social. Cursa el nivel educativo correspondiente a su edad sin dificultades de rendimiento destacables y continúa con intervención psicológica de apoyo de manera ambulatoria para reforzar estrategias de afrontamiento y adherencia al tratamiento.

DISCUSIÓN

El diagnóstico diferencial del TB en la infancia incluye varias entidades clínicas con sintomatología solapada. Entre las más frecuentes destacan el TDAH, el TND y el TDDEA (1).

El diagnóstico de TB en niños y adolescentes ha sido históricamente controvertido, lo que ha llevado a frecuentes retrasos diagnósticos y, en consecuencia, a un peor pronóstico a largo plazo (1). De hecho, los estudios han mostrado que a veces se retrasa entre 5-10 años hasta que se hace el diagnóstico correcto y se empieza el tratamiento apropiado, lo que puede agravar la cronicidad y la severidad de la enfermedad (2).

En parte, el retraso en el diagnóstico puede deberse al estadio de desarrollo cognitivo y emocional del niño, al no reconocimiento de que el TB existe en los niños y a la alta comorbilidad asociada al TB, ya que estudios sistemáticos señalan una elevada comorbilidad psiquiátrica, especialmente con TDAH (en torno a un 60%), TND (en torno a un 47%), trastornos de ansiedad y, con menor frecuencia, trastorno obsesivo-compulsivo o espectro autista. Todos estos pueden

compartir con el TB infantil manifestaciones como la irritabilidad, la impulsividad o la labilidad emocional, aunque difieren en la calidad episódica y en otros criterios nucleares (5). La distinción adecuada es crucial, pues las implicaciones pronósticas y terapéuticas varían significativamente.

A continuación, se presenta una tabla comparativa de los principales diagnósticos diferenciales del TB en la infancia. Esta tabla destaca las características clínicas distintivas de cada trastorno, incluyendo la modalidad de variación del estado de ánimo, la duración típica de los episodios o síntomas, el nivel de actividad, el perfil atencional y la respuesta esperable al tratamiento, entre otros aspectos.

La presencia de antecedentes familiares de TB en familiares de primer grado se identifica como el factor de riesgo individual más importante para desarrollar TB a lo largo de la vida, reflejando la fuerte contribución genética en esta patología y en especial si el familiar ha tenido un inicio temprano de la patología (antes de los 21 años). Otros factores de riesgo para desarrollar TB son que el niño haya tenido historia de síntomas significativos de depresión, ansiedad, labilidad emocional o síntomas subsindrómicos de manía (10). En una revisión sistemática con metaanálisis reciente se ha señalado que el uso de estimulantes en pacientes con TDAH se asocia con una aparición no despreciable de síntomas psicóticos y trastorno bipolar. Aunque los estudios disponibles no permiten establecer causalidad, los autores recomiendan una vigilancia clínica estrecha, así como informar adecuadamente a pacientes y familias durante el tratamiento (11).

El pronóstico de un paciente que desarrolla un TB en la infancia y adolescencia y no es adecuadamente tratado empeora por la elevada comorbilidad de desarrollar una historia de abuso de tóxicos, abuso físico o sexual, trastornos de ansiedad, múltiples recurrencias o síntomas subsindrómicos que empeoran la calidad de vida y predisponen a un mayor riesgo de tener un bajo nivel socioeconómico.

En el caso presentado, el diagnóstico diferencial final debe basarse en una anamnesis detallada de los episodios y en la evolución longitudinal. Aspectos como la periodicidad de los síntomas, la presencia de cambios francamente episódicos en el estado

Tabla 1. Características diferenciales del trastorno bipolar pediátrico y diagnósticos relacionados.

