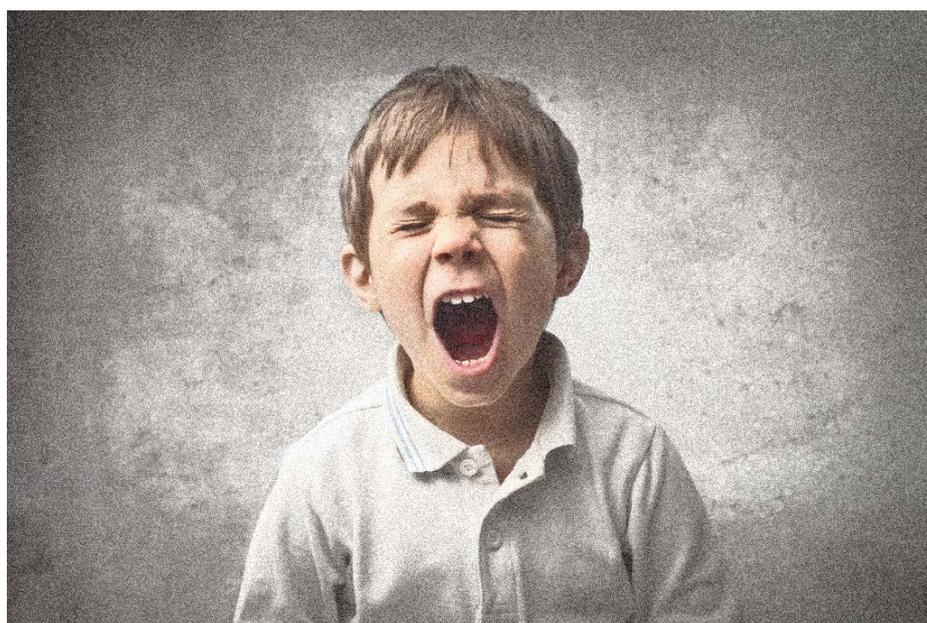


TRASTORNO DE DESREGULACIÓN DISRUPTIVA DEL ESTADO DE ÁNIMO

**Florian Daniel Zepf, Caroline Sarah Biskup,
Martin Holtmann, & Kevin Runions**

Edición: Matías Irrázaval & Andres Martin

Traducción: Fernanda Prieto Tagle, Irma Isasa



Florian Daniel Zepf
Presidente y Profesor
Winthrop de Psiquiatría del
Niño y el Adolescente, Centro
Disciplinario de Psiquiatría,
Psicosomática y Psicoterapia
Infantil y Adolescente;
Universidad de Western
Australia. Director Clínico
y Jefe del Departamento
de Servicios de Salud
Especializados de Niños y
Adolescentes de la Universidad
de Western Australia, Perth,
Australia

Conflictos de interés: El autor
recibe reconocimientos no
restrictivos de la Asociación
Americana de Psiquiatría,
el Instituto Americano de
Investigación y Educación
en Psiquiatría y AstraZeneca
(el reconocimiento Mentes
Jóvenes en Psiquiatría).

Esta publicación está dirigida a profesionales en formación o con práctica en salud mental y no para el público general. Las opiniones vertidas en este libro son de responsabilidad de sus autores y no representan necesariamente el punto de vista del Editor o de IACAPAP. Esta publicación busca describir los mejores tratamientos y las prácticas basadas en la evidencia científica disponible en el tiempo en que se escribió, tal como fueron evaluadas por los autores, y éstas pueden cambiar como resultado de una nueva investigación. Los lectores deberán aplicar este conocimiento a los pacientes de acuerdo con las directrices y leyes de cada país en el que ejercen profesionalmente. Algunos medicamentos pueden que no estén disponibles en algunos países por lo que los lectores deberán consultar la información específica del fármaco debido a que ni se mencionan todas las dosis ni todos los efectos no deseados. Las citas de organizaciones, publicaciones y enlaces de sitios de Internet tienen la finalidad de ilustrar situaciones o se enlazan como una fuente adicional de información; lo que no significa que los autores, el editor o IACAPAP avalen su contenido o recomendaciones, que deberán ser analizadas de manera crítica por el lector. Los sitios de Internet, a su vez, también pueden cambiar o dejar de existir.

©IACAPAP 2017. Esta es una publicación de acceso libre bajo criterios de la [Licencia Creative Commons Atribución No Comercial](#).

El uso, distribución y reproducción a través de cualquier medio están permitidos sin previa autorización siempre que la obra original esté debidamente citada y su uso no sea comercial.

Cita sugerida: Zepf FD, Biskup CS, Holtmann M, Runions K. Trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo (Matías Irrázaval & Andres Martin eds. Fernanda Prieto Tagle, Irma Isasa, traducción). En Rey JM (ed), *Manual de Salud Mental Infantil y Adolescente de la IACAPAP*. Ginebra: Asociación Internacional de Psiquiatría del Niño y el Adolescente y Profesiones Afines 2017.

Aún cuando la irritabilidad y los accesos de cólera no son infrecuentes en los niños y adolescentes, su cronicidad e intensidad más allá de lo esperado a la etapa del desarrollo puede ser problema para los pacientes, sus padres y todos aquellos que trabajan con niños. La irritabilidad intensa es uno de los motivos de consulta más frecuentes en los servicios de salud mental (Stringaris, 2011), y es común observar desregulación emocional y conductual en niños y adolescentes derivados a estos servicios. Estos síntomas pueden estar presentes en una variedad de trastornos, como por ejemplo, en el trastorno negativista desafiante (TND), en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), en el trastorno bipolar y en el trastorno depresivo (Bertocci et al, 2014; Brotman et al, 2006; Stringaris & Goodman, 2009). Para abordar este problema, se incorporó la nueva categoría del trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo (TDDEA) en el DSM-5. Aún cuando la incorporación del TDDEA ha sido controvertida, tanto en la prensa y medios de comunicación como entre profesionales e investigadores, creciente evidencia sugiere que este cuadro clínico tiene una etiología distinta, una evolución diferente, y distinto sustrato neurobiológico con respecto al trastorno bipolar pediátrico, el TDAH y el TND.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

El TDDEA como categoría diagnóstica se incorporó al DSM-5 tras la controversia respecto al trastorno bipolar en niños, que condujo a la identificación del trastorno, inicialmente llamado “desregulación grave del ánimo”. La descripción de la desregulación grave del ánimo como un fenotipo clínico fue realizada por [Leibenluft y colaboradores en el 2003](#), quien lo definió como una irritabilidad crónica (no episódica) y grave, con una hiperactivación pero sin la euforia y grandiosidad que son el sello distintivo del trastorno bipolar. El TDDEA fue introducido en el DSM-5 para proporcionar un diagnóstico que permitiese incluir rabietas y episodios de cólera desproporcionados al contexto, no consistentes con el nivel de desarrollo del niño, y que ocurren con un promedio de tres o más veces por semana. Una revisión de historias clínicas observó que los pacientes con TDDEA tenían una media de 4 accesos de cólera por semana (Tufan et al, 2016). En los períodos entre estos episodios, el niño debe presentar irritabilidad crónica—rabietas explosivas, enfado, y susceptibilidad (Stringaris, 2011). En la Tabla E.3.1 se resumen los criterios diagnósticos para el TDDEA, incluido en la sección de trastornos depresivos en el DSM-5.

