

Alteraciones de la atención y de la función ejecutiva en niños y adolescentes con trastorno afectivo bipolar

Impaired attention and executive function in children and adolescents with bipolar disorder

Mercy Bedoya-Tovar, David A Pineda, Daniel C Aguirre-Acevedo

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La definición precisa de las características neuropsicológicas del trastorno afectivo bipolar (TAB) en niños tropieza con los problemas de la validez del diagnóstico y la confusión con el trastorno de atención/hiperactividad (TDAH).

OBJETIVO. Determinar las características neuropsicológicas de niños y adolescentes de 6 y 16 años de edad con TAB tipo I (sin comorbilidad con TDAH), al compararse con un grupo control sin TAB y sin TDAH, emparejado por edad, sexo y escolaridad de la ciudad de Medellín-Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS. Para un estudio de diseño transversal se seleccionaron 41 niños y adolescentes, asignados a dos grupos: uno con diagnóstico de TAB ($n = 20$; edad $11 \pm 2,7$), y otro de controles sin TAB ($n = 21$, edad años 11.4 ± 2.53). 15 de los participantes de cada grupo eran de sexo masculino. Se aplicaron pruebas neuropsicológicas para la evaluación de la atención, la memoria y la función ejecutiva (FE). Se hicieron comparaciones no paramétricas entre los grupos.

RESULTADOS. El grupo TAB mostró una ejecución significativamente más pobre ($p < 0.001$) en pruebas relacionadas con atención y funcionamiento ejecutivo. El tamaño del efecto de las variables con diferencias significativas fue de grande a completo ($> 0,7$).

CONCLUSIÓN. Los hallazgos sugieren que los niños y adolescentes con TAB (sin comorbilidad con TDAH) presentan alguna forma de deficiencia en el funcionamiento de circuitos prefrontales, relacionados con el control inhibitorio y la organización cognitiva.

PALABRAS CLAVES. Adolescentes, Atención, Trastorno Bipolar, Función ejecutiva, (DeCS).

(Mercy Bedoya-Tovar, David A Pineda, Daniel C Aguirre-Acevedo. Alteraciones de la atención y de la función ejecutiva en niños y adolescentes con trastorno afectivo bipolar. Acta Neurol Colomb 2011;27:84-96).

SUMMARY

INTRODUCTION. Accurate description of neuropsychological characteristics of children with affective bipolar disorder (BPD) has been difficult because the diagnostic validity and the confusion with attention deficit/ hyperactive disorder (ADHD), has limited the accurate description of its neuropsychological characteristics.

Recibido: 28/10/10. Revisado: 12/11/10. Aceptado: 20/02/11.

Mercy Bedoya-Tovar, David A Pineda, Daniel C Aguirre-Acevedo. Grupo Neuropsicología y Conducta, Facultad de Medicina, Centro de Investigaciones Médicas, Universidad de Antioquia. Medellín Colombia. Maestría en Neuropsicología. Facultad de Psicología Universidad de San Buenaventura. Medellín - Colombia

Correo electrónico: dpineda12@hotmail.com

Artículo original

OBJECTIVE. To determine the neuropsychological characteristics of children and adolescents, aged 6 to 16 years, with BPD type I (without ADHD comorbidity), compared with a control group without BPD neither ADHD, which were matched by sex and age, from Medellín-Colombia.

MATERIALS AND METHODS. A cross-sectional study was designed, selected 41 children and adolescents, which were assigned to two groups: BPDs ($n = 20$; age: $11 \pm 2,7$), and controls ($n = 21$, age 11.4 ± 2.53). 15 participants were males, in each group. Neuropsychological tasks to assess attention, memory and executive function (EF) were administered. Non parametric comparisons between groups were done.

RESULTS. BPD group showed statistically significant poorer performances ($p < 0,001$) in tasks related with attention a EF. Effect sizes of the variables with statistic significant differences were larger to huge ($> 0,7$).

CONCLUSIONS. Findings suggest that children and adolescents with BPD (without ADHD comorbidity) have some kind deficiency in prefrontal circuitries functioning, related to inhibitory control and cognitive organization.

KEY WORDS. Adolescent, Attention, Bipolar Disorder, Executive Function (MeSH).

(Mercy Bedoya-Tovar, David A Pineda, Daniel C Aguirre-Acevedo. Impaired attention and executive function in children and adolescents with bipolar disorder. Acta Neurol Colomb 2011;27:84-96).

INTRODUCCIÓN

El estudio de las características clínicas y neuropsicológicas en la población infantil con trastorno afectivo bipolar (TAB) ha generado controversias por las dificultades relacionadas con la validación del diagnóstico en niños (1-10). Por un lado están las similitudes clínicas o el diagnóstico simultáneo con el de trastorno por déficit de atención/ hiperactividad (TDAH), en los niños (3-5,11-13); y, por otra parte, la confusión entre el diagnóstico de TAB en estado de manía delirante con el de esquizofrenia, en los adolescentes (14-18).

El diagnóstico estándar de oro sigue siendo la entrevista estructurada psiquiátrica concordante entre la madre y el joven. Desde la perspectiva de los apoyos para el diagnóstico, los cuestionarios estandarizados son útiles para determinar la severidad de los síntomas, los problemas asociados y hacer el seguimiento objetivo del tratamiento (1,10,11,15). Un estudio de seguimiento durante 4 años encontró que la forma más frecuente de TAB en niños y adolescentes de 7 a 17 años es el tipo II (tendencia a la depresión). El 81% de los pacientes tuvieron remisión de la crisis a los 2,5 años, pero el 62,5 % presentaron recaídas - con síntomas de depresión - 1,5 años después. Se pudo observar en el estudio que entre más temprana es la edad de inicio, la duración de las crisis de depresión y de manía/ hipomanía son más prolongadas; además, se encontró que una condición socioeconómica baja, asociado con el diagnóstico de TAB en uno o ambos padres, predice un mal pronóstico en el seguimiento (16)