Características	TB	TDAH	TND	TDDEA
Variabilidad del ánimo	Oscilaciones cíclicas con <u>episodios de manía/ hipomanía y depresión</u> (solo para el Bipolar II), con períodos eutípicos intercalados.	El ánimo suele ser estable o lábil. La irritabilidad también puede ser secundaria a frustración o impulsividad.	Principalmente irritabilidad y rabietas ante demandas o límites; sin períodos de euforia. A veces se deprimen.	Irritabilidad crónica, brotes intensos de ira, sin fases claramente maníacas o hipomaníacas.
Duración de los episodios	Según el DSM-V Manía: ≥7 días (o <7 si hospitalización); depresión: ≥2 semanas. Los niños tienden a tener episodios más cortos (2-4 días).	Sintomatología continua (a veces puede variar), presente desde antes de los 12 años, sin episodios delimitados.	Comportamientos desafiantes presentes casi a diario con un mínimo de 6 meses.	Brotes de ira ≥3 veces por semana; estado de ánimo irritable la mayor parte del día, casi todos los días, ≥12 meses.
Nivel de actividad	Aumento sostenido de energía, disminución de necesidad de sueño en fases maníacas/ hipomaníacas.	Hiperactividad dispersa y no planificada; dificultad para detenerse en tareas u otras actividades, que aparecen en múltiples contextos.	No existe incremento global de energía; oposiciones a la autoridad.	No hay aumento de energía global; el foco está en la desregulación emocional y conductual.
Atención y concentración	Puede haber distraibilidad en manía/hipomanía, pero con foco en actividades placenteras o relevantes para el paciente.	Déficits marcados en atención, concentración y organización en múltiples contextos.	Atención relativamente preservada, salvo cuando se muestra desafiante o bajo frustración.	Dificultades atencionales secundarias a irritabilidad sostenida; no predominante
Tratamiento farmacológico/ psicoterapia	Estabilizadores del ánimo (litio, valproato para los varones) y antipsicóticos atípicos. Terapia cognitiva conductual (TCC).	Primera línea son los psicoestimulantes (metilfenidato, anfetaminas); estabilizadores no suelen ser útiles excepto si hay mucha labilidad.	Intervenciones psicoeducativas y terapias conductuales y de familia (e.j. programas de entrenamiento para padres); fármacos se utilizan para las comorbilidades	Psicoterapia (TCC), psicoeducación. Fármacos se pueden utilizar para comorbilidades

Nota: TB (Trastorno Bipolar), TDAH (Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad), TND (Trastorno Negativista-Desafiante), TDDEA (Trastorno de Desregulación Disruptiva del Estado de Ánimo), TCC (Terapia cognitivo-conductual).

de ánimo y el tipo de síntomas que predominan en cada fase orientan el diagnóstico. Por ejemplo, si los arrebatos de ira se asocian consistentemente a situaciones específicas de frustración o a la imposición de límites, se inclinará la balanza hacia un TND; si la hiperactividad es crónica y no acompaña de períodos de “energía maníaca” sino más bien de inatención generalizada, se considerará primariamente el TDAH. Por el contrario, la aparición de síntomas maníacos clásicos (como ideas de grandeza, verborrea, reducción de sueño) y, especialmente, la respuesta positiva a un estabilizador del ánimo (como en nuestro caso) reforzarán el diagnóstico de TB por encima de las otras posibilidades.

En el caso descrito, el varón de 12 años con TB tipo I mostró retrospectivamente episodios claros de manía (p. ej. períodos de ánimo anormalmente elevado o irritabilidad extrema acompañados de ideas delirantes de grandeza), lo cual es algo atípico para ser explicado solo por TDAH o TND. Además, durante los períodos de eutimia el TDAH estaba muy bien controlado con los estimulantes. Los estabilizadores del ánimo pueden ser beneficiosos en el manejo de episodios maníacos bipolares (8). De hecho, las guías clínicas sugieren que en casos de manía pediátrica con respuesta inadecuada a un primer fármaco (por ejemplo, un antipsicótico) puede ser necesario añadir litio o ácido valproico para lograr la estabilidad (9). Aunque hay

que tener en cuenta el potencial teratogénico y el riesgo de desarrollar trastornos endocrinológicos asociado al ácido valproico, por lo que en niñas o mujeres no debe usarse salvo en algunas excepciones.

En el caso descrito, el hecho de que sus síntomas remitieran con dosis estables de ácido valproico sugiere que el cuadro subyacente era de naturaleza afectiva (bipolar) y no únicamente un problema conductual disruptivo. Vale la pena destacar que diversos estudios han reportado que los pacientes con TB pediátrico frecuentemente requieren combinaciones farmacológicas (por ejemplo, un antipsicótico más un estabilizador) para alcanzar y mantener la eutimia, especialmente en casos severos o con psicosis acompañante (8). En nuestro caso, la monoterapia con ácido valproico a dosis moderada ha sido suficiente y eficaz para este paciente durante muchos años, lo cual apoya aún más el diagnóstico de un trastorno del espectro bipolar y no otro tipo de trastorno disruptivo. Si se hubiera tratado de un TDAH primario o de un TDDEA, habría sido poco probable observar una normalización clínica con ácido valproico; en el TDAH solo esperaríamos mayor beneficio de estimulantes o posiblemente de la atomoxetina, y en el TDDEA de las intervenciones psicoterapéuticas solas o acompañadas de un antipsicótico de segunda generación, aunque con una baja respuesta.