A diferencia de los niños y adolescentes con trastorno bipolar—que presentan episodios distintos de ánimo, depresivo y manía o hipomanía—los pacientes con TDDEA no muestran episodios bien definidos. De acuerdo al DSM-5, un *episodio* se caracteriza por un *período bien definido* de cambio del estado de ánimo, que se diferencia del estado de ánimo usual de la persona, y que tiene una duración de una semana para la manía, o de cuatro días para la hipomanía. Estos episodios específicos se intercalan con períodos de eutimia o períodos en los que los síntomas son insuficientes para encajar completamente con el diagnóstico. Por el contrario, el TDDEA requiere un cambio persistente del estado del ánimo normal. Según el DSM-5, no es posible realizar un diagnóstico de TDDEA antes de los 6, ó después de los 10 años de edad. Antes de los 6 años, las rabietas y arrebatos de cólera son normales ([Wakschlag et al, 2012](#)), y los límites que definen si un arrebato debería generar preocupación clínica aún son inciertos. Los criterios del DSM-5 indican

También recibe apoyo a la investigación por parte del Ministerio Federal Alemán para la Economía y Tecnología, la Unión Europea, la Sociedad Alemana de Pediatría Social y Medicina Adolescente, la Fundación Paul y Ursula Klein, la Fundación Dr. August Scheidel, el Fondo de Investigación del Teletthon Perth Children's Hospital (TPCHRF), y la IZKF de RWTH Aachen University, apoyo a viajes de la Fundación GlaxoSmithKline. El autor recibe de Shire Pharmaceuticals un fondo educacional no restrictivo, apoyo a viajes y es orador honorario de la empresa; también recibe honorarios editoriales de Co-Action Publishing (Suecia); y apoyo de la Fundación Raine para la Investigación en Medicina (Raine Visiting Professorship).

Caroline Sarah Biskup
Clínica de Psiquiatría,
Psicosomática y Psicoterapia
del Niño y el Adolescente,
RWTH Aachen University
Hospital, Aquisgrán, Alemania
Conflictos de interés: no se
declaran

Martin Holtmann
LWL-Hospital Universitario
de Psiquiatría Infantil y
Adolescente, Universidad
de Ruhr Bochum, Hamm,
Alemania
Conflictos de interés: el autor
es asesor y consultor para Lilly,
Shire y Medice; y ha recibido
apoyo para la asistencia a
conferencias y honorarios por
presentaciones en público de
parte de Bristol-Myers Squibb,
Lilly, Medice, Neuroconn, y
Shire.

Kevin Runions
Centro Disciplinario de
Psiquiatría, Psicosomática
y Psicoterapia Infantil y
Adolescente; Facultad de
Psiquiatría y Neurociencias
Clínicas, y Facultad de
Pediatría y Salud Infantil,
Universidad de Western
Australia, Perth, Australia;
Teletthon Kids Institute, Perth,
Australia
Conflictos de interés: no se
declaran

Tabla E.3.1 Criterios diagnósticos del DSM-5 para el trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo

Accesos de cólera graves y recurrentes en respuesta a estresores comunes, que son:

- En promedio, tres o más veces a la semana
- Los accesos de cólera no concuerdan con el nivel de desarrollo
- El estado de ánimo entre los accesos de cólera es persistentemente irritable o irascible la mayor parte del día y casi todos los días.

Los síntomas se inician antes de los 10 años de edad

Los síntomas han estado presentes durante 12 o más meses.

Los síntomas no han estado ausentes por tres o más meses consecutivos.

El niño debe tener entre 6 y 18 años de edad

Los síntomas deben estar presentes en al menos dos de tres contextos (en casa, en la escuela, con los compañeros o pares) y son graves en al menos uno de ellos

Los síntomas no son causados por otra afección médica, no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia, no se cumplen los criterios para un episodio maniaco/hipomaniaco por más de un día, y las conductas no ocurren exclusivamente durante un episodio de depresión mayor

que este diagnóstico no puede coexistir con un trastorno negativista desafiante, un trastorno bipolar, o un trastorno explosivo intermitente.

Aún cuando este diagnóstico en principio parece válido, se debate su utilidad y validez clínica. Esta categoría diagnóstica se introdujo para remediar la controversia y el posible mal uso del diagnóstico de trastorno bipolar en niños, especialmente en Estados Unidos, y para establecer el concepto de desregulación grave del ánimo (McGough, 2014). Sin embargo, este concepto ha sido criticado por carecer de fiabilidad diagnóstica y de evidencia científica—mucho de lo que se sabe del TDDEA deriva de estudios que investigan la desregulación grave del ánimo. Algunos sostienen que el TDDEA no debería incorporarse a la CIE-11, y proponen que en su lugar se añada un criterio en el TND que permita especificar si la irritabilidad es crónica (Lochman et al, 2015).

Algunos investigadores utilizaron el Inventario de Conducta Infantil (CBCL) (Achenbach, 1991) para identificar un fenotipo del trastorno, y observaron una superposición de las conductas observadas en el TDDEA y en la desregulación grave del ánimo (p.ej., Diler et al, 2009; Holtmann et al, 2008; Volk & Todd, 2007). Este perfil de “desregulación” derivado del CBCL engloba un fenotipo mixto de desregulación conductual y afectiva importante, que incluye irritabilidad, agresividad, “tormentas emocionales”, hiperactivación, e inestabilidad anímica. Este perfil se caracteriza por puntuaciones extremas simultáneas en las subescalas “ansiedad/depresión”, “problemas de atención”, y “conducta agresiva” del CBCL. La gran mayoría de lo que actualmente se sabe del TDDEA se basa en inferencias de la investigación en este concepto.

La irritabilidad grave es uno de los motivos de consulta más frecuentes en los servicios de salud mental

EPIDEMIOLOGÍA

Gran parte de lo que se sabe acerca del TDDEA se ha inferido de la investigación en la desregulación grave del ánimo, aunque el límite superior de edad de inicio difiere entre el TDDEA (10 años) y la desregulación grave del ánimo (12 años). Un estudio longitudinal respecto a la desregulación grave del ánimo mostró que un 97% de los niños y adolescentes que cumplían criterios para este cuadro clínico también cumplían criterios para el TDDEA; el resto no cumplía con los criterios solamente porque su edad de inicio era de 10 u 11 años (Deveney et al, 2015). Por otra parte, el diagnóstico de desregulación grave del ánimo requiere la presencia de hiperactivación, mientras que el TDDEA no, con la salvedad de que los profesionales pueden asignar un diagnóstico simultáneo de TDAH si se justifica.

Un estudio realizado en Estados Unidos observó una prevalencia, en un periodo de 3 meses, de TDDEA de 8.2% en niños de 6 años de edad, sin diferencias por género o etnia (Dougherty et al, 2014). Otro estudio, realizado por Copeland y colaboradores (2013) indica la prevalencia de los síntomas del TDDEA en una muestra epidemiológica grande, incluyendo cohortes de niños en edad preescolar y escolar. Entre los niños en edad escolar, casi la mitad habían presentado arrebatos de cólera graves durante los 3 meses anteriores a la evaluación. Al considerar el criterio de frecuencia, la prevalencia se reducía a un 6-7%; y al considerar el criterio de duración, bajaba drásticamente a un 1.5-2.8%. Cuando se consideraban todos los criterios diagnósticos del TDDEA, la prevalencia era 1%.