Se ha postulado que los síntomas de TAB empiezan muy temprano en la niñez; sin embargo, su diagnóstico por lo general se hace tardíamente, con consecuencias serias en la respuesta al tratamiento y en el pronóstico en la adultez. En un estudio realizado en España el promedio de edad al diagnóstico fue de 13 años, con una rango de los 10 hasta los 15; no obstante, los síntomas con impacto clínico importante ya tenían en promedio año y medio de evolución. Los síntomas de aparición más temprana fueron la irritabilidad severa y el insomnio, los cuales se presentaron en el 94% de los casos (9). En los niños la irritabilidad y la agresividad desahogada pueden ser las primeras y únicas manifestaciones de manía. En los adolescentes es más fácil detectar la manía en forma de exaltación/expansión, o más frecuentemente como períodos bruscos de irritabilidad/agresividad, seguidos por exaltación/expansión (17-19)

Se ha encontrado que un 8,3% de los niños y adolescentes de 6 a 16 años diagnosticados con TDAH reciben el diagnóstico adicional de TAB. Cuando se estudian las características de este grupo de pacientes, con escalas estandarizadas de la conducta, se encuentran puntuaciones altas en las dimensiones de síntomas de aislamiento, ansiedad, depresión, problemas de la interacción social, alteraciones en el pensamiento, inatención, hiperactividad, problemas de la conducta y agresión, lo cual predice un pronóstico clínico más pobre, en comparación con los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH solo (13). La codificación de estos dos diagnósticos en un mismo paciente es motivo de amplio debate en

psiquiatría infantil, pues, de acuerdo con el criterio E del diagnóstico de TDAH, el diagnóstico de TAB explicaría mejor los síntomas del niño o del adolescente, luego esto debería descartar el diagnóstico de TDAH (20).

Se ha señalado la aparición de síntomas cognitivos tempranos, los cuales persisten aún en las fases de remisión (8). Una investigación para establecer el perfil neuropsicológico en niños de 6 a 17 años con diagnóstico de TAB, emparejados por edad y género con un grupo control, encontró que el grupo de pacientes con TAB tuvo alteraciones en las habilidades visuales y espaciales de la memoria (21). Este mismo tipo de alteraciones se ha informado en estudios con adultos, en los que se concluye que el núcleo de las alteraciones del TAB en adultos se encuentra en algunas de las dimensiones de la memoria, de la atención y de la función ejecutiva (FE) (17,18, 22-25).

En una investigación de jóvenes con TAB y TDAH comparados con controles, se encontró que los jóvenes con TAB tuvieron alteraciones significativas - después de controlar la influencia del coeficiente intelectual (CI) - en el asa fonológica y el ejecutivo central de la memoria operativa, en atención visual, en la vigilancia continua auditiva, en el control inhibitorio, en la capacidad de categorización y en flexibilidad cognitiva (26).

En un estudio de niños y adolescentes con TAB comparados con controles, se informó que los niños con TAB tuvieron unas ejecuciones significativamente más pobres que los del grupo control. Los hallazgos en niños con TAB tipo I coinciden con lo observado en pacientes adultos con la enfermedad, lo cual no parece ser secundario al estado clínico de recaída o remisión, sino que puede reflejar un rasgo propio del trastorno (27).

El propósito del presente estudio fue determinar las alteraciones neuropsicológicas en atención, memoria y función ejecutiva de una muestra de niños y adolescentes de 7 a 16 años, de uno y otro sexos, con diagnóstico de TAB tipo I (sin comorbilidad con TDAH), al compararse con un grupo de niños y adolescentes sin TAB y sin TDAH, emparejados por edad, sexo y escolaridad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para desarrollar una investigación de observación y de correlación mediante comparación entre grupos, se seleccionó una muestra no aleatoria de 20 niños y adolescentes de uno y otro sexo, de 7 a 16 años con diagnóstico de TAB tipo I y sin comorbilidad con TDAH. Se escogieron 21 niños y adolescentes, que no reunían criterios para diagnóstico de TAB ni de TDAH, como grupo de control. Los grupos fueron emparejados por edad, sexo, escolaridad y estratos socioeconómico.

Cálculo de la muestra

La muestra se calculó para establecer diferencias de promedios entre las variables de análisis en los 2 grupos, estimando para las variables con mayor diferencia y menor variabilidad una muestra mínima de 15 sujetos en cada grupo y para las pruebas con menor diferencia y mayor variabilidad una máxima de 43 participantes, para un nivel de confianza del 95% y un poder del 80% al 90%, suponiendo un tamaño del efecto superior a 0,7. La muestra seleccionada de 41 individuos repartidos entre los dos grupos estuvo comprendida en el rango estimado.

Criterios de inclusión para el grupo TAB

1. Tener diagnóstico de TAB tipo I con al menos un episodio depresivo mayor y uno de manía/hipomanía en el pasado. El diagnóstico fue confirmado por psiquiatra certificado de niños, usando la mini entrevista internacional neuropsiquiátrica estructurada para niños y adolescentes (del inglés: Mini International Neuropsychiatric Interview (sigla: MINI-KIDS)) (28).
2. No presentar comorbilidad con ningún otro diagnóstico del eje I del DSM IV-TR (20).
3. Estar en remisión durante al menos 2 meses, controlados con tratamiento farmacológico con estabilizadores del estado de ánimo.
4. No tener antecedentes de trauma de cráneo moderado o severo, ni de otra enfermedad neurológica, de acuerdo con la historia estructurada del desarrollo (29).

5. Tener una capacidad intelectual (CI) entre 85 y 115, utilizando la escala de inteligencia de Weschler (WISC-III) (30).
5. Estar escolarizados en un colegio de educación regular.
6. Residir en el área metropolitana de la ciudad de Medellín.

Crterios de inclusi3n para el grupo no TAB

1. No reunir criterios para diagn3stico de TAB ni en el pasado ni en la actualidad, confirmado por psiquiatra certificado de ni1os, usando la mini entrevista internacional neuropsiqui3trica estructurada para ni1os y adolescentes (del ingl3s: Mini International Neuropsychyatric Interview (sigla:MINI-KID)) (28).
2. No presentar ning3n otro diagn3stico del eje I del DSM IV-TR (20).
3. No tener antecedentes de trauma de cr3neo moderado severo, ni de otra enfermedad neurol3gica, de acuerdo con una entrevista breve neurol3gica (29).
4. Tener una capacidad intelectual (CI) entre 85 y 115, utilizando la escala de inteligencia de Weschler (WISC-III) (30).
5. Estar escolarizados en un colegio de educaci3n regular.
6. Residir en el 3rea metropolitana de la ciudad de Medellín.

