

De Lucas Taracena MT,  
Rodríguez Ramos P

## Nuevos antipsicóticos en Psicosis y trastornos profundos del desarrollo

### INCONVENIENTES Y LIMITACIONES DE LOS ANTIPSICOTICOS CLASICOS (APC)

Desde el descubrimiento de la clorpromacina en los años cincuenta, el uso de los antipsicóticos está muy extendido. La experiencia clínica es amplia ya que se han usado en gran cantidad de pacientes durante periodos de tiempo, a veces, muy prolongados (años o décadas). Sin embargo, su uso en ciertos trastornos psiquiátricos es empírico sin que existan estudios rigurosos sobre su indicación (en monoterapia o politerapia), dosis, etc. Hay patologías, como el retraso mental, en las que se han usado sólo como tranquilizantes inespecíficos para controlar ciertas conductas del paciente definidas por el entorno como problemáticas (con un alto grado de subjetividad a este respecto). Tampoco se ha valorado, en la mayoría de casos, cuáles eran los síntomas diana, su gravedad basal y su evolución durante el tratamiento. También son escasos los estudios que incluyan valoraciones de efectos adversos usando instrumentos de medida y escalas homologadas.

Estas limitaciones se hacen más profundas en el campo de la psiquiatría infantil, puesto que sólo una minoría de los estudios con neurolépticos (NLP) están realizados en este grupo de población y, sobre todo, se hace más manifiesta en lo que respecta a la presencia de

los efectos adversos, que parece que podrían ser más frecuentes en estos pacientes.

Las reacciones adversas inmediatas a estas edades fueron descritas inicialmente por Shaw et al<sup>1</sup> como crisis convulsivas, espasmos musculares, nistagmus, vómitos y dificultades respiratorias.

Los efectos adversos a corto-medio plazo son: distonías agudas (menos frecuentes en niños prepúberes<sup>2</sup>), acatisia (en niños se han descrito con haloperidol<sup>3</sup> o tiotixeno<sup>4</sup>), sintomatología extrapiramidal (los estudio con haloperidol muestran que estos síntomas son raros en preescolares<sup>5,6</sup> pero en niños y adolescentes suele presentarse temblor y rigidez de miembros sin bradicinesia<sup>7</sup>), síndrome neuroléptico maligno (también descrito en niños y adolescentes con clorpromacina<sup>8</sup>), toxicidad conductual (empeoramiento de síntomas previos o aparición de nuevos síntomas como hipo o hiperactividad, irritabilidad, apatía, retraimiento social, tics<sup>9</sup>) y problemas cognitivos (atención, concentración, memoria), fundamentalmente por sedación. En su aparición influye el tipo de fármaco, la dosis y el trastorno psiquiátrico<sup>9</sup> y, para evitarlos, en general, son de elección los neurolépticos atípicos<sup>10</sup>.

Los efectos adversos a largo plazo son la discinesia tardía y el deterioro cognitivo. La discinesia tardía, también se produce en niños y adolescentes<sup>11</sup> y puede ser irreversible<sup>12</sup>. Tienen más riesgo los niños con retraso

mental y autismo, sobre todo con dosis altas y periodos de tiempo prolongados<sup>13</sup>; la frecuencia es 12%<sup>14</sup>. Se recomienda usar neurolépticos en indicaciones muy claras (los casos más graves), con dosis mínimas y manteniendo el tratamiento durante el tiempo mínimo. En niños no parece aconsejable el uso sistemático de anticolinérgicos<sup>15,16</sup>. Los efectos sobre desarrollo cognitivo son más frecuentes con neurolépticos sedantes y en sujetos con retraso mental ya que la dosis necesaria está por encima de la que conserva un buen rendimiento cognitivo, por lo que se asume como un riesgo menor al beneficio logrado por el neuroléptico<sup>17</sup>.

Otra de las limitaciones más claras es la falta de eficacia de los APC sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia o el aislamiento social del autismo y síndromes relacionados. Por ello se suele preferir el uso de los nuevos neurolépticos atípicos o antipsicóticos bimodales (APB).

### VENTAJAS Y PROPIEDADES DE LOS ANTIPSI-COTICOS BIMODALES (APB)

En general se ha solido equiparar los términos antipsicótico y neuroléptico, es decir, la eficacia sobre síntomas psicóticos y la capacidad de inducir catalepsia; hasta la aparición de una serie de fármacos, cuyo prototipo es la clozapina. Estas nuevas sustancias se han denominado antipsicóticos nuevos o atípicos sin que constituyan un grupo lo bastante homogéneo como para poderse acuñar un término genérico para ellos.

En la tabla 1 se exponen las principales diferencias entre los antipsicóticos clásicos o típicos (APC) y los nuevos, atípicos o bimodales (APB).

En principio ni los clásicos ni los nuevos son selecti-

Tabla 1. Características diferenciales de los antipsicóticos clásicos (APC) y bimodales (APB).

	APC	APB
Frecuencia de catalepsia y SEP	Alta	Baja
Afinidad D2 < D1	No	Sí (variable)
Up?regulation D2	Sí	No
Acción en D2 nigroestriados	Elevada	Escasa
Ocupación de 5HT2	Escasa	Elevada
Flujo sanguíneo (frontal, tálamo, cíngulo anterior)	Bajo	Alto

Modificada de Rodríguez-Ramos y Gutiérrez-Casares (1999)<sup>8</sup>. SEP: Síntomas Extrapiramidales

vos sobre un sistema de neurotransmisores concreto, sino que actúan sobre varios sistemas con diferente afinidad por uno u otro según el fármaco en cuestión. Sin embargo, los nuevos parecen compartir el hecho de que su eficacia clínica se atribuya a una afinidad mayor por los receptores 5HT2 y D2 postsinápticos que los APC. Por ello, se han denominado antagonistas de dopamina y serotonina o antipsicóticos bimodales. Además, estos fármacos también tienen afinidad por otros receptores serotoninérgicos diferentes de los 5HT2 y por receptores alfa-1, lo cual podría tener implicaciones terapéuticas.

También se ha considerado una ventaja de los APB el hecho de que aumenten el flujo sanguíneo cerebral en las áreas relacionadas con el aprendizaje como las regiones frontales, cingulares anteriores y talámicas, frente a los antipsicóticos clásicos que reducirían el flujo en dichas zonas<sup>19</sup>. Esto tiene implicaciones importantes en la población infanto-juvenil.

Otra característica de los APB es su supuesta selectividad topográfica<sup>20</sup>. Parece ser que son más afines por los receptores D2 del área A10 mesolímbica que por los D2 del área A9 nigroestriada (aunque varía según el fármaco). Esto, a su vez, se debería a que en el área A10 exista mayor concentración de unos subgrupos de receptores 5HT2 o D2 que sean por los que siente afinidad el fármaco. La importancia de este hecho radica en que el efecto antipsicótico parece depender de la acción sobre vía mesolímbica, mientras los efectos adversos extrapiramidales dependerían de la vía nigroestriada. Por tanto, esto supondría una menor incidencia de efectos adversos para la misma o mayor eficacia.

Además de la ventaja per se de evitar al paciente unos efectos adversos que son molestos e incapacitantes para la actividad escolar y familiar<sup>21</sup>, es lógico esperar un mejor cumplimiento, menor tasa de abandonos y recaídas y, en consecuencia, un mejor control de los síntomas.