La investigación realizada utilizando el “perfil de desregulación” obtenido del CBCL ha tenido como resultado estimaciones comparables de prevalencia: un 1-2% en muestras epidemiológicas (Volk & Todd, 2007; Holtmann et al, 2007; Hudziak et al, 2005), un 6-7% en muestras clínicas de niños, y un 13-20% en niños con TDAH (Holtmann et al, 2008).

EVOLUCIÓN Y RESULTADOS

Pocos estudios han evaluado la estabilidad del TDDEA en el tiempo. Su estabilidad podría ser más alta en la infancia que en la adolescencia: más de un 80% de los niños que cumplen los criterios para el TDDEA a los 9 años de edad también cumplen los criterios a los 6 años (Dougherty et al, 2016). Por el contrario, un estudio realizado en 200 adolescentes diagnosticados con una desregulación grave del ánimo observó que menos de la mitad cumplían los criterios en el seguimiento (Deveney et al, 2015).

Los niños diagnosticados con un TDDEA a los 6 años tienen un mayor riesgo de presentar un trastorno depresivo a los 9 años, y un mayor riesgo de presentar síntomas de conducta disruptiva (Dougherty et al, 2016). La presencia de un TDDEA en la infancia también predice problemas posteriores en la relación con pares, un aumento de la exclusión por parte de los pares, victimización del niño (p.e., ser víctima de acoso escolar), y una mayor utilización de la agresividad en las relaciones (Dougherty et al, 2016). En la infancia tardía, el diagnóstico de TDDEA en niños de 10 a 16 años predice una variedad de problemas posteriores en el adulto joven (Copeland et al, 2014). Si se los comparaba con la población normal y un grupo que presentaba trastornos psiquiátricos distintos, los individuos

que cumplieran los criterios para un TDDEA tenían mayor riesgo de presentar enfermedades graves, enfermedades de transmisión sexual, trastornos psiquiátricos no relacionados con el abuso de sustancias, consumo de nicotina, contacto con la policía, pobreza, no obtener el graduado escolar, y no acceder a estudios superiores.

Aunque el diagnóstico del TDDEA surgió desde investigaciones realizadas en el trastorno bipolar (ver más abajo Evaluación y Diagnóstico Diferencial), los pacientes con TDDEA ó desregulación grave del ánimo no tienen un riesgo mayor de sufrir posteriormente un trastorno bipolar (Brotman et al, 2006; Stringaris et al, 2009), pero sí tienen mayor probabilidad de presentar un trastorno depresivo (Krieger et al, 2013)—por ello el TDDEA se encuentra dentro de la clasificación de los trastornos depresivos en el DSM-5. Esto a su vez queda respaldado por algunos estudios que demuestran que los niños que presentan accesos de cólera importantes rara vez tienen síntomas compatibles con un trastorno bipolar (Roy et al, 2013, Mikita & Stringaris, 2013). Del mismo modo, la desregulación grave del ánimo se asocia a síntomas depresivos y de ansiedad en la vida adulta (Brotman et al, 2006; Stringaris et al, 2009). El trastorno bipolar se encuentra menos frecuentemente en las familias de los niños con una desregulación grave del ánimo, que en las familias de los niños con trastorno bipolar, tanto en la población normal como en la población clínica (Brotman et al, 2007; Leibenluft, 2011). Un estudio de seguimiento a 2 años de jóvenes con una desregulación grave del ánimo mostró que estos tenían tasas más bajas de episodios maníacos, hipomaníacos o mixtos, que los pacientes con un trastorno bipolar (Stringaris et al, 2010).

El seguimiento a largo plazo de los niños incluidos en el “perfil de desregulación” obtenido del CBCL, sugiere que los adultos jóvenes que tenían un “perfil de desregulación” en la infancia tienen un mayor riesgo de abuso de sustancias, trastornos del ánimo y la conducta, ideación suicida e intentos de suicidio, pero no de un trastorno bipolar. Además, mostraron un impacto negativo en su funcionamiento general (Althoff et al, 2010; Holtmann et al, 2011a). El “perfil de desregulación” obtenido del CBCL puede ser una herramienta valiosa para identificar a pacientes con problemas graves del estado de ánimo. Las puntuaciones altas pueden denotar peores resultados, como por ejemplo abuso de sustancias, suicidio y un impacto negativo en el funcionamiento del individuo (Holtmann et al, 2011; Jucksch et al, 2011).

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como se menciona en la introducción, los síntomas principales del TDDEA – irritabilidad y accesos de cólera – frecuentemente están presentes en los individuos con un trastorno bipolar, TDAH, y TND, entre otros. Además, el TDDEA suele solaparse con otros trastornos. Por ejemplo, Copeland y colaboradores (2013) observaron una superposición de un 63% a un 92% con otros trastornos; [Fristad y colaboradores \(2016\)](#) destacaron el alto solapamiento de las variables demográficas y clínicas basales con el trastorno bipolar no especificado. Por tanto, la evaluación y el diagnóstico diferencial en niños con TDDEA es difícil.

En una revisión de historias clínicas, se observó que la edad de inicio promedio era de 4.9 años (Tufan et al, 2016). Este estudio también proporciona mayor conocimiento sobre los desafíos en el diagnóstico: no se alcanzaba un consenso respecto al diagnóstico en más del 20% de los pacientes. Lo que más

¿Quiénes son los niños con desregulación grave del ánimo?

“Estos niños explosivos no son algo nuevo. Un examen más profundo de los diagnósticos tradicionales que aplican a este grupo de niños y adolescentes nos facilita una mayor comprensión. Aún cuando no hay diferencias significativas en las tasas del TDAH entre los niños con un fenotipo estricto del trastorno bipolar y aquellos con una desregulación grave del ánimo (60.6% y 86.7%, respectivamente), más del doble de los niños con desregulación grave del ánimo tienen un trastorno negativista desafiante (39.4% versus 83.3%) [...] Si consideramos a los niños con desregulación grave del ánimo como niños con un TDAH combinado prominente y un trastorno negativista desafiante, encontraremos que ya tenemos un conocimiento considerable acerca de ellos. Por ejemplo, los estudios de seguimiento no informan de tasas desproporcionadas del fenotipo estricto del trastorno bipolar en niños con TDAH y TND. Sin embargo, el trastorno de conducta (TC) y la posterior conducta antisocial, criminalidad y abuso de sustancias son el desafortunado legado del TDAH combinado y el TND” (Carlson, 2007).

frecuentemente dificultaba el consenso era determinar si los síntomas ocurrían en más de un contexto, y si se presentaba estado de ánimo negativo o ira entre los episodios de rabietas intensas. Otras fuentes de desacuerdo eran la frecuencia de las rabietas, la gravedad de las rabietas, y la duración de los síntomas. Holtmann y colaboradores (2011b) plantearon que un subconjunto de 5 elementos del Cuestionario de Capacidades y Dificultades (SDQ, por sus siglas en inglés) podría ser una herramienta de cribado válida.