El cumplimiento de este dise1o de la muestra de los dos grupos se puede observar en la tabla 1, en la que se aprecian las caracter3sticas demogr3ficas de los dos grupos como estad3sticamente similares.

Instrumentos

Mini entrevista internacional neuropsiqui3trica para ni1os y adolescentes (MINI-KID) (28)

Instrumento estandarizado, consistente en una entrevista estructurada para diagnosticar de manera confiable problemas psiqui3tricos en ni1os. Est3 basada en los criterios diagn3sticos del DSM-IV (20) y el CIE-10 (31). Est3 compuesta por 25 m3dulos identificados por letras, cada uno de los cuales corresponde a una categor3a diagn3stica del eje I. Se aplica a los ni1os de 6 a 9 a1os en presencia de los padres. En los ni1os de 10 o m3s a1os y en los adolescentes se aplica directamente a ellos y se confrontan las inconsistencias (sobre todo en los trastornos por externalizaci3n de la conducta) con los padres. La concordancia Kappa inter-evaluadores es superior a 0,8 para depresi3n, man3a/ hipoman3a, trastorno por estr3s postraum3tico y esquizofrenia (32-34). En la presente investigaci3n la MINI-KID se uso para construir la variable de criterio, de manera categor3ica.

Historia estructurada del desarrollo (29)

Entrevista estructurada acerca de factores de riesgo de lesi3n cerebral durante el embarazo, el

TABLA 1. CARACTER3STICAS DEMOGR3FICAS DE 41 NI1OS Y ADOLESCENTES DE 7 A 16 A1OS.

Caracter3sticas	TAB n = 20	No TAB n = 21	UMW	Valor p
	Promedio (DE)	Promedio (DE)		
Edad (a1os)	11 (2,70)	11.40 (2,53)	190,000	0,597
Escolaridad (grados)	5.43 (2,41)	5.56 (2,25)	203,500	0,863
G3nero	n (%)	n (%)	X2 ; (1gl)	
Masculino	15 (75)	15 (71,4)	0,067	0,796
Femenino	5 (25)	6 (28,6)		

DE: desviaci3n est3andar. UMW: Estad3stico de la prueba U de Mann-Whitney. X2: Estad3stico de la prueba Chi Cuadrado

parto y los primeros 4 años de vida. Forma parte del BASC.

Capacidad intelectual: escala de inteligencia Weschler (WISC-III) (30)

El nombre original de esta prueba es: Wechsler Intelligence Scale for Children- 3rd Edition, creada por David Wechsler, para ser aplicada en niños y adolescentes entre los 6 y los 16 años de edad, mediante administración individual con una duración variable entre 60 y 90 minutos, con el fin de obtener una medida de los aspectos cuantitativos y cualitativos de la inteligencia. Esta escala ofrece la posibilidad de aplicación abreviada. La prueba permite obtener el coeficiente de inteligencia verbal, de ejecución y total. La capacidad intelectual se usó como una de las variables de control en el diseño.

Atención: test de ejecución auditiva continua (Cancelación de la letra A)

Consiste en una serie de letras distribuidas al azar en el papel. El examinador las lee pausadamente y en tono neutro, y le pide al examinado que dé un golpecito en la mesa cada vez que escuche la letra "A". Esta prueba está validada en nuestro medio y se ha utilizado en varias investigaciones en niños. Forma parte del protocolo de investigación de genética del trastorno de atención hiperactividad (TDAH) (35-39).

Test de tachado de cuadros

El tachado de cuadros es una tarea que evalúa la atención visual sostenida. Consiste en presentarle al evaluado una matriz de 140 cuadrados con una línea colocada en diferentes posiciones en uno de los lados o ángulos de cada cuadro. El sujeto debe tachar lo más rápido posible las figuras que sean iguales a tres estímulos colocados en la parte superior de la hoja. Se califican el número de aciertos (máximo 48), el número de errores por omisión, los errores por comisión y el tiempo empleado. Se ha usado en niños y adultos en múltiples investigaciones en Colombia (38,40,41).

Memoria: prueba de memoria semántica con incremento asociativo (42)

Es una prueba controlada de memoria, pues se garantiza la codificación (percepción) de los estímulos de forma visual mediante un dibujo y el nombre escrito de cada objeto, además de la presentación oral por parte del examinador. También se garantiza la retención categórica de cada grupo de estímulos, pues se le pide al sujeto evocar en cada presentación los elementos que pertenecen a una de las 4 categorías que conforman la tarea (animales, utensilios de cocina, prendas de vestir y frutas). Cada grupo tiene 4 dibujos de elementos de la categoría semántica correspondiente (animales: elefante, conejo, pato y mariposa; utensilios de cocina: sartén, estufa, tenedor y jarra; prendas de vestir: guante, zapato, sombrero y pañuelo; frutas: banano, uvas, fresa y piña). Se evalúa la evocación libre, la evocación semántica inmediata con clave y la evocación semántica diferida con clave. Esta prueba fue construida para evaluar la memoria semántica relacionada con el funcionamiento de los circuitos del hipocampo izquierdo. Se ha usado en protocolos para adultos mayores y en niños (35,42)

Prueba de memoria visoespacial de puntos

Es una prueba de memoria selectiva visual, que tradicionalmente se ha utilizado para evaluar la memoria visual en pacientes con esclerosis mesial del hipocampo derecho, seleccionados para cirugía de epilepsia. La tarea consiste en retener en serie la localización de un punto blanco en 8 tarjetas. El paciente responde señalando la secuencia de colocación de los puntos blancos, usando una tarjeta de respuesta, la cual tiene 9 puntos negros. Se hacen 5 ensayos con una evocación inmediata después de cada uno de ellos. Se realiza una evocación diferida a los 5 minutos. Esta tarea se ha usado en niños y adultos en nuestro medio (38,40).