Otro de los aspectos más debatidos en los últimos tiempos en relación a los APB es su efecto sobre las funciones cognitivas. En niños y adolescentes es un tema de importancia dado que el aprendizaje puede verse afectado por la enfermedad psiquiátrica y la reacción del entorno a esa patología, pero también puede sufrir si el antipsicótico prescrito produce sedación o problemas más selectivos de atención, concentración, memoria, motivación, etc. por afectar ciertos sistemas de neurotransmisores (Tabla 2). Para agravar más la cuestión, cuando se prescribe un anticolinérgico para los síntomas extrapiramidales (SEP), éste también puede empeorar el aprendizaje o la memoria por su acción sobre receptores muscarínicos.

12 **Tabla 2. Hipótesis de sistemas de neurotransmisores implicados en el aprendizaje**

Receptores bloqueados	Resultado cognitivo
Dopaminérgicos D2	Retraso motor
Histaminérgicos H1	Sedación
Muscarínicos M1	Disminución de aprendizaje y memoria
5HT2a (Frontales)	Mejoría cognitiva

Modificado de Rodríguez Ramos y Gutiérrez Casares (1999)<sup>18</sup>.

Las conclusiones preliminares derivadas de los estudios con adultos, de los APB más usados (risperidona y clozapina) muestran una aparente mejoría en el aprendizaje en lo que respecta a atención y velocidad motora. Con clozapina también mejora la fluidez verbal aunque empeora la memoria visual y algunas funciones ejecutivas<sup>22,23</sup>. La risperidona no mejora la memoria verbal comparada con haloperidol pero sí mejora el control de errores y la alerta, además de la atención y la actividad motora<sup>24,25</sup>.

Respecto a olanzapina, un estudio con olanzapina y risperidona, que subraya la mejora del aprendizaje con ellos, de modo independiente a la mejoría psicopatológica, señala mejoras con ambos fármacos en alerta, fluidez y memoria verbal, y con risperidona había además mejoras en funciones ejecutivas relacionadas con lo verbal y lo espacial<sup>26</sup>. En cambio, otro trabajo comparando risperidona y olanzapina con haloperidol mostraba resultados mejores para olanzapina sin diferencias entre risperidona y haloperidol<sup>27</sup>.

A pesar de estos resultados en adultos, no se han valorado en niños y adolescentes estos temas en los trabajos publicados de un modo pormenorizado, con tests neuropsicológicos apropiados, sino que se limitan a señalar impresiones favorables respecto a la función cognitiva o la ausencia de sedación.

En general para usar este tipo de fármacos en población infanto-juvenil, donde hay muy pocos estudios y la mayoría son abiertos (como veremos), hay que tomar ciertas precauciones, como realizar una analítica basal con hemograma y transaminasas, anotar la talla y el peso, frecuencia cardíaca y presión arterial y rendimiento mental y posteriormente valorar si estos parámetros se han modificado con el tratamiento. Probablemente sea también aconsejable realizar un EEG inicial con cualquiera de ellos. En el caso de clozapina está indicado además realizar hemogramas y en el caso de sertindol y ziprasidona ECG. Además en todos los casos conviene hacer

valoraciones periódicas de efectos adversos motores con la escala de movimientos anómalos (EMA).

Las dosis más frecuentes usadas en niños y adolescentes sin enfermedades físicas asociadas, figuran detalladas en la tabla 3.

**Tabla 3 Dosis de APB aconsejadas (en mg/día) en niños y adolescentes.**

Dosis	Inicial en niños	Inicial en adolesc.	Estable en niños	Estable en adolesc.
Clozapina		12,5-25		75-400
Risperidona	0,25	0,5-1	0,5-3	0,75-8
Olanzapina		2,5-5		10-20
Sertindol		2-4		4-12
Quetiapina				
Ziprasidona		5		10-40

En caso de precisarse el uso conjunto con ISRS hay que ajustar las dosis de ambos pues se metabolizan por el mismo citocromo (P450-2D6).

## ESTUDIOS DE LOS APB EN TPD Y ESQUIZOFRENIA JUVENIL

Seguidamente pasaremos a describir algunos de los trabajos publicados usando APB en esquizofrenia infanto-juvenil y trastornos generalizados del desarrollo. Los resultados se resumen en las tablas del Anexo I.

### Clozapina

Las primeras informaciones del uso de clozapina en niños y adolescentes con esquizofrenia no surgen hasta mediados de los años 80<sup>28</sup>. Pero su uso como una práctica más frecuente es mucho más reciente. Birmaher et al<sup>29</sup> describen a 3 adolescentes de 17-18 años, resistentes a otros neurolepticos que mejoran todos, con dosis de 300-400 mg/día durante 6-12 meses. Más tarde hay información de varios ensayos abiertos y casos aislados<sup>30-43</sup>. En conjunto se han publicado casi 200 casos, casi todos ellos adolescentes, tratados con dosis muy variables (75-800 mg/día) observándose respuestas positivas en un porcentaje variable de casos (65-80%). La mejoría parece correlacionarse con los niveles plasmáticos en plasma de la clozapina, a diferencia de otros fármacos como el haloperidol<sup>36</sup>. Es reseñable que la mejoría parece haber aparecido no sólo sobre sintomatología positiva sino también

sobre síntomas negativos frenando o evitando el deterioro (aspecto muy interesante en esta población). Es reseñable el estudio de Frazier et al<sup>14</sup> con RMN de ganglios basales, que no mostró diferencia de tamaño del núcleo caudado respecto al grupo control (con los APC aumentó de tamaño).

El estudio más amplio fue el de Blanz y Schmidt<sup>32</sup> que se hizo con 57 pacientes de 10-21 años (media 16,8 años), con esquizofrenia resistente la mayoría, tratados con 75-800 mg/día (media 285) durante 1-75 meses (media 311 días) encontrándose beneficio en la mayoría de pacientes, aunque fueron frecuentes las alteraciones en EEG. Precisamente los cambios en EEG que parecen ser más frecuentes que en adultos obligan a hacer un EEG antes del tratamiento y una vez lograda la dosis óptima, así como si se produjera un agravamiento en la conducta<sup>45</sup>. En algunos estudios se encontró asimismo como efecto adverso enuresis nocturna<sup>33,41</sup>. Otro efecto secundario relevante en niños y adolescentes es el aumento de peso<sup>33,34</sup>, porque parece ser que es mayor que en adultos. También surgieron efectos adversos que parecen dosis dependientes, como sialorrea, SEP, cansancio e hipotensión ortostática, tanto en el estudio de Blanz y Schmidt<sup>32</sup> como en los de Turetz et al<sup>42</sup> y Mozes et al<sup>35</sup>.

En cuanto a los efectos sobre serie blanca hematopoyética, sólo en un estudio se detectó neutropenia<sup>43</sup> que no obligó a suspender el tratamiento. Sin embargo, dado que la mayoría de los trabajos comprenden pocos casos, además de ser abiertos (con el consiguiente sesgo de información), la gravedad de la posible agranulocitosis nos exige hacer controles hematológicos sucesivos, lo cual puede ser molesto<sup>46</sup>.

El único ensayo controlado de clozapina y haloperidol<sup>47,48</sup>, llevado a cabo en el National Institute of Mental Health de Estados Unidos (NIMH) con 10 pacientes de  $14 \pm 2,3$  años, mostró que la clozapina a dosis de 25-525 mg/día (media de  $176 \pm 149$  mg/día) fue más eficaz que el haloperidol (a dosis de 7-27 mg/día, media  $16 \pm 8$  mg/día) tanto en síntomas como negativos como positivos a las 6 semanas de tratamiento y para mantener la mejoría a largo plazo. Sin embargo el 44% tuvo que abandonar el tratamiento debido a la aparición de crisis comiciales (n=3), neutropenia (n=2) o falta de respuesta al tratamiento (n=7)<sup>49</sup>, además de otros problemas menores como sialorrea, aumento de peso y mareo; en cambio, con haloperidol era más frecuente el insomnio.