TDDEA y Trastorno Bipolar

El diagnóstico de un trastorno bipolar en niños y adolescentes con irritabilidad crónica pero sin episodios claros de manía ha sido controvertido. El debate no es meramente académico: el hecho de ampliar el concepto diagnóstico produjo cambios dramáticos en la práctica clínica. Por ejemplo, entre los años 1993 y 2003 el número de adultos diagnosticados con un trastorno bipolar se duplicó, pero en el caso de las personas menores de 20 años, este número aumentó *40 veces* (Blader & Carlson, 2007; Moreno et al, 2007); este cambio fue acompañado de un gran incremento en la prescripción de fármacos antipsicóticos en la población joven (Olfson et al, 2006). Los datos sugieren esto se debió a la ampliación del concepto de bipolaridad en los Estados Unidos: por ejemplo, James et al (2014) observó que las altas hospitalarias por trastorno bipolar en los Estados Unidos eran 70 veces más frecuentes que en el Reino Unido, lo que indicaría diferentes prácticas de diagnóstico.

Según las recomendaciones del Instituto Nacional para la Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido, sólo se debe realizar un diagnóstico de trastorno bipolar en niños si el paciente tiene una historia de *episodios* maníacos o hipomaníacos de acuerdo con los criterios diagnósticos relevantes, incluyendo la duración y frecuencia de tales episodios (Baroni et al, 2009). Es decir, el trastorno bipolar no debe ser diagnosticado en ausencia de episodios caracterizados por un cambio notorio del estado de ánimo, cambios en la conducta y en la cognición. La opinión tradicional y la de DSM-5 es que el trastorno bipolar puede verse en niños prepuberales, pero es raro, haciéndose cada vez más prevalente durante la adolescencia, con una sintomatología que en general es la misma en jóvenes y adultos.

TDDEA y Trastornos de la Conducta

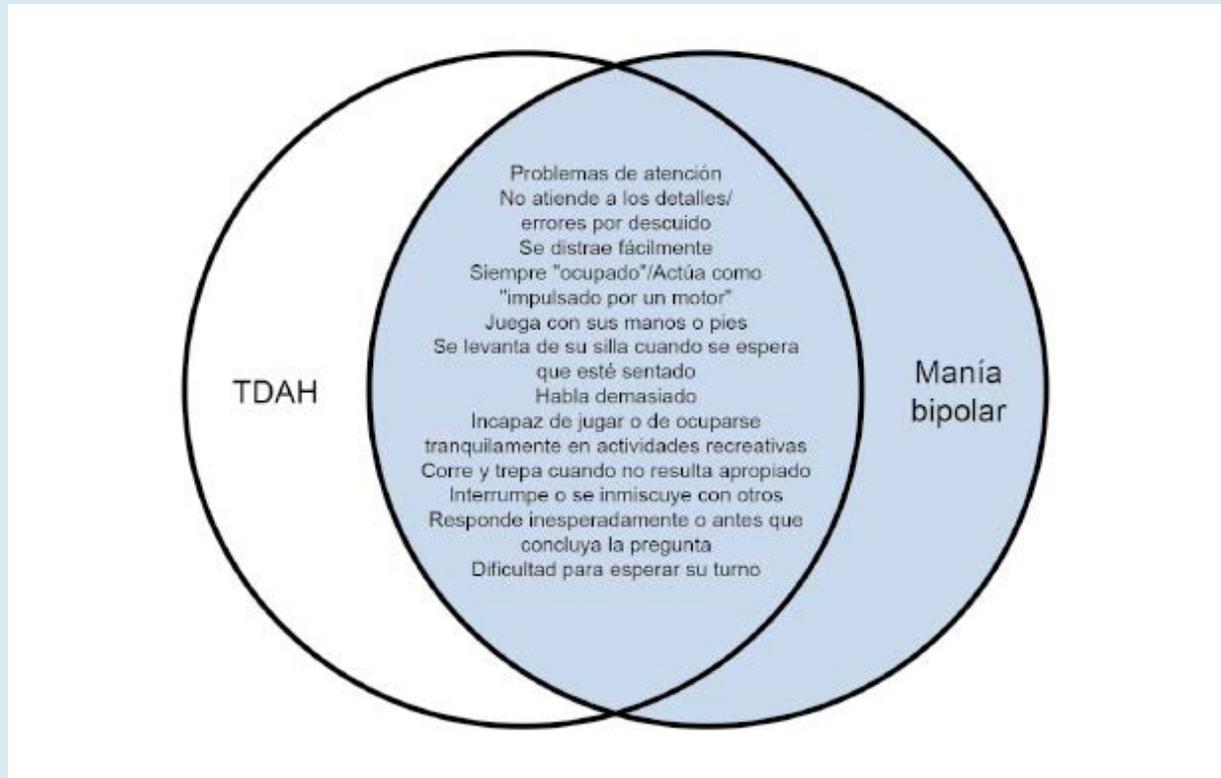
Algunos investigadores y profesionales argumentan que la presencia de irritabilidad y de arrebatos de cólera hace difícil separar el TDDEA, el TND y los trastornos de conducta (Axelson, 2013). Los defensores de este parecer plantean que a menudo el trastorno bipolar es erróneamente diagnosticado como un TDAH, o concomitante a un TDAH (Biederman et al, 1998). El TDAH tiene una superposición importante de síntomas con el trastorno bipolar en niños y adolescentes, como puede verse en la Figura E.3.1 (Zepf, 2009), si bien en el trastorno bipolar la irritabilidad es episódica, y en el TDDEA es crónica.

Lochman y colaboradores (2015) postulan que la CIE-11 no debería incorporar la categoría del TDDEA, y proponen en cambio que se haga un diagnóstico de TND agregando un criterio que especifique si existe irritabilidad o ira crónica. Este argumento es reforzado por los resultados de algunas