Funcionamiento ejecutivo: test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST)

Es el test más ampliamente utilizado para evaluar la función ejecutiva, relacionada con la actividad

cognitiva de los sistemas prefrontales. Forma parte de los protocolos de evaluación neuropsicológica en niños de nuestro medio (35-42).

Test de interferencia color/ palabra de Stroop

Es la tarea más usada para medir control de la interferencia o control inhibitorio. Consta de tres láminas: 1. la lectura de nombres de colores escritos en tinta negra; 2. la denominación de colores de unas cruces y, 3. la denominación del color de la tinta de impresión de palabras (nombres de los colores), inhibiendo la lectura del nombre del color (38, 41).

Procedimiento

Se contactaron los pacientes con el diagnóstico de TAB en la base de datos de una institución de atención psiquiátrica de niños y adolescentes de la ciudad de Medellín. Se convocaron los posibles candidatos a participar. Los pacientes y sus padres firmaron el consentimiento informado, el cual había sido aprobado por el comité de bioética de la Universidad de San Buenaventura de Medellín. A los posibles participantes del grupo TAB se les aplicó la entrevista estructurada MINI-KID (28) y la historia estructurada del desarrollo (29) por dos psiquiatras de niños y adolescentes certificados en Colombia. Se seleccionaron 20 participantes que cumplieron en su totalidad los criterios de inclusión. El grupo de niños y adolescentes sin TAB se seleccionó de un colegio privado de la ciudad de Medellín, emparejado por sexo, edad y estrato socioeconómico con el grupo TAB. A los posibles controles también se les aplicó la MINI-KID (28) y la historia estructurada del desarrollo (29). Una vez seleccionada la muestra se les aplicó el protocolo neuropsicológico por parte de una psicóloga graduada (MBT), quien estaba realizando sus estudios de maestría en neuropsicología clínica. Los datos de este estudio forman parte de su trabajo de grado. Todos los datos y los análisis fueron supervisados paso a paso por un neurólogo-neuropsicólogo certificado (DAP) y por un profesional en estadística con maestría en epidemiología (DCAA), quienes participaron en todo el proceso de la investigación.

Análisis estadístico

Los datos se digitaron en una hoja electrónica, se imputaron los valores perdidos, se hizo un análisis descriptivo de las características sociodemográficas y clínicas, usando frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, y el cálculo de promedios y desviaciones estándar para las variables de rango. Se analizaron los supuestos de normalidad con la prueba de Shapiro-Wilks para muestras menores a 50 para cada una de las variables que midieron las funciones cognitivas del estudio. Dado el no cumplimiento del supuesto de normalidad los grupos de estudio se compararon con la prueba U de Mann Whitney para dos grupos independientes. Se aceptó como estadísticamente significativo un valor p menor de 0,05. Para estimar la importancia clínica de las diferencias se utilizó el cálculo del tamaño del efecto d de Cohen, aceptando como clínicamente significativo un valor mayor igual a 0,7. Los análisis estadísticos fueron realizados en el software SPSS versión 17.0

RESULTADOS

Los niños con TAB tipo I (sin comorbilidad con TDAH) mostraron una ejecución significativamente más pobre ($p < .001$) en comparación con los controles en las tareas que evaluaron la atención (Tabla 2). El tamaño del efecto de la mayoría de las variables con diferencias significativas fue de grande ($> 0,7$) a completo (> 1), especialmente para las que midieron atención verbal y velocidad de ejecución. Esto indica que las diferencias son clínicamente importantes para estas dimensiones.

En las tareas de memoria semántica controlada no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, aunque se observó una tendencia clínicamente apreciable ($d = 0,67$) en la aparición de un mayor número de falsas evocaciones en los pacientes con TAB (Tabla 3). No hubo diferencias significativas en la memoria visual, aunque se observó una tendencia clínica importante ($d = 0,69$) en la evocación diferida, con una peor ejecución en los pacientes con TAB.

Se observaron diferencias significativas, con peor ejecución en los pacientes con TAB en la velocidad

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE LA ATENCIÓN DE 41 NIÑOS Y ADOLESCENTES DE 7 A 16 AÑOS.

VARIABLES	TAB n=20 Promedio (DE)	Sin TAB n=21 Promedio (DE)	UMW	Valor p	d
ATENCIÓN					
Ejecución Continua Auditiva					
Aciertos	11,2 (2,9)	14,0 (1,8)	86,500	0,001	1,18
Omisiones	4,6 (2,6)	2,0 (1,6)	79,500	0,001	1,25
Comisiones	2,7 (1,6)	1,6 (1,2)	129,500	0,030	0,80
Ejecución continua visual					
Aciertos	41,4 (5,5)	41,7 (4,4)	206,500	0,927	0,06
Omisiones	6,1 (4,8)	5,8 (3,5)	206,500	0,927	0,10
Comisiones	2,2 ± (3,1)	0,86± (1,3)	146,500	0,077	0,61
Tiempo/ segundos	232,1 (64,0)	161,2 (47,7)	81,500	0,001	1,29

DE: desviación estándar. UMW: estadístico de la prueba U de Mann-Whitney. d: tamaño del efecto

TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DE LA MEMORIA SEMÁNTICA Y VISUAL DE 41 NIÑOS Y ADOLESCENTES DE 7 A 16 AÑOS.

MEMORIA	TAB n=20 Promedio (DE)	Sin TAB n=21 Promedio (DE)	UMW	Valor p	d
Semántica					
Evocación libre inmediata					
1 Evocación	7,7 (2,0)	7,3 (2,0)	196,500	0,721	0,21
2 Evocación	10,4 (3,4)	10,5 (2,9)	207,500	0,948	0,03
Evocación inmediata con clave	14,3 (1,4)	14,1 (1,8)	205,000	0,894	0,13
Evocación diferida con clave	13,8 (1,9)	13,8 (2,2)	199,500	0,780	0,01
Falsa evocación	1,5 (2,0)	0,5 (0,8)	163,500	0,178	0,67
Visual					
Volumen inicial	2,4 (1,1)	2,9 (1,3)	158,500	0,160	0,47
Volumen máximo	6,7 (2,1)	7,5 (1,2)	177,000	0,284	0,48
Número de ensayos	4,7 (0,9)	4,4 (1,2)	181,000	0,415	0,21
Evocación diferida	4,7 (2,0)	3,5 (2,1)	143,500	0,079	0,69

DE: desviación estándar. UMW: estadístico de la prueba U de Mann-Whitney. d: tamaño del efecto

de lectura de palabras y en la capacidad de categorización (errores, categorías y en el número de ensayos del WCST) (Tabla 4). Se observó una tendencia que pudiera ser clínicamente discutible en las habilidades para controlar la interferencia de la tarea de Stroop ($d = 0,60$).