En niños mayores y adolescentes se recomienda empezar con 12,5 mg/día (variando desde 6,25 a 25) y subir lentamente duplicando la dosis a los 2 días y luego

aumentar 25 mg a días alternos hasta llegar a la dosis eficaz que deberá repartirse en dos tomas diarias y podría ser 100-300 mg/día en niños prepúberes y 300-400 en adolescentes. Seguramente no se requerirá dosis superior a 300-450 mg/día y en cualquier caso no es aconsejable superar los 600 mg/día<sup>50</sup>.

En cuanto a su uso en sujetos autistas resistentes a haloperidol la clozapina parece haberse mostrado eficaz en el único estudio publicado hasta la fecha<sup>51</sup>. Se trataron 3 pacientes de 8?12 años que tenían hiperactividad, inquietud o agresividad importantes, y que no habían mejorado con APC. Se lograron mejorías del 19%, 35% y 39% respectivamente; dos de ellos siguieron mejorando durante 8 meses pero el tercero volvió al nivel inicial a los 5 meses a pesar de recibir dosis de hasta 450 mg/día. Apareció como efecto adverso sedación transitoria.

### Risperidona

Los resultados en estudios abiertos con menores esquizofrénicos señalan una eficacia del 75-95% sobre síntomas positivos y negativos con buena tolerancia y sin efectos adversos importantes. En especial se ha señalado<sup>52</sup> que es rara la incidencia de SEP usando dosis menores de 8 mg/día (como suele ser el caso en psiquiatría infanto-juvenil) y esto es relevante porque al evitar un efecto secundario molesto y discapacitante para la vida diaria, se mejora el cumplimiento del tratamiento. Además a estas dosis bajas es poco sedante, lo que permite un buen rendimiento escolar o laboral, pudiendo asociarse benzodiazepinas si el cuadro (conductual, ansioso...) no se controlara sólo con risperidona<sup>53</sup>.

A pesar de estas informaciones esperanzadoras, son escasos los trabajos publicados con risperidona en menores esquizofrénicos, y casi todos ellos son ensayos abiertos.

La primera referencia publicada fue la de Cozza y Edison<sup>54</sup> sobre 2 casos de adolescentes esquizofrénicos de 15 años (chico y chica) tratados con éxito con risperidona, que previamente no habían respondido a los neurolepticos habituales. El chico presentaba síntomas positivos y negativos de 3 años de evolución y la chica mostraba suspicacia, con aislamiento y escasas relaciones sociales desde año y medio antes del brote; en ambos se empezó el tratamiento con 1 mg/día y se fue aumentando hasta 6 mg/día, que debido a la presencia de SEP hubo que reducir hasta 2 mg/día, con lo que mejoraron tanto síntomas positivos y negativos a la semana de tratamiento.

Más tarde, se usó en el tratamiento de trastornos psicóticos síntomas conductuales asociados en 7 adolescentes de 11-17 años<sup>55</sup>, 3 de ellos refractarios a APC, observán-

14 dose mejoría en el periodo de tratamiento de 3 semanas, con dosis de 2-4 mg diarios y sin efectos adversos.

El estudio de Mandoki<sup>56</sup> engloba a 10 pacientes con diagnósticos muy heterogéneos (psicosis, trastorno bipolar, depresión mayor con rasgos psicóticos) que eran refractarios a tratamientos previos al ensayo con risperidona. En él se incluyó a 2 pacientes (de 10 y 17 años) con esquizofrenia, que recibieron 4 y 8 mg/día respectivamente y mejoraron pero uno de ellos tuvo efectos secundarios (SEP, galactorrea, disforia, aumento de peso).

Otra serie de casos es la de Quintana y Keshavan<sup>57</sup> sobre 4 adolescentes de 12-17 años esquizofrénicos con dosis de 4-5 mg durante 6 meses, lográndose mejoría sobre síntomas positivos y negativos en 3 de los cuatro sujetos.

La revisión de historias clínicas realizada por Grcevich et al<sup>58</sup> sobre 16 pacientes de 9-20 años (media 14,9) con dosis de risperidona de 2-10 mg/día (media de 6) mostró eficacia en 15 de ellos y como efecto adverso la sedación sólo se apreció en cinco sujetos.

Por su parte, Sourander<sup>59</sup> informó de un caso de esquizofrenia de 8 años que mejoró con dosis de 0,5 mg/día.

El estudio de Armenteros et al<sup>60</sup> de 6 semanas para valorar la eficacia y seguridad del fármaco a corto plazo, en 10 adolescentes esquizofrénicos de 11-18 años (media: 15,1) tratados en hospital de día, con dosis crecientes y ajustadas individualmente desde 2 mg/día hasta 4-10 (media 6,6). Mostró una mejoría en PANSS, ICG y BPRS. En este estudio aparecieron en algunos casos sedación, aumento de peso y SEP, fueron leves y no llevaron a ningún abandono.

Finalmente, hay descrito otro caso de un niño de 6 años con una esquizofrenia probable y trastorno por déficit de atención, que fue tratado con éxito usando risperidona junto con metilfenidato<sup>61</sup>.

En cuanto a su uso en trastornos profundos de desarrollo, en estudios abiertos se ha descrito que en niños y adolescentes y a dosis de 0,75-3 mg/día mejora el aislamiento, las estereotipias y la conducta agresiva<sup>55,62,780</sup>.

Purdon et al<sup>63</sup> fueron los primeros en publicar los casos de 2 pacientes con trastorno autista y retraso mental tratados con éxito con risperidona. El primero, un hombre de 30 años, mejoró en perseveración, rituales, obsesiones y muecas faciales combinando risperidona 8 mg/día con clonacepam 1 mg/día y metotrimepricina 37,5 mg/día; el otro, un hombre de 29 años, mejoró en agitación psicomotriz, balanceos, monólogos y estereotipias faciales al combinar risperidona 6 mg/día con clomipramina 50 mg/día.

Ese mismo año, Lott et al<sup>64</sup> publican que en un grupo de 33 adultos ingresados con retraso mental, incluyendo a 13 con trastornos generalizados del desarrollo inespecíficos, que se trataron durante 6 meses con 1-8 mg/día de risperidona (media: 5,1), hubo mejoría clínica en 28 de ellos (85%) aunque algunos empeoraron en autolesiones, agresividad o daño a objetos. También Casaer et al<sup>62</sup> señalan la eficacia en 6 niños autistas de 3-7 años tratados con dosis bajas (0,015-0,030 mg/kg).

McDougle et al<sup>65</sup> señalan también tres casos de adultos con trastornos generalizados del desarrollo que mejoraron de forma importante y prolongada en relación social, conductas y pensamientos repetitivos y agresividad al recibir risperidona 2-8 mg/día durante un mínimo de 1 año. También Simeon et al<sup>55</sup> describieron mejorías significativas en aislamiento social, apatía, impulsividad, irritabilidad y conducta agresiva o disruptiva en dos niños (uno de 13 años y otro de 14) con trastorno hiperactivo y trastorno generalizado del desarrollo tratados con 1 mg/día de risperidona.

Más tarde, Demb<sup>66</sup> describe los casos de 3 niños de 5, 7 y 10 años que además tenían retraso mental, donde dosis de 1-3 mg/día de risperidona (sola o asociada a otro psicofármaco) redujo la agresividad, las autolesiones y la hiperactividad.