En resumen, la evolución de este paciente tras instaurar el tratamiento adecuado junto con el cuadro clínico y la periodicidad del cuadro afectivo confirmó el diagnóstico de TB y resalta la importancia de reconocer tempranamente estos cuadros en niños y adolescentes. En la práctica clínica debe orientarse a un alto índice de sospecha: ante niños con síntomas emocionales y conductuales severos, sobre todo episódicos y de inicio temprano, se debe considerar el TB como posibilidad diagnóstica, aun cuando coexisten síntomas de otros trastornos. Esto permitirá implementar antes las estrategias terapéuticas efectivas y mejorar la perspectiva a futuro del menor.

CONCLUSIONES

El TB de inicio en la infancia es una realidad clínica que tiene implicaciones importantes. Este caso

clínico ilustra la relevancia de reconocer precozmente los episodios maníacos en niños, distinguiéndolos de problemas más comunes como el TDAH, el TND o el TDDEA. La evidencia actual indica que cuando el TB infantil no se diagnostica o no se trata oportunamente, el pronóstico empeora, con mayor probabilidad de evolucionar a ciclación rápida, intentos de suicidio y múltiples comorbilidades asociadas (7). Por ello, es fundamental que pediatras y psiquiatras infantiles consideren el TB dentro del diagnóstico diferencial de menores con fluctuaciones afectivas extremas y deterioro funcional e inicien el tratamiento específico lo antes posible.

FINANCIACIÓN

El trabajo ha sido realizado sin financiación.

CONTRIBUCIONES

Todos los autores han contribuido en la redacción clínica del caso.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres del paciente para la elaboración y publicación de este caso clínico.

ABREVIATURAS

TB: Trastorno Bipolar.

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad.

TND: Trastorno Negativista-Desafiante.

TDDEA: Trastorno de Desregulación Disruptiva del Estado de Ánimo.

TCC: Terapia Cognitivo-Conductual.

REFERENCIAS

- 35
1. Axelson D, Birmaher B, Strober M, Goldstein B, Gilman R, Ha W, et al. Early-onset bipolar disorder: course and outcome over a 4-year period. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(5): 493-500. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08101569>
 2. McClellan J, Kowatch R, Findling RL; Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(1): 107-25. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000242240.69678.c4>
 3. Chilakamarri JK, Filkowski MM, Ghaemi SN. Misdiagnosis of bipolar disorder in children and adolescents: a comparison with ADHD and major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2011;23(1): 25-9. <https://doi.org/10.1177/104012371102300105>
 4. Maniscalco ER, Hamrin V. Assessment and diagnostic issues in pediatric bipolar disorder. *Arch Psychiatr Nurs*. 2008;22(6): 344-55. <https://doi.org/10.1016/j.apnu.2007.08.006>
 5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington (DC): APA Publishing; 2013.
 6. Goldstein BI. Comorbidity in pediatric bipolar disorder: an unmet challenge in need of treatment studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2023;148(2): 107-9. <https://doi.org/10.1111/acps.13591>
 7. Cirone C, Secci I, Favole I, Avenanti G, Muratori F. What do we know about the long-term course of early onset bipolar disorder? A review of the current evidence. *Brain Sci*. 2021;11(3): 341. <https://doi.org/10.3390/brainsci11030341>
 8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Bipolar disorder: assessment and management. Clinical guideline [CG185]. London: NICE; 2014 [actualizado 2023]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185>
 9. Van Meter AR, Moreira ALR, Youngstrom EA. Updated meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(3): 18r12180. <https://doi.org/10.4088/JCP.18r12180>
 10. Hafeman DM, Merranko J, Goldstein TR, Axelson D, Goldstein BI, Monk K, et al. Assessment of a person-level risk calculator to predict new-onset bipolar spectrum disorder in youth at familial risk. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(8): 841-47. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1763>
 11. Salazar de Pablo G, Aymerich C, Chart-Pascual JP, et al. Occurrence of psychosis and bipolar disorder in individuals with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with stimulants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2025;82(11): 1103-12. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2025.2311>