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en esta investigación con un grupo de niños y adolescentes con TAB tipo I (sin comorbilidad con TDAH), sugieren una alteración severa en la vigilancia auditiva continua, con un mayor número de errores por omisión (inatención

TABLA 4. FUNCIONAMIENTO EJECUTIVO EN 41 NIÑOS Y ADOLESCENTES DE 7 A 16 AÑOS.

VARIABLES	TAB Promedio (DE)	Sin TAB Promedio (DE)	UMW	Valor p	D
FUNCIONAMIENTO EJECUTIVO					
TEST DE STROOP					
Lectura Aciertos	53,7 (12,3)	70,6 (16,2)	74,000	0,001	1,21
Lectura Errores	0,2 (1,7)	0,2 (0,4)	208,000	0,939	0,01
Color Aciertos	43,2 (12,9)	49,0 (0,4)	159,500	0,187	0,67
Color Errores	1,7 (1,3)	1,6 (1,1)	197,000	0,726	0,11
Interferencia Aciertos	26,7 (9,7)	32,3 (9,4)	154,500	0,147	0,60
Interferencia Errores	2,7 (1,4)	2,1 (1,8)	148,000	0,098	0,39
WCST					
Aciertos	65,3 (17,3)	72,6 (13,1)	176,500	0,382	0,49
ErroresTotales	60,4 (19,7)	44,7 (19,8)	128,000	0,032	0,82
Categorías	3,4 (1,8)	4,6 (1,5)	125,500	0,025	0,77
Total de ensayos	126,3 (5,3)	116,9 (16,7)	138,000	0,016	0,77
Errores Perseverativos	32,0 (17,3)	23,8 (15,7)	147,500	0,103	0,51
Porcentaje de Errores Perseverativos	25,5 (14,9)	19,1 (11,6)	154,500	0,147	0,49
ErroresNo Perseverativos	28,4 (16,5)	23,4 (16,0)	168,000	0,273	0,32
Respuestas del Nivel Conceptual	49,8 (21,6)	59,6 (14,6)	150,500	0,120	0,55
Porcentaje de Respuestas del Nivel conceptual	12,0 (35,8)	52,2 (16,0)	148,000	0,106	0,16
Fallas para mantener la categoría	1,0 (1,2)	1,1 (1,2)	189,000	0,560	0,13

DE: desviación estándar. UMW: Estadístico de la prueba U de Mann-Whitney. d: Tamaño del efecto

sostenida y selectiva) y de errores por comisión (descontrol inhibitorio). En la ejecución visual continua se observa una lentitud clínicamente importante en la ejecución de la tarea. Hay una tendencia a obtener un mayor número de errores por comisión, con un tamaño del efecto modesto (0,61), aunque estadísticamente las diferencias no son significativas. Esta incongruencia se pudiera explicar por error de rechazo de la hipótesis alterna, dado por el tamaño pequeño de la muestra. Los datos parecen confirmar que un problema en el control inhibitorio, pudiera asumirse como el proceso subyacente perturbado, que explicaría los problemas de atención en los niños con TAB (22, 25, 26). Lo anterior ratificaría la hipótesis según la cual los trastornos cognitivos tendrían una aparición temprana y persistirían en las fases de remisión, en los pacientes con TAB (8,43,44). Además sugeriría una alteración en los cir-

cuitos prefrontales, que establecerían el puente entre las funciones cognitivas y el sesgo emocional, para lograr un uso adecuado de la cognición coherente con el contexto social (22,45,46).

Esto concuerda con lo informado por otros investigadores, quienes también encontraron alteraciones en atención sostenida, en resistencia a la interferencia y en la velocidad de procesamiento en 57 pacientes jóvenes con TAB, comparados con un grupo de control, lo que sugiere una alteración del control inhibitorio, que no sería causada por efectos secundarios de los medicamentos (25-27). También confirmaría la presunción de que las alteraciones en la atención y en el control inhibitorio estarían más asociadas a la naturaleza del TAB que a las complicaciones relacionadas con el alcoholismo y la dependencia de sustancias (47).

De acuerdo con un estudio para establecer el perfil neuropsicológico en una muestra conformada por 21 niños de 6 a 17 años con diagnóstico de TAB, emparejados por edad y género con un grupo control, se encontró que el grupo de pacientes con TAB tuvo alteraciones en la habilidades visuales y espaciales de la memoria, con mayor latencia para conseguir respuestas correctas, y problemas en el almacén visoespacial de la memoria operativa (MO), con más errores en la atención y en la flexibilidad para hacer categorías, usando tareas con elementos visuales (21). Infortunadamente en nuestro estudio no se hizo medición de la MO ni de las habilidades visoespaciales; aunque se pudo demostrar la lentitud en las ejecuciones.

En una investigación con 57 jóvenes de 10 a 18 años con TAB y 46 controles, usando una entrevista estructurada para el hacer el diagnóstico, se practicó una evaluación neuropsicológica de atención, la cual midió la vigilancia continua (del original en inglés Continuous Performance Test, sigla CPT). Es de anotar que a la mayoría de pacientes seleccionados con TAB, se les hizo el diagnóstico adicional de TDAH en comorbilidad. El grupo TAB presentó alteraciones significativas - después de controlar la influencia del coeficiente intelectual (CI) - en la atención visual (CPT visual y dígito/ símbolo), en la vigilancia continua auditiva (CPT verbal) (26). Aunque las pruebas usadas para medir la atención en el estudio que se presenta en este artículo fueron diferentes, los hallazgos confirman la presencia de un trastorno de la vigilancia continua en pacientes con TAB sin TDAH.