Fisman y Steele<sup>67</sup> usaron risperidona en 14 pacientes de 9-17 años, de los cuales 12 eran refractarios a otros tratamientos. Se empezó con 0,25 mg/día aumentando 0,25 mg/día cada semana hasta llegar a dosis de 0,75-1,5 mg/día y se vio que trece pacientes (93%) mejoraron en la CGI. Los parámetros de mejoría fueron: agitación, ansiedad, empatía social, conductas disruptivas o repetitivas, atención y concentración y síntomas obsesivos. Los efectos adversos fueron mínimos, sólo 5 tuvieron sedación inicial. No se observó agitación ni SEP y 10 de los pacientes pudieron manejarse con risperidona sola. Durante el periodo de seguimiento (2-14 meses, media de 7 meses) ninguno tuvo una recaída y se mantuvo la mejoría en los síntomas ya citados. Sin embargo, no se proporciona información sobre la evolución a largo plazo o tras discontinuar el tratamiento, de los síntomas primarios de autismo.

Este mismo grupo<sup>68</sup> describe el caso de una autista con anorexia nerviosa asociada que también mejoró al recibir 0,5 mg/12 horas de risperidona junto a un programa conductual muy estructurado.

Hardan<sup>69</sup> trató a 20 niños y adolescentes con retraso mental y/o trastornos profundos del desarrollo, de 8-17 años durante 8-15 meses con dosis finales de 1,5-10

mg/día, observándose efectos positivos al añadir la risperidona a los tratamientos que ya estaban realizándose de modo que se vio mejoría en 15 pacientes. Los efectos adversos observados fueron aumento de peso y galactorrea. Además, dos pacientes dejaron el tratamiento por amenorrea y vómitos, respectivamente.

Frischaut<sup>70</sup> describió una mejoría significativa en síntomas psicóticos, agitación y conducta agresiva en un niño de 12 años autista tratado con bupiriona 40 mg/día y risperidona 1,5 mg/día, el paciente decía más palabras, estaba más centrado y la agitación se hizo ocasional, remitiendo los síntomas depresivos.

Findling et al<sup>71</sup> realizaron un ensayo abierto de 8 semanas con risperidona en 6 niños autistas de 5-9 años de edad (media 7,4 años). Aunque también se empezó con 0,25 mg/día, se fue aumentando hasta una dosis de 0,75-1,5 mg/día (media de 1,1 mg/día), lográndose una mejoría y la reducción de las puntuaciones en las escalas de evaluación utilizadas (CPRS y severidad de CGI). Los efectos adversos más frecuentes fueron aumento de peso (0,5-3,1 kg) y sedación, aunque un sujeto desarrolló parkinsonismo que mejoró reduciendo la dosis.

Horrigan y Barnhill<sup>72</sup> presentaron los resultados de un estudio abierto con 11 varones de 6-34 años (media: 18) tratados con risperidona a dosis inicial de 0,5 mg/día que se fue aumentando progresivamente hasta 0,5-1,5 mg/día. Los parámetros que más mejoraron fueron: agresividad, autolesiones, explosividad, hiperactividad e insomnio. Como efecto adverso más importante ganancia de peso en ocho pacientes (media: 0,47 kg/semana) sin que hubiera SEP.

Por su parte, McDougle et al<sup>73</sup> administraron durante 12 semanas risperidona a una dosis media de 1,8 mg/día (rango: 1-4) a 18 niños cuya edad era 5-18 años (media: 10,2±3,7) con diagnósticos de trastorno autista (n=11), trastorno de Asperger (n=3), trastorno desintegrativo infantil (n=1) y trastorno generalizado del desarrollo no especificado (n=3). Catorce de los sujetos tenían además retraso mental. De los 18 sujetos, según la CGI global respondieron al tratamiento 12 (dos tercios: 66%), mejorando en agresividad, impulsividad y conductas reiterativas y en algunos aspectos de relación social. El efecto secundario más común fue el aumento de peso (10-35 libras) junto a la sedación.

Perry et al<sup>74</sup> trataron a 6 niños de 7-14 años (media: 10,7) con trastornos generalizados del desarrollo, con risperidona a dosis de 1-6 mg/día (media: 2,7±2,2) durante 1-8 meses (media: 5,2±2,3). A pesar del pequeño tamaño de la muestra, se logró una mejoría significativa de la ira

y la labilidad afectiva y una tendencia a la mejoría de la hiperactividad. La sociabilidad mejoró en 3 sujetos. También sufrieron como efectos secundarios en 5 de los 6 pacientes aumento de peso (media: 5,4 kg en 7 semanas) y sedación transitoria, estereotipias y sialorrea. Como efectos más graves, un niño empeoró de sus tics y síntomas fóbicos asociados tras 5 meses de tratamiento con éxito, y otro desarrolló hepatotoxicidad. No se apreciaron SEP salvo en un niño que desarrolló discinesias de retirada, como ya le había sucedido con haloperidol. Tres pacientes siguieron con el tratamiento durante 2 años y no se apreció disminución del efecto terapéutico. Al retirar el tratamiento se observó también insomnio o conducta agitada.

Por su parte, Nicolson et al<sup>75</sup> valoraron en un estudio prospectivo abierto de 12 semanas a 10 niños autistas de 4-10 años (media: 7,2). A todos se les dio inicialmente una dosis de 0,5 mg/día y luego se ajustó individualmente pudiendo llegar a dosis máxima de 6 mg/día (0,1 mg/kg/día), siendo la dosis media final de 1,3 mg/día (rango: 1-2,5). Tomando como referencia la mejoría de la ICG, respondieron 8 de los 10 sujetos; también mejoraron las puntuaciones en otras escalas (incluidas escalas de autismo y Conners). Los efectos adversos fueron sedación transitoria y aumento de peso (3,5 kg en 12 semanas como media) sin que aparecieran discinesias tardías ni SEP.

Asimismo, Schwam et al<sup>76</sup> describieron el uso de risperidona 0,25 mg/12 horas en un niño autista de 3 años que ingresó deshidratado por negarse a comer, y dos horas tras su primera dosis de risperidona comenzó a comer sin resistencia continuando la ingesta durante las 5 semanas de tratamiento y tras la retirada del fármaco.

También se ha informado de su uso en el tratamiento del insomnio asociado a los trastornos profundos del desarrollo<sup>77</sup>, aunque tras la retirada del fármaco hubo empeoramiento de insomnio y de síntomas conductuales.

Posey et al<sup>78</sup> han informado del éxito logrado con risperidona en dos casos más de niños autistas, éstos muy pequeños (23 y 29 meses de edad), que tenían agresividad e irritabilidad graves. Sin embargo, uno de ellos desarrolló una taquicardia persistente con prolongación del intervalo QTc, efecto relacionado con la dosis, lo cual plantea la necesidad de ser cuidadoso con las dosis, sobre todo en niños tan pequeños.

Por último está el estudio de Zuddas<sup>80</sup>, sobre 11 pacientes (8 chicos y 3 chicas), de 7-17 años (media: 12,3±3,8) que estaban diagnosticados de autismo (n=9) o trastorno generalizado del desarrollo no especificado

16 (n=2) y que recibieron risperidona a dosis de hasta  $2,7 \pm 2$  mg/día durante 6 meses con la posibilidad de continuar el tratamiento hasta completar 12 meses. Se vio mejoría en los síntomas conductuales en 10 de los 11 sujetos, pero los efectos en los síntomas principales fueron más lentos y de menor amplitud. Sin embargo, aunque no hubo una mejoría adicional entre los 6 y 12 meses de tratamiento, sí se mantuvo la mejoría lograda a los 6 meses en los 7 pacientes que continuaron con el fármaco, mientras que en los que lo dejaron hubo una recaída en los síntomas conductuales. Fue frecuente el aumento de peso, que surgió en 6 pacientes (una media de 7,2 kg en 6 meses), aunque cada vez con un ritmo menor (3,3 kg entre los 6 y 12 meses). Otros efectos adversos fueron: distonía facial en dos pacientes (en uno desapareció al bajar la dosis y en otro al dejar el tratamiento), insomnio inicial (en dos pacientes, que abandonaron el tratamiento) y amenorrea (en dos de las tres chicas, una de las cuales abandonó por ello), pero no hubo cambios en hemograma, perfil hepático o EEG ni surgieron SEP ni crisis comiciales.