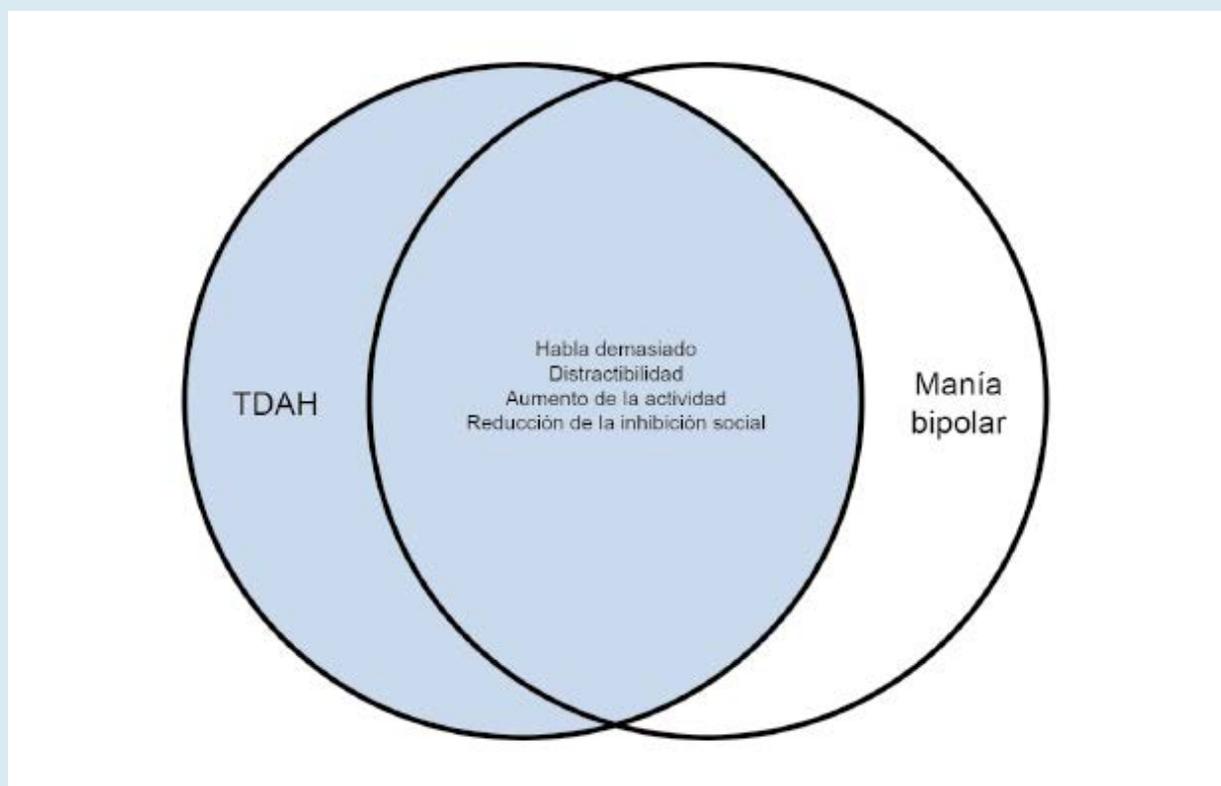


Haga clic en la imagen para acceder a un video de una entrevista breve realizada a Ellen Leibenluft, médico especialista en el trastorno bipolar, donde describe la relación entre la irritabilidad crónica y los problemas crónicos de desregulación del ánimo, y cómo estos problemas se diferencian del trastorno bipolar en niños

Figura E.3.1: Superposición diagnóstica en los episodios maníacos y el TDAH
Síntomas del TDAH descritos en el DSM-5 que también pueden ser observados en el episodio maníaco



Síntomas del episodio maníaco descritos en el DSM-5 que también pueden ser observados en el TDAH



Zepf, 2009, adaptado con autorización de Wingo & Ghaemi, ©2007, Physicians Postgraduate Press; y Kent & Craddock, Journal of Affective Disorders, 73:211-221, ©2003, con autorización de Elsevier.

investigaciones que observaron que un 92% de los niños entre 6 y 12 años de una muestra de población general que cumplían los criterios para un TDDEA, también cumplían los criterios para un TND, y un 66% de los niños que presentaban un TND también presentaban síntomas del TDDEA (Mayes et al, 2016). Deveney y colaboradores (2015) observaron que, en una muestra de adolescentes, más de un 80% de aquellos que cumplían los criterios para una desregulación grave del ánimo, también cumplían los criterios para un TND o un TDAH. Sin embargo, otros estudios han encontrado una superposición más modesta entre el TDDEA y el TND (55%) y de que el TDDEA predice un impacto negativo que va más allá del debido únicamente al TND (Dougherty et al, 2014).

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La literatura respecto a los predictores evolutivos del TDDEA es aún incipiente. Dougherty et al (2014) estudiaron los elementos que a la edad de 3 años permitían predecir la presencia de un TDDEA a los 6 años de edad. Ellos observaron que sólo la “surgenia” o extraversión temperamental (un concepto nuevo que refleja altos niveles de actividad, búsqueda de recompensa, baja timidez e impulsividad) y un trastorno por abuso de sustancias en los padres durante la vida predecían la aparición de un TDDEA a los 6 años de edad. En un estudio, los participantes con un fenotipo de “desregulación” obtenido del CBCL mostraban un aumento en la concentración de la proteína C-reactiva y de la albúmina, sugiriendo la posibilidad de una diátesis inflamatoria (Holtmann et al, 2013).

Hasta la fecha, se han realizado pocos estudios sobre los factores familiares, sociales o ecológicos que pudiesen contribuir al desarrollo de un TDDEA. En una revisión de historias clínicas realizada por Tufan y colaboradores (2016) observaron que más de un 75% de los pacientes con un TDDEA tenían antecedentes familiares de problemas de salud mental, incluyendo trastornos de depresión mayor, TDAH y trastornos de ansiedad (56%, 25% y 17% respectivamente). Aunque la depresión materna ha sido asociada a la irritabilidad en los niños con TND (Krieger et al, 2013), ningún estudio ha encontrado evidencia que sugiera que la depresión parental u otra psicopatología parental tiene un papel en el desarrollo del TDDEA (p.e., Axelson et al, 2012). Se ha observado que los padres de niños con TDDEA son más hostiles y críticos en su interacción con sus hijos, pero esto puede ser un reflejo de la interacción bidireccional padre-hijo (Dougherty et al, 2014). También se ha tenido en consideración el efecto que tiene una historia de abuso de sustancias de los padres en el desarrollo posterior de TDDEA en sus hijos. Con respecto al trastorno bipolar, los niños con TDDEA tienen menos probabilidad de tener un padre/madre con un trastorno bipolar, en comparación con niños diagnosticados con un trastorno bipolar no especificado (Fristad et al, 2016).

Está ampliamente aceptado que el trauma interpersonal y la exposición a eventos traumáticos generalmente están asociados a una desregulación afectiva (Dvir et al, 2014), pero hasta la fecha no existen estudios que hayan investigado el papel del trauma o eventos relacionados (como el abuso y la desatención) como factores de riesgo para el TDDEA. El maltrato infantil y el abuso físico son factores de riesgo conocidos para los tipos de sesgo de procesamiento afectivo observados en la desregulación grave del ánimo y en el TDDEA (ver la siguiente sección) (Leibenluft & Stoddard, 2013). Sin embargo, los estudios experimentales aún no

se han centrado en determinar si estos factores están particularmente implicados en el TDDEA. Evidentemente es necesario investigar el tema con mayor profundidad para tener una idea más clara de la etiología del TDDEA.

Neurociencia Social-Afectiva y Cognitiva

Hay un creciente cuerpo de investigación que examina el procesamiento de información social y emocional, la regulación emocional, y la neurobiología subyacente en la desregulación grave del ánimo, particularmente en comparación con otros diagnósticos, como el trastorno bipolar. Gran parte de esta investigación se ha centrado en la respuesta a estímulos con carga afectiva, especialmente con los rostros humanos. Tanto la desregulación grave del ánimo como el trastorno bipolar presentan un déficit social-cognitivo en el procesamiento de la información afectiva en los rostros humanos y, en comparación con los controles sanos, los pacientes con estos trastornos son menos precisos a la hora de identificar expresiones en los rostros y menos sensibles reconociendo las emociones faciales en particular. Hay evidencia de la existencia de un procesamiento sesgado hacia los rostros amenazantes (Hommer et al, 2014). Los estudios realizados con resonancia magnética funcional en pacientes con desregulación grave del estado de ánimo observaron una activación neural diferente de la corteza cingulada posterior, de la ínsula posterior y el lóbulo parietal inferior cuando se les presenta rostros amenazantes (Thomas et al, 2013). Las futuras investigaciones deberían estudiar si estos sesgos son específicos para el TDDEA y la desregulación grave del ánimo o si reflejan una psicopatología concomitante, como el TND.

En comparación con los individuos con trastorno bipolar, aquellos con TDDEA muestran una flexibilidad cognitiva menor cuando se les evalúa con una tarea de aprendizaje inverso (Adleman et al, 2012), y una mala inhibición motora (Deveney et al, 2012). Sin embargo, los pacientes con TDAH también comparten estas características, y esta superposición podría explicarlas (Uran & Kiliç, 2015).