En otro artículo se informó una investigación con 177 niños y adolescentes de 8 a 16 años de edad, del centro de ciencias de la salud de la Universidad de Texas, 41 de los cuales tenían TAB. El diagnóstico psiquiátrico se realizó - al igual que en nuestro estudio - con una entrevista estructurada, administrada por separado al niño y a uno de los padres. Se hizo una evaluación de la memoria semántica con un test de aprendizaje verbal, previa estimación del CI. El análisis estadístico reveló que los niños con TAB tuvieron unas ejecuciones significativamente más pobres que los del grupo control. Los hallazgos en niños con TAB tipo I coinciden con lo observado en pacientes adultos con la enfermedad, lo cual no parece ser secundario al estado clínico de recaída o

remisión, sino que puede reflejar un rasgo propio del trastorno (27).

En contraste con el estudio anterior, en nuestra investigación, las pruebas de memoria semántica no mostraron diferencias significativas, aunque los casos tuvieron una tendencia a presentar falsas evocaciones con un tamaño modesto de efecto (0,67). El hallazgo parecería confirmar un trastorno del control inhibitorio de las huellas de memoria, lo cual pudiera ser una característica específica de la evocación de la información, relacionado con el TAB (8, 25,27,43,44).

Algunos autores han informado sobre alteraciones de la MO, de la velocidad de procesamiento, con dificultades en la resistencia a la interferencia y deficiencia en la capacidad de resolución de problemas abstractos, tanto en pacientes bipolares como en sus familiares no afectados (26,27). Sin embargo, la ausencia de compromiso en otras dimensiones de la memoria semántica de la presente investigación se pudiera explicar por la exclusión de niños con diagnóstico concomitante de TDAH y por el tipo de prueba utilizada. Mientras Doyle y colaboradores (26), usaron el test de memoria de California (Californian Verbal Learning Test, (Sigla en inglés CVLT)) (48), la cual usa dos listas de mercado con 16 ítem, pertenecientes a 4 categorías. La organización de la lista es aleatoria y el examinado debe buscar la organización subyacente. Este tipo de tarea evalúa realmente el componente frontal de organización serial y secuencial de la memoria semántica durante las diferentes evocaciones, más que el componente semántico (almacenamiento de la información). La prueba de memoria semántica con incremento asociativo (35,42) presenta la información ya organizada en 4 categorías desde la misma etapa de codificación y retención, luego evalúa más específicamente el componente semántico, relacionado con la actividad de los circuitos hipocampales de la memoria, los cuales no estarían afectados de acuerdo con los datos de la investigación actual. La tarea usada definitivamente no evalúa los componentes asociados con los circuitos fronto-diencefálicos de la memoria, que estarían los alterados en el TAB (45-47, 49,50).

Los problemas de la memoria semántica, también han sido informados en adultos con TAB, independiente de si los pacientes tienen abuso o dependencia de alcohol o de otras sustancias (47).

También se ha encontrado que estas alteraciones no están asociadas al estado de actividad o de remisión de los ciclos de la enfermedad bipolar (43,44). El análisis de los resultados en los adultos es más complejo, porque además de lo discutido en torno a los componentes del CVLT, el cual evalúa más los elementos cognitivos asociados con los circuitos frontales diencefálicos de la memoria semántica, que aquellos relacionados con los circuitos hipocampales (48), están los efectos deletéreos ocasionados por la cronicidad del trastorno, por el uso prolongado de medicamentos, por la presencia de posible daño secundario a uso y dependencia de sustancias y por el deterioro inducido por cambios neurodegenerativos asociados a la edad (18,23).

Los datos provenientes de las tareas que evalúan la actividad de los lóbulos frontales sugieren alteraciones en el funcionamiento ejecutivo, lo cual coinciden con los reportados por otros estudios (25,51), que describen el perfil del desarrollo en el funcionamiento cognitivo en niños con TAB. Los hallazgos informados podrían asociarse con alteraciones en la maduración de los circuitos cerebrales frontales, o con disfunción de neuroquímicos de los sistemas frontales mediados por factores genéticos, los cuales se expresarían desde la niñez, incluso antes de que aparezcan los síntomas floridos del trastorno, que se van agravando con la edad por factores relacionados con los medicamentos y el uso de sustancias que causan daño frontal adicional (25,43,44,46,47,51).

Algunos teóricos postulan que la regulación emocional influye en las capacidades para dirigir y mantener la atención, en las habilidades de resolución de problemas, en la memoria operativa y en el control de la conducta dirigida a conseguir metas (24,45). Esta deficiente regulación de las emociones y la exaltación del ánimo pudieran explicar las alteraciones cognitivas en múltiples dominios de los niños y adolescentes con TAB (16,18,21-23,25,51). El bajo desempeño en las tareas de nombrar colores refleja dificultades para un procesamiento serial eficiente con alteraciones en la búsqueda lexical y la memoria operativa (24,26,27,46,48). Tal dificultad, en conjunto con alteraciones en la resolución de problemas abstractos y, posiblemente, en la memoria operativa, pueden limitar la habilidad del individuo para identificar e elegir opciones novedosas y pro-sociales en su comportamiento (25-27,45,46).

En este sentido, un estudio (21) encontró que los niños con TAB cometieron más errores y necesitaron más ensayos para completar categorías que los niños control, confirmando que estas alteraciones reflejan dificultades en la velocidad de procesamiento y también aumento en la probabilidad de tener problemas en el control de las interferencias, en el aprendizaje verbal y en los procesos de resolución de problemas abstractos. Otras dos investigaciones (22,23) encontraron que adultos en fase de manía y eufóricos cometieron un gran número de errores en pruebas que involucraron el funcionamiento ejecutivo. Como se puede observar existe una concurrencia en los informes acerca de deficiencias ejecutivas se han divulgado tanto en niños como adultos bipolares, lo cual puede representar un rasgo continuo que explique las disfunciones tanto cognitivas como de la conducta.