En cuanto a estudios controlados, sólo existe uno hasta el momento publicado de risperidona en sujetos con trastornos generalizados del desarrollo<sup>81</sup>. Se trataba de 31 adultos de  $28,1 \pm 7,3$  años con trastorno autista 17 de ellos y trastorno del desarrollo inespecífico los restantes 14, que recibieron risperidona o placebo durante 12 semanas. Se vio mejoría con la CGI global en 8 de los 14 pacientes (57%) que recibieron risperidona (a dosis de  $2,9 \pm 1,4$  mg/día) frente a ninguno de los 16 del grupo placebo. A los sujetos del grupo placebo, se les ofreció tratamiento después con risperidona mejorando 9 de los 15 sujetos (60%). Los síntomas que más mejoraron fueron conductas repetitivas y agresividad a sí mismos, a otros o a objetos. Se observaron cambios significativos en las conductas sensoriomotoras (balanceos, aleteos), reacciones afectivas (arrebatos de ira) y en respuestas sensoriales (giro de objetos, husmearse a sí mismos o a objetos). No hubo cambios significativos en cuanto a puntuaciones de relación social y lenguaje. En cuanto a efectos adversos, 13 de los 15 sujetos con risperidona (87%) tuvieron al menos un problema, aunque se incluía sedación leve y transitoria en 5 sujetos, comparado con 5 de los 16 sujetos (31%) que recibieron placebo. Es destacable que no hubo una ganancia ponderal en este estudio de adultos tan importante como en los estudios realizados con niños y adolescentes.

De nuevo, los efectos adversos señalados con más frecuencia en los estudios han sido la sedación y la ganancia de peso, y muy poco los SEP.

Por tanto, parece que la risperidona podría usarse como primera elección en sujetos con trastornos profundos del desarrollo que precisen tratamiento farmacológico aunque en caso de combinar la risperidona con un ISRS (para tratar obsesiones o labilidad afectiva), habría que reajustar las dosis pues ambos se metabolizan por el citocromo P450-2D6<sup>82</sup>. Igualmente habría que tomar las precauciones habituales: definir los síntomas diana a tratar y el estado neurológico basalmente y ver cómo se modifican estos síntomas con el tratamiento (haciendo también controles analíticos y de peso en el seguimiento).

### Olanzapina

Hay estudios abiertos publicados que incluyen 24 niños y adolescentes con esquizofrenia, que mostraron una eficacia alta, con mejor tolerancia que neurolepticos previos<sup>19,83-88</sup>. Las dosis fueron como máximo de 20 mg/día en todos los casos (y en ocasiones tan bajas como 2,5 y 5 mg/día, aun siendo adolescentes).

Sin embargo, al comparar la eficacia de olanzapina con la de clozapina, aunque el estudio de Mandoki<sup>83</sup> sobre pacientes previamente tratados con clozapina mostró una eficacia similar con la olanzapina, el estudio de Kumra et al<sup>19</sup> con 8 casos encontró una eficacia menor que con clozapina. En este trabajo, se comparaba 8 pacientes tratados en un estudio abierto con olanzapina aprox. 17,5 mg/día durante 8 semanas, con 15 pacientes tratados en un estudio abierto con clozapina a dosis aproximadamente de 300 mg/día durante 6 semanas. En cuanto a efectos adversos, la olanzapina produjo aumento de transaminasas, náuseas-vómitos, cefalea, aumento de apetito, sedación, estreñimiento, agitación o insomnio (precisando benzodiazepinas), taquicardia y problemas de concentración y, además, un paciente empeoró de la psicosis y otro tuvo un brote maniaco. Sin embargo, no surgieron SEP, neutropenia ni crisis comiciales. Comparando efectos adversos, con olanzapina había más cefaleas, fatiga e insomnio y con clozapina más sialorrea. En cuanto al metabolismo del fármaco en estos ocho pacientes, en el estudio de Grothe et al<sup>88</sup> se describe que hay una biodisponibilidad mayor y un menor primer paso hepático, puesto que el aclaramiento fue bajo (la mitad que en adultos fumadores) con una vida media de eliminación de  $37,2 \pm 5,1$  h y se recomiendan dosis de 5-10 mg/día para la mayoría de pacientes.

Hay también dos pacientes descritos<sup>85</sup> con trastornos psicóticos no especificados, ambos casos tenían 11 años y recibieron 10 mg/día durante casi 4 semanas sin lograr mejoría con olanzapina, de ellos el niño mejoró poste-

riormente con clozapina y la niña no. En cuanto a efectos adversos, el niño tuvo sedación y la niña un aumento de 9 libras de peso.

Los estudios publicados sobre el uso de olanzapina en sujetos con trastornos profundos del desarrollo son también escasos. Se han descrito los casos de dos niños autistas de 9 y 10 años, con retraso mental grave y trastorno bipolar no especificado asociados, resistentes a diversos neurolepticos (incluida risperidona) y estabilizadores del humor, se ha mostrado eficaz sobre la labilidad y la agresividad, usando dosis de 10 mg/día en uno y 10 mg/12 horas en el otro<sup>89</sup>. El único efecto adverso fue sedación leve. También se ha descrito mejoría en un chico de 17 años con autismo, que recibió 30 mg/día, logrando estabilización del ánimo y descenso de la agitación<sup>90</sup>.

Malek-Ahmadi y Simonds<sup>91</sup> también describen un caso de un niño de 8 años autista con hiperactividad, resistente a APC (haloperidol y tioridacina), a metilfenidato, carbamacepina y clomipramina, que mejoró con olanzapina 2,5 mg/8 horas.

También se informó de mejoría en un caso de un chico autista de 14 años que ingresó por conducta desorganizada y síntomas psicóticos que incluso había empeorado con risperidona 7 mg/día durante 6 meses<sup>92</sup>. A este paciente se le pautó olanzapina 40 mg/día, mejorando de modo que pudo ir al colegio a jornada completa. Aunque después de 6 semanas se descubrió que por un error había estado recibiendo 80 mg/día durante al menos 2 semanas, sólo desarrolló temblores leves a pesar de la alta dosis. Los temblores cesaron y el paciente mantuvo la mejoría al volver a 40 mg/día.

Potenza et al<sup>93</sup> informaron de un ensayo abierto con otros ocho pacientes con diagnóstico de autismo (n=5) o trastorno del desarrollo no especificado (n=3) que tomaron olanzapina durante 12 semanas (la dosis final era de 7,8±4,7 mg/día; rango 5-20 mg/día). De los siete que completaron el estudio, seis respondieron según la Impresión Clínica Global a las 4, 8 y 12 semanas, mejorando significativamente los síntomas globales de autismo, inquietud, relación social, reacción afectiva, respuesta sensorial, uso de lenguaje, auto y hetero-agresividad, irritabilidad o ira, ansiedad y depresión. No se modificaron las conductas repetitivas. Hubo aumento de apetito y peso en 6 sujetos (aproximadamente 8 kg) y sedación en tres. No se apreciaron SEP ni hepáticos. Estos autores comparan su estudio con los de McDougale et al<sup>73,81</sup> y sugieren que la olanzapina puede ser más eficaz que risperidona para reducir el aislamiento social mientras que

la risperidona puede ser más útil para mejorar las conductas reiterativas, quizá por una acción sobre receptores 5HT1D (también implicados en el trastorno obsesivo-compulsivo).