En resumen, en este momento es posible concluir que los mecanismos cerebrales subyacentes a la sintomatología de desregulación son diferentes en los pacientes que presentan TDDEA, en los pacientes con trastorno bipolar, y en las personas sanas, lo que puede ser importante a la hora de desarrollar intervenciones farmacológicas.

TRATAMIENTO

Dado que el TDDEA fue incorporado recientemente en la taxonomía, sólo existen algunos estudios clínicos que podrían aportar conocimientos para utilizarlos en la práctica clínica. Por tanto, la mayoría de las recomendaciones respecto al manejo del trastorno son extrapolaciones de estudios de trastornos relacionados, como la desregulación grave del ánimo, el TND y el trastorno depresivo (Roy et al, 2014).

Terapia conductual

Scott y O'Connor (2012) investigaron los efectos de una intervención de entrenamiento para padres y terapia cognitivo conductual en niños de 4 a 6 años que presentaban un perfil de desregulación emocional (definida como los subtipos irritable y vengativo del TND), en comparación con niños con un TND que no

AMERICAN ACADEMY OF
CHILD & ADOLESCENT
PSYCHIATRY | Fam
WWW.AACAP.ORG



Facts for Families

Haga clic en la imagen para acceder a "Información para las Familias" acerca del TDDEA

M tenía 7.5 años de edad cuando sus padres comenzaron a preocuparse por sus frecuentes accesos de cólera, que parecían ocurrir sin ningún desencadenante identificable o frente a estímulos pequeños, como por ejemplo después de discutir con su hermana mayor acerca de que canal de televisión verían. Estas rabietas intensas habían aumentado en frecuencia e intensidad a lo largo del tiempo, con agresividad física y verbal hacia sus compañeros de clase y hacia diversos objetos. En los períodos entre estos arrebatos, M mostraba un estado de ánimo negativo. Una vez él mencionó a sus amigos y a sus padres que había estado pensando qué pasaría si ya no estuviese vivo. Sus pares se preguntaban por qué M estaba siempre tan irritable y fastidiado; y la menor provocación hacía que reaccionara de forma agresiva y desproporcionada para la situación. Los accesos de cólera mencionados sucedían en promedio 3 o 4 veces por semana; sin embargo al principio estos habían sido menos frecuentes. Los arranques de ira provocaban peleas en la escuela, por lo que los educadores decidieron contactar con los padres para hablar de los problemas de conducta de M. Antes de esto, M había sido visto en consulta en un centro de salud de la comunidad ya que los educadores habían planteado la posibilidad de que M tuviese un TDAH. Sin embargo, el proceso de evaluación fue lento ya que M se negaba a participar en las pruebas de evaluación y rara vez se presentaba a sus citas en el centro.

Se le realizó un diagnóstico de trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo. Se descartó la presencia de un trastorno de depresión mayor y de un trastorno de conducta por medio de una autoevaluación de M, y de los informes de los padres y los educadores. Se inició un tratamiento con risperidona basado en la experiencia clínica debido a la frecuencia de los accesos de cólera. Además, M recibió terapia conductual con un psicólogo local para identificar los potenciales desencadenantes y factores de estrés que provocaban los accesos de cólera y el ánimo negativo, y para desarrollar estrategias para afrontar las situaciones estresantes que podían afectar fácilmente el ánimo de M. Más adelante, M y sus padres tuvieron una serie de reuniones con los educadores y los trabajadores comunitarios de salud para planificar estrategias y para prevenir y manejar constructivamente sus accesos de cólera (como por ejemplo el uso del tiempo fuera, comprender y evitar los desencadenantes de agresividad, y estrategias de manejo y afrontamiento de las situaciones estresantes). La frecuencia e intensidad de las rabietas de M disminuyeron gradualmente, y se volvió más cooperativo y deseoso de participar en nuevos tratamientos y evaluaciones, lo que dio como resultado un diagnóstico de un TDAH. Posteriormente se inició el tratamiento con metilfenidato, lo que condujo a una mejora en su rendimiento académico y, después de un corto período de tiempo, a una mejora adicional en sus accesos de cólera. Actualmente M solamente está siendo tratado únicamente con metilfenidato; la risperidona se suspendió a los seis meses de tratamiento. Es necesario continuar con el tratamiento de los síntomas del TDAH, pero sus problemas de desregulación del ánimo han mejorado significativamente.

mostraban este perfil. Aunque los niños eran demasiado jóvenes para cumplir los criterios de la desregulación grave del ánimo o del TDDEA, el estudio demostró que los niños que presentaban desregulación emocional eran más sensibles a los cambios en la parentalidad generados por el entrenamiento, y el tratamiento tuvo mayor efecto en ellos que en los niños que no presentaban desregulación.

Tratamiento farmacológico

Dada la alta comorbilidad entre el TDDEA y el TDAH, se ha estudiado la utilización de estimulantes como un posible tratamiento (Posner et al, 2014). También pueden ser útiles los medicamentos que mejoran la irritabilidad y el ánimo depresivo—al margen de su uso tradicional. Así mismo, se han utilizado antipsicóticos de segunda generación, como la risperidona. Un estudio doble ciego randomizado y controlado observó que el tratamiento con litio no reducía los síntomas en pacientes hospitalizados con desregulación grave del ánimo (Dickstein et al, 2009). En un estudio abierto (no ciego), Krieger y colaboradores (2011) encontraron que la risperidona disminuía significativamente la irritabilidad. Carlson y colaboradores (2010) obtuvieron resultados similares. Esto es consistente

con el hallazgo ampliamente reconocido de que la risperidona puede reducir el comportamiento agresivo y la irritabilidad en niños y adolescentes. Sin embargo, estos resultados iniciales deben considerarse con mucha cautela, teniendo en cuenta los efectos adversos potencialmente peligrosos de los fármacos antipsicóticos en los niños y adolescentes, y el hecho que no fueron pensados para los pacientes con TDDEA. En algunos estudios preliminares se ha observado que los adolescentes con un TND/trastorno de conducta y síntomas que sugieren un TDDEA muestran una disminución de sus síntomas cuando son tratados con divalproato de sodio (Donovan et al, 2000), un fármaco frecuentemente utilizado en el trastorno bipolar. Antes de prescribir estos medicamentos, es fundamental considerarlo con los pacientes y sus padres, así como también monitorizar la aparición de efectos secundarios.

Otras intervenciones

Los enfoques educacionales son de suma importancia. Los profesionales de salud, los educadores y los padres necesitan trabajar en equipo para abordar y satisfacer las necesidades especiales de estos pacientes (p.ej., consistencia, apoyo en el aula, dar más tiempo para realizar las tareas escolares, etc.). Los educadores también deben estar al tanto de los efectos adversos de los medicamentos si se prescribe alguno. Los pacientes y sus familias deben recibir psicoeducación respecto al trastorno, a su sintomatología concomitante y al impacto negativo asociado, así como también respecto a las estrategias de manejo. Por último, los cambios en el estilo de vida pueden ser abordados en conjunto, con la ayuda de todo el equipo de salud que participa en el tratamiento. Estos cambios pueden incluir aprender estrategias para lidiar con las crisis, e identificar posibles factores de estrés y desencadenantes. Es necesario poner en marcha un plan para manejar las situaciones de emergencia (p.ej., conducta suicida, pérdida de control extrema). Así mismo, es necesario considerar la participación de la familia en programas de parentalidad y terapia familiar, ya que muchos de estos niños provienen de familias problemáticas con pocas habilidades parentales y de comunicación; también muchas veces los mismos padres tienen algún trastorno psiquiátrico. En este último caso, debe considerarse la derivación de ellos a un servicio de salud mental o al profesional adecuado. Por supuesto que todo lo planteado anteriormente sería la situación ideal, aunque en muchos países todos estos recursos no están disponibles; ante esto los profesionales deberán basar su trabajo en la psicoeducación y el trabajo con los educadores, la familia extensa y otros tipos de apoyo.