La corteza prefrontal (CPF), como centro del control ejecutivo, continúa desarrollándose a través de la adolescencia y en la edad adulta temprana. Desde la perspectiva funcional, la CPF es una de las regiones del cerebro que logra su desarrollo completo más tardíamente (24,50,51). La estructuración de una capacidad ejecutiva plena y eficiente, para lograr un ajuste social adecuado se consigue paralelamente con la maduración de la CPF alrededor de la adolescencia tardía o la adultez temprana (24,45,46,50,51). Los resultados de nuestro estudio, concuerdan con otras investigaciones (26,46,47,50,51), las cuales indicarían de forma consistente una alteración en el desarrollo de las áreas prefrontales, relacionadas con una alteración del funcionamiento ejecutivo en pacientes pediátricos bipolares, que afectaría su rendimiento académico y su ajuste social en la vida cotidiana.

CONCLUSIÓN

Los datos presentados apoyan la existencia de alteraciones en la atención y en el funcionamiento ejecutivo, los cuales pudieran ser asumidos como marcadores cognitivos, asociados a alteraciones de maduración estructural y funcional de los circuitos prefrontales, o relacionados con alteraciones neuroquímicas de dichos circuitos, los que podrían usarse como fenotipos cognitivos o endofenotipos en estudios de ligamiento y de asociación con marcadores genéticos del TAB en el futuro.

Dado el tamaño de la muestra los hallazgos deben interpretarse como los de un estudio preliminar, que

justificaría la elaboración de investigaciones con diseños de tareas cognitivas controladas, usando métodos de registro electrofisiológicos de potenciales evocados relacionados con eventos o con resonancia magnética funcional, enfocados a la actividad de los circuitos frontales, en niños y adolescentes, tanto en estado de actividad de la enfermedad (depresión/ manía/ hipomanía) como en estado eutímico. Los datos de este estudio deben asumirse con precaución y aplicarse sólo a la muestra estudiada de niños con TAB tipo I (sin TDAH) en estado eutímico.

REFERENCIAS

1. **BIEDERMAN J, MICK E, FARAONE SV, SPENCER T, WILENS TE, WOZNIAK J.** Current concepts in the validity, diagnosis and treatment of paediatric bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6: 293-300.
2. **WOZNIAK J.** Pediatric bipolar disorder: the new perspective on severe mood dysfunction in children. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13: 449-451.
3. **WOZNIAK J, SPENCER T, BIEDERMAN J, KWON A, MONUTEAUX M, RETTEW J, ET AL.** The clinical characteristics of unipolar vs. bipolar major depression in ADHD youth. *J Affect Disord* 2004; 82 (Suppl.1): S59-S69.
4. **WOZNIAK J.** Recognizing and managing bipolar disorder in children. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (Suppl. 1): S18-S23.
5. **BIEDERMAN J, FARAONE SV, WOZNIAK J, MICK E, KWON A, CAYTON GA, ET AL.** Clinical correlates of bipolar disorder in a large, referred sample of children and adolescents. *J Psychiatr Res* 2005; 39: 611-622.
6. **WOZNIAK J, BIEDERMAN J, KWON A, MICK E, FARAONE S, ORLOVSKY K, ET AL.** How cardinal are cardinal symptoms in pediatric bipolar disorder? An examination of clinical correlates. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 583-588.
7. **BOWDEN CL, SINGH V, THOMPSON P, GONZALEZ JM, KATZ MM, DAHL M, ET AL.** Development of the bipolar inventory of symptoms scale. *Acta Psychiatr Scand* 2007 ; 116: 189-194.
8. **GELLER B, TILLMAN R.** Prepubertal and early adolescent bipolar I disorder: review of diagnostic validation by Robins and Guze criteria. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (Suppl. 7): S21-S28.
9. **SOUTULLO CA, ESCAMILLA-CANALES I, WOZNIAK J, GAMAZO-GARRÁN P, FIGUEROA-QUINTANA A, BIEDERMAN J.** Pediatric bipolar disorder in a Spanish sample: features before and at the time of diagnosis. *J Affect Disord* 2009; 118: 39-47.
10. **BIEDERMAN J, PETTY CR, WILENS TE, SPENCER T, HENIN A, FARAONE SV, ET AL.** Examination of concordance between maternal and youth reports in the diagnosis of pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2009; 11: 298-306.
11. **BIEDERMAN J, PETTY CR, MONUTEAUX MC, EVANS M, PARCELL T, FARAONE SV, ET AL.** The Child Behavior Checklist-Pediatric Bipolar Disorder profile predicts a subsequent diagnosis of bipolar disorder and associated impairments in ADHD youth growing up: a longitudinal analysis. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 732-740.
12. **MOORE CM, BIEDERMAN J, WOZNIAK J, MICK E, ALEARDI M, WARDROP M, ET AL.** Differences in brain chemistry in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder with and without comorbid bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 316-318.
13. **LUS G, MUKADDES NM.** Co-morbidity of bipolar disorder in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in an outpatient Turkish sample. *World J Biol Psychiatry* 2009; 28: 1-7.
14. **MACGLASHAN TH.** Adolescent versus adult onset of mania. *Am J Psychiatry* 1988; 145:221-3.
15. **CHANG K.** Challenges in the diagnosis and treatment of pediatric bipolar depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2009; 11: 73-80.
16. **BIRMAHER B, AXELSON D, GOLDSTEIN B, STROBER M, GILL MK, HUNT J, ET AL.** Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 795-804.
17. **BORA E, YÜCEL M, PANTELIS C.** Cognitive Impairment in Schizophrenia and Affective Psychoses: Implications for DSM-V Criteria and Beyond. *Schizophr Bull* 2010; 36: 36-42.
18. **BORA E, YÜCEL M, PANTELIS C.** Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: A meta-analytic study. *J Affect Disord.* 2010; 13. (Epub ahead of print)
19. **HUNT J, BIRMAHER B, LEONARD H, STROBER M, AXELSON D, RYAN N, ET AL.** Irritability without elation in a large bipolar youth sample: frequency and clinical description. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 730-739.
20. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revised, Plus (DSM IV- TR, Plus, CD Rom Version). Washington DC: Author; 2000.
21. **DICKSTEIN DP, TRELAND JE, SNOW J, MCCLURE EB, MEHTA MS, TOWBIN KE, ET AL.** Neuropsychological performance in pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 32-39.