El estudio más amplio<sup>94</sup> se realizó de modo abierto sobre 23 sujetos con dosis de 1,25-20 mg/día lográndose mejoría pero se observó ganancia de peso.

Hay sin embargo publicado el caso de un niño con trastorno del desarrollo que desarrolló un síndrome maniiforme con 7,5 mg/día de olanzapina<sup>95</sup>.

### Quetiapina

Poseemos datos de un estudio de caso único<sup>96</sup> de esquizofrenia resistente en un chico de 14 años, resolviéndose los síntomas psicóticos con dosis de 200 mg/día. También hay datos de otro caso<sup>97</sup> de un chico de 15 años psicótico tratado con igual dosis y resultados. En ninguno de los casos se informa de efectos adversos. Asimismo, McConville et al<sup>98</sup> hicieron un estudio abierto con 10 adolescentes con trastornos psicóticos de 12-17 años administrando el fármaco dos veces al día durante 21 días llegando a aumentar hasta 100 mg y luego 400 mg/día, y se toleró bien a corto plazo. Estos adolescentes tenían, no obstante, diagnósticos de trastornos bipolares o de trastornos esquizoafectivos.

Hay publicado<sup>99</sup> un estudio abierto de 6 chicos de 6,2-15,3 años de edad (media 10,9 ± 3,3 años) con trastorno autista y retraso mental, que recibieron quetiapina a dosis de 100-350 mg/día (media: 225±108) durante 16 semanas sin que se observara mejoría significativa en el grupo globalmente, porque tres sujetos empeoraron y sólo mejoraron dos sujetos (de los cuales sólo uno mantuvo la mejoría a largo plazo). Los otros cuatro sujetos abandonaron por falta de respuesta y sedación en tres de los casos, y en un sujeto hubo una crisis comicial en la cuarta semana de tratamiento; otros efectos fueron activación conductual y acatisia; y aumento de apetito y peso (entre 0,9 y 8,2 kg). Los autores concluyen que la quetiapina fue mal tolerada e ineficaz en la mayoría de los sujetos de su muestra, aun con la limitación del pequeño tamaño de ésta.

### Sertindol

Antes de la retirada del fármaco del mercado farmacéutico español, en nuestro medio se describió<sup>100</sup> el caso de una paciente de 15 años con un cuadro psicótico en el contexto de un retraso mental, que fue tratada con éxito con sertindol a dosis de 16 mg/día tras el fracaso de neurolepticos clásicos (tioridacina, haloperidol, pimocida), retirados por SEP y sedación, y risperidona (retirada asimismo por sedación). El fármaco fue bien tolerado sin

- 18 SEP, hepatopatía, patología cardiovascular ni otras reacciones adversas.

### Ziprasidona

Hay un estudio<sup>101</sup> con este fármaco en Síndrome de Gilles de la Tourette, doble ciego controlado con placebo, de 8 semanas sobre 28 pacientes de 7-17 años, 16 de los cuales recibieron el tratamiento con dosis desde 5 mg/día inicialmente hasta 40 mg/día al final del tratamiento (media: 28,2±9,6), encontrándose mejores resultados que con placebo, en severidad global de los tics y en frecuencia y número total de los tics; como efecto adverso sólo apareció sedación inicial de carácter leve. Sin embargo, no hay trabajos publicados en otras indicaciones.

### DIFERENCIAS CINÉTICAS Y DINÁMICAS DE LOS APB

Conviene recordar que los APB comparten con los APC ciertas características farmacológicas en niños y adolescentes. Por ejemplo, no se conoce la eficacia IV ni IM (tampoco para las presentaciones depot) en esta población, por lo que es preferible la administración oral. La absorción vía gastrointestinal va a ser rápida igual que en los adultos, aunque con un primer paso hepático variable, que condiciona una amplia variabilidad para los niveles plasmáticos. Por otro lado, la fijación a proteínas plasmáticas es menor en los niños y adolescentes, por lo que la fracción libre es mayor, y esto hace que en general las dosis necesarias para obtener un efecto antipsicótico (y evitar efectos adversos) sean bastante menores que en adultos<sup>102</sup>.

Otro aspecto es lo referente al fraccionado de las dosis en varias tomas diarias. Esto puede ser más recomendable en niños y adolescentes por dos hechos<sup>103</sup>. En primer lugar, aunque en general la liposolubilidad de los antipsicóticos es alta (acumulándose en SNC y tejido graso), lo que condiciona una vida media larga, en niños esta acumulación en tejido graso es menor. En segundo lugar, el metabolismo hepático es más rápido (y por tanto también lo será la eliminación renal de los conjugados hidrosolubles formados en el hígado).

Todos estos datos deben tomarse con precaución dado que los estudios con niños son muy escasos y con pocos pacientes.

También hay que tener en cuenta que existen ciertas diferencias sustanciales entre los diversos neurolépticos bimodales en lo que respecta a su unión a receptores (que se muestran en la tabla 4). Por ejemplo, la clozapina es el único con una afinidad por D4 mayor que por D2. Algunos

datos nos pueden orientar hacia el perfil del fármaco: más sedantes olanzapina, quetiapina o clozapina (por su acción H1), más hipotensora la risperidona (por su acción  $\alpha$ -1), etc. Las implicaciones clínicas de estas diferencias son aún poco conocidas, ya que aún no se conocen todos los subtipos de receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, etc. que en algunos casos son subfamilias de los D2 o 5HT2; menos aún las funciones de estos subtipos, las afinidades de cada fármaco por cada uno de ellos, etc.

Tabla 4. Diferencias farmacodinámicas de los APB.

Fármaco	D2	D4	5HT2	$\alpha$ -1	$\alpha$ -2	M1	H1
Clozapina	+	++	++	++	++	++	++
Risperidona	++	?	++	++	+++	-	+
Olanzapina	++	+	++	++	+	++	++
Setíndol	++	?	++	++	-	-	-
Quetiapina	+	+	+	+	-	+	++
Ziprasidona	++		++	+			

Modificada de Richelson<sup>104</sup>, Rodríguez-Ramos y Gutiérrez-Casares<sup>15</sup>.

En cuanto a los aspectos farmacocinéticos, también existen diferencias entre los fármacos, que deben considerarse para establecer las dosis iniciales o cuándo y hasta cuánto se deben aumentar éstas en caso de no observarse un efecto suficiente. Por ejemplo, se precisan 5 días de tratamiento con risperidona para alcanzar concentraciones plasmáticas estables y una semana con clozapina u olanzapina, por lo que un cambio de dosis antes de ese plazo es poco razonable. Asimismo, conviene conocer el porcentaje de unión a proteínas plasmáticas o cuáles son los enzimas encargados de su metabolismo para considerar los riesgos de asociar los APB con otros fármacos (ver tabla 5).

### INTERACCIONES Y REACCIONES ADVERSAS DE LOS APB

Recordemos que en caso de combinar un APB, por ejemplo la risperidona, con un ISRS (para tratar obsesiones o labilidad afectiva), habría que reajustar las dosis pues ambos se metabolizan por el citocromo P450-2D682.