Resumen

Dada la falta de evidencia científica, el tratamiento del TDDEA actualmente está determinado por la experiencia clínica, o basado en la evidencia limitada de tratamientos para conductas específicas como la agresividad persistente o los accesos de cólera. El manejo de estos casos debe ser cuidadoso, para evitar hacer más mal que bien (Roy et al, 2014, Tourian et al, 2015). En resumen, esto implica:

- Una evaluación cuidadosa de los síntomas y los factores potencialmente causales, como el maltrato y la negligencia infantil
- Abordar los factores que pueden estar causando o manteniendo los síntomas. Esto puede incluir el uso de TCC, o mejorar las habilidades

Mensajes clave para los profesionales

- El TDDEA es un diagnóstico útil para niños con irritabilidad grave y no episódica. La evidencia actual sugiere que esta irritabilidad puede estar relacionada con la dimensión depresiva.
- Las personas jóvenes con irritabilidad grave y no episódica se diferencian de aquellas con un trastorno bipolar en el curso longitudinal de los síntomas, los antecedentes familiares y el desempeño en algunas tareas neuropsicológicas, aunque no en todas.
- El diagnóstico de un trastorno bipolar en niños debe ser reservado sólo para los casos en que hay presencia de un episodio característico de manía. Durante dicho episodio, el estado de ánimo del niño debe ser completamente diferente a su comportamiento habitual
- Existe limitada evidencia científica que oriente las decisiones en el tratamiento de estos pacientes.

parentales por medio de un programa de parentalidad, psicoeducación, proporcionar apoyo a la familia, derivar al niño a un programa de acogida si se encuentra en riesgo o en peligro

- Terapia familiar cuando las interacciones familiares son seriamente disfuncionales
- Capacitación y apoyo a los educadores
- Si los síntomas del TDAH son significativos, se puede probar un tratamiento específico para el TDAH
- Si no hay respuesta a otras intervenciones, se pueden utilizar fármacos antipsicóticos y valproato de sodio
- En los niños con TDAH, el metilfenidato puede ayudar a disminuir los accesos de cólera y la agresividad. También pueden ser útiles la risperidona y el vaproato, con las precauciones adecuadas
- A pesar de que se considera que el TDDEA se relaciona con el trastorno de depresión mayor, no existe evidencia sobre el uso de antidepresivos en el tratamiento
- Un tema importante aún sin resolver es durante cuánto tiempo se deben prescribir los medicamentos, especialmente porque alguno de estos fármacos tiene efectos secundarios significativos
- En la mayoría de los casos, los fármacos deberían combinarse con una TCC e intervenciones para los padres, para optimizar los resultados.

CONCLUSIONES

Independientemente de si el diagnóstico de TDDEA, como está definido actualmente, se mantiene o no con el paso del tiempo, los niños y adolescentes que sufren de irritabilidad crónica tienen grandes y serias dificultades y un gran impacto negativo, y son hospitalizados con frecuencia. Los profesionales experimentados son conscientes de que muchos de estos niños provienen de familias problemáticas, en las que el abuso, la negligencia y la separación de las figuras de apego es la norma; muchas veces ignoradas en los estudios de clasificación y de investigación. Esto añade otro nivel de complejidad, en particular porque se vuelve muy difícil establecer qué conductas son debidas a un trastorno “biológico” y cuáles se dan en respuesta a la disfunción familiar, o a la interacción de ambos.

- ¿Tienen alguna pregunta?
- ¿Comentarios?

Haga clic aquí para acceder a la página de Facebook del Manual para compartir su visión acerca del capítulo con otros lectores, hacer preguntas a los autores o al editor, y hacer comentarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Achenbach TM (1991) *Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile*. Burlington, VT: University of Vermont, Department of Psychiatry.
- Adeleman NE, Fromm SJ, Razdan V et al. (2012) Cross-sectional and longitudinal abnormalities in brain structure in children with severe mood dysregulation or bipolar disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and allied Disciplines* 53:1149-1156
- Althoff RR, Verhulst FC, Rettew DC et al (2010). Adult outcomes of childhood dysregulation: a 14-year follow-up study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 49: 1105-1116
- Axelson D (2013) Taking disruptive mood dysregulation disorder out for a test drive. *The American Journal of Psychiatry* 170:136-139
- Axelson D, Findling RL, Fristad MA et al (2012). Examining the proposed disruptive mood dysregulation disorder diagnosis in children in the Longitudinal Assessment of Manic Symptoms study. *Journal of Clinical Psychiatry* 73:1343-1350.
- Baroni A, Lunsford JR, Luckenbaugh DA et al (2009). Practitioner review: the assessment of bipolar disorder in children and adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 50:203-215
- Bertocci MA, Bebko G, Olino T et al (2014). Behavioral and emotional dysregulation trajectories marked by prefrontal-amygdala function in symptomatic youth. *Psychological Medicine* 44: 2603-2615.
- Biederman J, Klein RG, Pine DS et al (1998) Resolved: mania is mistaken for ADHD in prepubertal children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 37:1091-1096
- Blader JC, Carlson GA (2007). Increased rates of bipolar disorder diagnoses among U.S. child, adolescent and adult inpatients, 1996-2004. *Biological Psychiatry* 62:107-114
- Brotman MA, Kassem L, Reising MM et al (2007). Parental diagnoses in youth with narrow phenotype bipolar disorder or severe mood dysregulation. *American Journal of Psychiatry* 164:1238-1241
- Brotman MA, Rich BA, Guyer AE et al (2010). Amygdala activation during emotion processing of neutral faces in children with severe mood dysregulation versus ADHD or bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 167:61-69
- Brotman MA, Schmajuk M, Rich BA et al (2006). Prevalence, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children. *Biological Psychiatry* 60: 991-997
- Carlson GA, Potegal M, Margulies D et al (2010). Liquid risperidone in the treatment of rages in psychiatrically hospitalized children with possible bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 12:205-212
- Carlson GA (2007). Who are the children with severe mood dysregulation, a.k.a. "Rages"? *American Journal of Psychiatry* 164:1140-1142
- Copeland WE, Angold A, Costello EJ et al (2013). Prevalence, comorbidity, and correlates of DSM-5 proposed disruptive mood dysregulation disorder. *The American Journal of Psychiatry* 170:173-179
- Copeland WE, Shanahan L, Egger H, et al (2014). Adult diagnostic and functional outcomes of DSM-5 disruptive mood dysregulation disorder. *American Journal of Psychiatry* 171: 668-674
- Deveney CM, Connolly ME, Jenkins SE et al (2012). Neural recruitment during failed motor inhibition differentiates youths with bipolar disorder and severe mood dysregulation. *Biological Psychology* 89:148-155.
- Deveney CM, Hommer RE, Reeves E, et al. (2015). A prospective study of severe irritability in youths: 2- and 4-year follow-up. *Depression & Anxiety* 32:364-372
- Dickstein DP, Towbin KE, Van Der Veen JW et al (2009). Randomized double-blind placebo-controlled trial of lithium in youths with severe mood dysregulation. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 19:61-73.
- Diler RS, Birmaher B, Axelson D et al (2009). The Child Behavior Checklist (CBCL) and the CBCL-bipolar phenotype are not useful in diagnosing pediatric bipolar disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 19:23-30
- Donovan SJ, Stewart JW, Nunes EV et al (2000). Divalproex treatment for youth with explosive temper and mood lability: a double-blind, placebo-controlled crossover design. *American Journal of Psychiatry* 157:818-820
- Dougherty LR, Smith VC, Bufferd SJ et al (2014). DSM-5 disruptive mood dysregulation disorder: correlates and predictors in young children. *Psychological Medicine* 44:2339-2350
- Dougherty LR, Smith VC, Bufferd SJ et al (2016). Disruptive mood dysregulation disorder at the age of 6 years and clinical and functional outcomes 3 years later. *Psychological Medicine* 46:1103-1114
- Dvir Y, Ford JD, Hill M, Frazier JA (2014). Childhood maltreatment, emotional dysregulation, and psychiatric comorbidities. *Harvard Review of Psychiatry* 22: 149-161
- Fristad MA, Wolfson H, Algorta GP et al (2016). Disruptive mood dysregulation disorder and bipolar disorder not otherwise specified: Fraternal or identical twins? *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology* 26:138-146.
- Holtmann M, Becker A, Banaschewski T et al (2011b). Psychometric validity of the Strengths and Difficulties Questionnaire-Dysregulation Profile. *Psychopathology* 44: 53-59
- Holtmann M, Bolte S, Goth K et al (2007). Prevalence of the