22. MURPHY FC, SAHAKIAN BJ, RUBINSZTEIN JS, MICHAEL A, ROGERS RD, ROBBINS TW, ET AL. Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychol Med* 1999; 29: 1307-1321.
23. CLARK L, SARNA A, GOODWIN GM. Impairment of executive function but not memory in first-degree relatives of patients with bipolar I disorder and in euthymic patients with unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1980-1982.
24. PAPAZIAN O, ALFONSO I, LUZONDO RJ. Trastornos de las funciones ejecutivas. *Rev Neurol* 42: (Supl.3): S45-S50.
25. PAVULURI MN, O'CONNOR MM, HARRAL EM, MOSS M, SWEENEY JA. Impact of neurocognitive function on academic difficulties in pediatric bipolar disorder: A clinical translation. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 951-956.
26. DOYLE AE, WILENS TE, KWON A, SEIDMAN LJ, FARAONE SV, FRIED R, ET AL. Neuropsychological functioning in youth with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 540-548.
27. GLAHN DC, BEARDEN CE, CAETANO S, FONSECA M, NAJT P, HUNTER K, ET AL. Declarative memory impairment in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2005; 7: 546-554.
28. COLÓN-SOTO M, DÍAZ V, SOTO O, SANTANA C. Mini International Neuropsychiatric Interview para Niños y Adolescentes (MINI-KID) Versión en Español. Tampa: Medical Outcome Systems; 2005.
29. REYNOLDS CR, KAMPHAUS RW. Sistema de evaluación de la conducta de niños y adolescentes (Behavior Assessment System for Children (BASC)) Versión en Español. Madrid: TEA Editores; 2004.
30. WESCHLER D. Escala Weschler de inteligencia para niños (Weschler Intelligence Scale for Children 3rd ed - WISC III) Versión en Español. Buenos Aires: Paidós; 1994.
31. Organización Mundial de la Salud (OMS). CIE 10. Trastornos mentales y del comportamiento. Madrid: Meditor; 1992.
32. BOBES-GARCÍA J, G.-PORTILLA MP, BASCARÁN-FERNÁNDEZ MT, SÁIZ MARTÍNEZ PA, BOUSOÑO-GARCÍA M. Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica 2ª Edición. Barcelona: Arsmédica-Psiquiatría Editores S.L. 2002.
33. LECRUBIER Y, SHEEHAN DV, ET AL. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to de CIDI. *Eur Psychiatry* 1997; 12: 224-231.
34. BARRAGÁN-PÉREZ E, DE LA PEÑA-OLVERA F, ORTIZ-LEÓN S, RUIZ-GARCÍA M, HERNÁNDEZ-AGUILAR J, PALACIOS-CRUZ L, ET AL. Primer consenso latinoamericano de trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2007; 64: 326-343
35. PINEDA D, ARDILA A, ROSSELLI M. Neuropsychological and behavioral assessment of ADHD in seven- to twelve-year-old children: a discriminant analysis. *J Learn Disabil* 1999; 32: 159-173
36. BARÁ-JIMÉNEZ S, VICUÑA P, PINEDA DA, HENAO GC. Perfiles neuropsicológicos y conductuales de niños con trastorno por déficit de atención/hiperactividad de Cali, Colombia. *Rev Neurol* 2003; 37: 608-615.
37. LÓPEZ-CAMPO GX, GÓMEZ-BETANCUR LA, AGUIRRE-ACEVEDO DC, PUERTA IC, PINEDA DA. Componentes de las pruebas de atención y función ejecutiva en niños con trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2005; 40: 331-339.
38. PINEDA DA, PUERTA IC, AGUIRRE DC, GARCÍA-BARRERA MA, KAMPHAUS RW. The role of neuropsychologic tests in the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 373-381.
39. PUENTES-ROZO PJ, BARCELÓ-MARTÍNEZ E, PINEDA DA. Características conductuales y neuropsicológicas de niños de ambos sexos, de 6 a 11 años, con trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2008; 47: 175-184.
40. ARDILA A, PINEDA D. Factor structure of non-verbal cognition. *Int J Neurosci* 2000; 104: 125-144.
41. PINEDA D, MERCHÁN V, ROSSELLI M, ARDILA A. Estructura factorial de la función ejecutiva en estudiantes universitarios jóvenes. *Rev Neurol* 2000; 31: 1112-1118.
42. PINEDA D, ARDILA A. Neuropsicología: evaluación clínica y psicométrica. Medellín: Prensa creativa; 1991.
43. OZDEL O, KARADAG F, ATESCI FC, OGUZHANOGLU NK, CABUK T. Cognitive functions in euthymic patients with bipolar disorder. *Ann Saudi Med* 2007; 27: 273-278.
44. QURAIISHI S, FRANGOU S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 2002; 72: 209-226
45. VALDIZAN JR. Funciones cognitivas y redes neuronales del cerebro social. *Rev Neurol* 2008; 46 (Supl.1): S65-S68.
46. PASSAROTTI AM, SWEENEY JA, PAVULURI MN. Emotion processing influences working memory circuits in pediatric bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49: 1064-1080.
47. SANCHEZ-MORENO J, MARTINEZ-ARAN A, COLOM F, SCOTT J, TABARES-SEISDEDOS R, SUGRANYES G, ET AL. Neurocognitive dysfunctions in euthymic bipolar patients with and without prior history of alcohol use. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1120-1127.

48. SPREEN O, STRAUSS E. A compendium of neuropsychological tests 2nd Ed. Nueva York: Oxford University Press; 1998.

49. CAETANO SC, OLVERA RL, GLAHN D, FONSECA M, PLISZKA S, SOARES JC. Fronto-Limbic Brain Abnormalities in Juvenile Onset Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 525-531.

50. KALMAR JH, WANG F, CHEPENIK LG, WOMER FY, JONES MM, PITTMAN B, ET AL. Relation between amygdala structure and function in adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 636-642.

51. PAVULURI MN, PASSAROTTI A. Neural bases of emotional processing in pediatric bipolar disorder. *Expert Rev Neurother* 2008; 8:1381-1387.