Son menos frecuentes que con APC pero también pueden aparecer síntomas motores como distonías o discinesias tardías. En cuanto a los SEP, los APB tienen menos riesgo en general. De ellos, el que los produce con más

**Tabla 5: Aspectos farmacocinéticos de los APB.**

	Tmax (h)N	Vida media (h)	Unión proteí.	Metab. CYP450	Metab. activo	Equilibrio (días)
Clozapina	2	10-16	95%	1A2, 3A4	Poco	7
Risperidona	2	3-24	88-77%	2D6	Sí	1?5
Olanzapina	5-8	30	93%	2C19, 2D6	Poco	7
Sertindol	8-10	60	99,5%	2D6, 3A4	Poco	3
Quetiapina	1-2	6-7	83%	3A4	Sí?	1-2
Ziprasidona	6-8	5-10	> 99%	3A4	No	1?3

Fuente: Rodríguez-Ramos y Gutiérrez-Casares (1999)\*.

frecuencia es la risperidona a altas dosis<sup>105</sup>, en un grado intermedio entre los APC y la clozapina (con la cual no están descritos). La olanzapina y el sertindol serían más semejantes a clozapina que a risperidona o a los APC aunque tendrían un menor efecto sedante.

Lo más frecuente y típico de estos fármacos es el aumento de apetito y la ganancia de peso; y la sedación o la fatiga. Respecto al incremento de peso, el interés surgió a la par que la comercialización de los APB, aunque era un efecto también presente con los APC, quizá por factores culturales (el auge de la delgadez en la sociedad actual). Entre todos los APB, los más implicados son la clozapina (ganancia media de 4,46 kg) y la ziprasidona (ganancia media de 0,87 kg) aunque en el metaanálisis no se incluyó la ziprasidona<sup>106</sup>. Respecto a la olanzapina, un estudio doble ciego en adultos encontró aumentos de peso mayores que con risperidona<sup>107</sup> aunque podrían estar implicados también otros factores como: aumento de apetito e ingesta, edad juvenil, buena respuesta clínica y tener un peso (Índice de Masa Corporal) bajo al iniciar el tratamiento<sup>108</sup>.

Las alteraciones hematológicas merecen una atención especial. La leucopenia puede surgir durante el tratamiento con cualquier antipsicótico pero es más frecuente con el uso de clozapina (está descrita agranulocitosis en 1% de los pacientes tratados con ella). La gravedad de este efecto adverso hace que suela reservarse la clozapina a pacientes con esquizofrenia que no respondan a otros antipsicóticos. Además debe realizarse un hemograma semanal durante las primeras 18 semanas (ya que el riesgo es mayor entre las semanas 6 y 18) y luego un hemograma mensual durante todo el tratamiento. El riesgo es mayor cuando la dosis usada es mayor de 300 mg diarios. Un valor de leucocitos menor de 3000 o una cifra menor del 50% son indicación de suspender el fármaco.

También con clozapina está descrita una mayor frecuencia de crisis comiciales, por lo que en los pacientes

predispuestos a convulsiones se recomienda realizar un EEG antes de iniciar el tratamiento y aumentar muy gradualmente la dosis cuando sea preciso hacerlo.

Aunque no parece ser frecuente con estos fármacos APB, conviene observar siempre el riesgo de síndrome neuroléptico maligno por su gravedad. La presencia de hipertermia, aumento de la CPK, inestabilidad autonómica, SEP, delirium con leucocitosis, entre otros, sirven para realizar el diagnóstico y exigen realizar un tratamiento urgente.

Un punto controvertido es el efecto sobre los síntomas obsesivo-compulsivos (O-C). Se ha descrito que la risperidona a dosis de 3 mg/12 horas en un paciente de 13 años con trastorno psicótico produjo una exacerbación de síntomas O-C, problema que remitió a las 2 semanas de dejar el tratamiento<sup>109</sup>, problema ya señalado en adultos<sup>110</sup>.

#### CUESTIONES PENDIENTES SOBRE LOS APB

Algunos de los puntos que deberían ser objeto de sucesivas investigaciones son los siguientes:

##### Efectos adversos

Desconocemos cuál es la evolución de los efectos adversos que aparecen a corto plazo, si se mantienen o desaparecen durante el tratamiento y en qué nivel de intensidad lo hacen.

Asimismo no hay datos respecto a si hay diferencias de género en la aparición de diferentes efectos adversos. Tampoco se han valorado tampoco correctamente las alteraciones que pueden producirse sobre la función sexual en adolescentes: amenorrea o alteraciones menstruales en las mujeres, o impotencia o problemas eyaculatorios en los hombres (que podrían ser más frecuentes con risperidona, aunque esto bien podría ser un artificio debido a ser el APB más utilizado).

**20** Tampoco disponemos aún de información suficiente sobre los efectos adversos a largo plazo debido a varias razones. Primero, los estudios se han realizado con periodos de seguimiento cortos (algunos durante 4-6 semanas) que no han permitido valorar efectos a más largo plazo. En segundo lugar, muchos de los estudios se han centrado más en la evaluación de la eficacia que de la seguridad, y los que han abordado esta cuestión lo han hecho sin usar escalas de efectos secundarios estandarizadas. Además, los estudios con estos fármacos son escasos, con un número pequeño de pacientes, y en general limitando el uso de estos APB a casos refractarios a otros antipsicóticos (con lo que podrían no ser representativos del total de la población de pacientes). Finalmente, son fármacos cuyo uso es aún reciente, y pueden no haberse registrado aún todas las posibles reacciones adversas que puedan darse a más largo plazo.

#### **Uso en diferentes edades**

No se ha valorado específicamente en los estudios publicados el perfil diferencial de los APB en diferentes edades (preescolares, escolares, adolescentes), en cuanto a cualquiera de los parámetros siguientes: dosis necesarias, parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, mayor o menor eficacia y efectos adversos en mayor o menor frecuencia o gravedad o cualitativamente diferentes, etc.

#### **Patologías asociadas**

Tampoco se ha valorado la eficacia y seguridad de estos fármacos en los casos de esquizofrenia o trastornos generalizados del desarrollo que se encuentren asociados a otros trastornos psiquiátricos como: retraso mental, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos de tics crónicos, etc. Es de esperar que en estos casos, sobre todo si hay signos neurológicos menores, aumente la incidencia de SEP así como de reacciones conductuales paradójicas (empeoramiento de la irritabilidad, la ansiedad, los tics motores o la inquietud psicomotriz).

Asimismo convendría valorar el comportamiento de los APB en sujetos con patologías médicas concomitantes.

#### **INDICACIONES BASADAS EN ESTUDIOS FIABLES.**

Salvo para un estudio de la clozapina con pacientes esquizofrénicos, los trabajos publicados sobre el uso de los nuevos antipsicóticos en niños y adolescentes en cualquiera de las patologías psiquiátricas, incluidas esquizofrenia y trastornos profundos del desarrollo, se refieren a series de casos o incluso casos aislados. Ello puede producir una serie de sesgos, como la posibilidad de no informar de los efectos clínicos negativos o inapreciables, minimizar los efectos adversos, selección de pacientes más resistentes o al contrario, más esperanzados, etc. Por otro lado, el uso de escalas como la impresión clínica global sin escalas más pormenorizadas para medir mejoría como pudieran ser la PANSS o la BPRS, es una constante en los trabajos que resta parte de su credibilidad. Este escaso uso de escalas homologadas se extiende como hemos visto a la medición de efectos adversos.

#### **NORMAS ESPECIFICAS PARA EL TRATAMIENTO.**

Deben utilizarse una vez confirmado plenamente el diagnóstico de esquizofrenia o trastorno profundo del desarrollo y valorando el estado basal del paciente mediante una correcta evaluación psiquiátrica y física.

Se recomienda usar dosis lentamente progresivas y controlar de modo exhaustivo los efectos adversos.