- Child Behavior Checklist-pediatric bipolar disorder phenotype in a German general population sample. *Bipolar Disorders* 9:895-900
- Holtmann M, Bölte S, Poustka F (2008). Rapid increase in rates of bipolar diagnosis in youth: "true" bipolarity or misdiagnosed severe disruptive behavior disorders? *Archives of General Psychiatry*, 65:477-477
- Holtmann M, Buchmann AF, Esser G et al (2011a). The Child Behavior Checklist-Dysregulation Profile predicts substance use, suicidality, and functional impairment: a longitudinal analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 52:139-147
- Holtmann M, Poustka L, Zepf FD et al (2013). Severe affective and behavioral dysregulation in youths is associated with a proinflammatory state. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 41:393-399
- Hommer RE, Meyer A, Stoddard J et al (2014). Attention bias to threat faces in severe mood dysregulation. *Depression and Anxiety* 31:559-565
- Hudziak JJ, Althoff RR, Derks EM et al (2005). Prevalence and genetic architecture of Child Behavior Checklist-juvenile bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 58:562-568
- Jucksch V, Salbach-Andrae H, Lenz K et al (2011). Severe affective and behavioural dysregulation is associated with significant psychosocial adversity and impairment. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 52:686-695
- James A, Hoang U, Seagroatt V et al (2014). A comparison of American and English hospital discharge rates for pediatric bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 53:614-624
- Krieger FV, Leibenluft E, Stringaris A et al (2013). Irritability in children and adolescents: past concepts, current debates, and future opportunities. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 35 (Sup 1):S32-39
- Krieger FV, Peula GF, Coelho R et al (2011). An open-label trial of risperidone in children and adolescents with severe mood dysregulation. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 21:237-243
- Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE et al (2003). Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *American Journal of Psychiatry*, 160:430-437
- Leibenluft E, Stoddard J (2013). The developmental psychopathology of irritability. *Development and Psychopathology* 25:1473-1487
- Lochman JE, Evans SC, Burke JD et al (2015). An empirically based alternative to DSM-5's disruptive mood dysregulation disorder for ICD-11. *World Psychiatry* 14:30-33
- McGough JJ (2014) Chronic non-episodic irritability in childhood: Current and future challenges. *American Journal of Psychiatry* 171:607-610
- Mayes SD, Waxmonsky JD, Calhoun SL et al (2016). Disruptive mood dysregulation disorder symptoms and association with oppositional defiant disorder and other disorders in a general population child sample. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 26:101-106.
- Mikita N, Stringaris A (2013). Mood dysregulation. *European Child and Adolescent Psychiatry* 22 (sup 1): S11-16
- Moreno G, Laje G, Blanco C et al (2007) National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth. *Archives of General Psychiatry* 64:1032-1039
- Olfson M, Blanco C, Liu L et al (2006). National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs. *Archives of General Psychiatry* 63:679-685
- Posner J, Kass E, Hulvershorn L (2014). Using stimulants to treat ADHD-related emotional lability. *Current Psychiatry Reports* 16:478
- Roy AK, Lopes V, Klein RG (2014). Disruptive mood dysregulation disorder: A new diagnostic approach for chronic irritability in youth. *American Journal of Psychiatry* 171:918-924
- Roy AK, Klein RG, Angelosante A et al (2013). Clinical features of young children referred for impairing temper outbursts. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 23:588-596
- Scott S, O'Connor TG (2012). An experimental test of differential susceptibility to parenting among emotionally-dysregulated children in a randomized controlled trial for oppositional behavior. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 53:1184-1193
- Stringaris A. (2011). Irritability in children and adolescents: A challenge for DSM-5. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 20: 61-66.
- Stringaris A, Baroni A, Haimm C et al (2010). Pediatric bipolar disorder versus severe mood dysregulation: risk for manic episodes on follow-up. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 49:397-405
- Stringaris A, Cohen P, Pine DS et al (2009). Adult outcomes of youth irritability: a 20-year prospective community-based study. *American Journal of Psychiatry* 166:1048-1054
- Stringaris A, Goodman R (2009). Mood lability and psychopathology in youth. *Psychological Medicine* 39:1237-1245
- Thomas LA, Brotman MA, Bones BL et al (2014). Neural circuitry of masked emotional face processing in youth with bipolar disorder, severe mood dysregulation, and healthy volunteers. *Developmental Cognitive Neuroscience* 8:110-120
- Thomas LA, Kim P, Bones BL et al (2013). Elevated amygdala responses to emotional faces in youths with chronic irritability or bipolar disorder. *Neuroimage: Clinical* 2:637-645
- Tourian L, LeBoeuf A, Breton JJ et al (2015). Treatment options for the cardinal symptoms of disruptive mood dysregulation disorder. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 24:41-54
- Tufan E, Topal Z, Demir N et al (2016). Sociodemographic and clinical features of disruptive mood dysregulation disorder: A chart review. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*, 26: 94-100
- Uran P, Kiliç BG (2015). Comparison of neuropsychological performance and behavioral patterns of children with attention deficit hyperactivity disorder and severe

- mood dysregulation. *European Child and Adolescent Psychiatry* 24:21-30
- Volk HE, Todd RD (2007). Does the Child Behavior Checklist juvenile bipolar disorder phenotype identify bipolar disorder? *Biological Psychiatry* 62:15-20
- Wakschlag LS, Choi SW, Carter AS, Hullsiek H et al (2012). Defining the developmental parameters of temper loss in early childhood: Implications for developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology & Psychiatry* 53:1009-1108
- Zepf FD (2009). Attention deficit-hyperactivity disorder and early-onset bipolar disorder: two facets of one entity? *Dialogues in Clinical Neuroscience* 11:63-72
-