Para esta monitorización de eficacia y seguridad sería deseable usar escalas clínicas homologadas.

El seguimiento inicial del paciente debería ser a plazos cortos: diaria durante la primera semana, luego semanal el primer mes, y mensual durante 3 meses más. Posteriormente puede continuarse el seguimiento hasta año y medio o más.

El tiempo medio de respuesta puede ser en torno a las 4 semanas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shaw EB, Dermott RV, Lee R, Burbridge TN. Phenothiazine tranquilisers as a cause of severe seizures. *Pediatrics* 1959; 23: 485.
2. Campbell M. Schizophrenic disorders and pervasive developmental disorders /infantile autism. En: Wiener JM, ed. *Diagnosis and psychopharmacology of childhood and adolescent disorders*. New York: John Wiley and Sons, 1985.
3. Cunningham MA, Pillai V, Blachford-Rogers WJ. Haloperidol in the treatment of children with severe behavior disorders. *Br J Psychiatry* 1968; 114: 845-54.
4. Wolpert A, Hagamen MB, Merlis S. A comparative study of thiothixene and trifluoperazine in childhood schizophrenia. *Curr Ther Res* 1967; 9: 482-5.
5. Campbell M, Anderson LT, Meier M, Cohen IL, Small AM, Samit C et al. A comparison of haloperidol, behavior therapy and their interaction in autistic children. *J Am Acad Child Psychiatry* 1978; 17: 640-55.
6. Anderson LT, Campbell M, Grega DM, Perry R, Small AM, Green WH. Haloperidol in infantile autism: effects on learning and behavioral symptoms. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1195-201.
7. Campbell M, Small AM, Green WH, Jennings SJ, Perry R, Bennett WG, et al. Behavioral efficacy of haloperidol and lithium carbonate: a comparison in hospitalized aggressive children with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 4: 650-6.
8. Klein SK, Levinsohn MW, Blumer JL. Accidental chlorpromazine ingestion as a cause of neuroleptic malignant syndrome in children. *J Pediatr* 1985; 107: 970-3.
9. Campbell M, Green WH, Deutsch SL. *Child and adolescent psychopharmacology*. Beverly Hills: Sage Publications, 1985.
10. Gallhofer B, Bauer U, Lis S, Krieger S, Gruppe H. Cognitive dysfunction in schizophrenia: comparison of treatment with atypical antipsychotic agents and conventional neuroleptic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6: 13-20.
11. Perry R, Campbell M, Green WH, Small AM, Die Trill ML, Meiselas K et al. Neuroleptic-related dyskinesias in autistic children: a prospective study. *Psychopharmacol Bull* 1985; 21: 140-3.
12. Gualtieri CT, Quade D, Hicks RE, Mayo JP, Schroeder SR. Tardive dyskinesia and other clinical consequences of neuroleptic treatment in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 20-3.
13. Campbell M, Armenteros JL, Malone RP, Adams PB, Eisenberg ZW, Overall JE. Neuroleptic-related dyskinesias in autistic children: a prospective, longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 835-43.
14. Richardson MA, Howland G, Graig TJ. Neuroleptic use, parkinsonian symptoms, tardive dyskinesia and associated factors in child and adolescent psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1322-8.
15. American Psychiatric Association. Tardive dyskinesia: a task force report of the American Psychiatric Association. En: Kane JM, Jweste DV, Barnes TRE, et al, eds. *Washington: American Psychiatric Association, 1992.*
16. Muscettola G, Pampallona S, Barbato G, Casiello M, Bollini P. Persistent tardive dyskinesia: demographic and pharmacological risk factors. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87: 29-36.
17. Lipman RS, DiMascio A, Reating N, Kirson T. Psychotropic drugs and mentally retarded children. En: Lipton MA, DiMascio A, Killam KF, eds. *Psychopharmacology: a generation of progress*. New York: Raven Press; 1978.
18. Rodríguez-Ramos P, Gutiérrez-Casares JR. Cuestiones pendientes sobre los nuevos antipsicóticos clásicos y nuevos en la infancia y la adolescencia. *Rev Psiquiatr Inf Juv* 1999; 1: 47-61.
19. Miller DD, O'Leary DS, Cizadlo T, Andreasen NC. Comparison of the effect of typical and atypical antipsychotics on regional cerebral blood flow in schizophrenia. *XXIst CINP Congress, 1998. Abstract PW15009.*
20. Stockton ME, Rasmussen K. Electrophysiological effects of olanzapine, a novel atypical antipsychotic, on A9 and A10 dopamine neurons. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 97-104.
21. Kupfer SP. *Child and adolescent psychopharmacology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997: pp. 239.
22. Hagger C, Buckley P, Kenny JT et al. Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treated refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 702-12.
23. Buchanan RW, Holstein C, Breier A. The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 717-25.
24. Green MF, Marshall BD, Wirshing WC et al. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1997; 154: 799-804.
25. Stip E, Lussier I. The effect of risperidone in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1996; 41 (2 suppl.): 35S-40S.
26. McGurk SR, Meltzer HY. The effects of atypical antipsychotic drugs on cognitive functioning in schizophrenia. *XXIst CINP Congress 1998: Abstract PT07100.*
27. Canadian Cognition and Outcome Study Group. Neuropsychological change in early phase schizophrenia over twelve months of treatment with olanzapine, risperidone and haloperidol. *Schizophr Res* 1998; 29: 152-3.
28. Siefen G, Remschmidt H. Treatment results with clozapine in schizophrenic adolescents. *Z Kinder Jugend Psychiatr* 1986; 14 (3): 245-57.
29. Birmaher B, Baker K, Kapur S, Quintana H y Ganguli R. et al. Clozapine for the treatment of adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 31 (1): 160-4.
30. Boxer GH, Davidson J. More on clozapine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31 (5): 993-4.

31. Mandoki M. Clozapine for adolescents with psychosis: literature and two case reports. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1993; 3: 213-21.
32. Blanz B, Schmidt MH. Clozapine for schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32 (1): 223-4.
33. Frazier JA, Gordon CT, McKenna K, Lenane MC, Jih D, Rapoport JL. An open trial of clozapine in 11 adolescents with childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 658-66.
34. Jacobsen LK, Walter M, Edwards J, Chapell P, Woolston J. Clozapine in the treatment of young adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33 (5): 645-50.
35. Mozes T, Toren P, Chernauzan N, Mefer R, Veron-Hegesh R, Blumensohn R, Weitman A. Case study: clozapine treatment in very early onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33 (1): 65-70.
36. Piscitelli SC, Frazier JA, McKenna K, Albus KE, Grothe DR, Gordon CT, Rapoport JL. Plasma clozapine and haloperidol concentration in adolescents with childhood-onset schizophrenia: association with response. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (suppl. B): 94-7.
37. Remschmidt H, Schulz E, Martin M. An open trial of clozapine in thirty-six adolescents with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1994; 4: 31-41.
38. Towbin K, Dykens E, Publiese R. Clozapine for early developmental delays with childhood-onset schizophrenia: protocol and 15-month outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 651-7.
39. Kowatch RA, Suppes T, Gillfillan SK, Fuentes RM, Bruce D, Grannemann MS y Emslie GJ. Clozapine treatment of children and adolescents with bipolar disorder and schizophrenia: a clinical case series. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 1995; 5: 241-53.
40. Levkovitch Y, Kronenberg J, Kayser N et al. Clozapine for tardive dyskinesia in adolescents. *Brain Dev* 1995; 17: 213-5.
41. MacEwan TH, Morton MJS. Use of clozapine in a child with treatment-resistant schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 376-8.
42. Türetz M, Mozes T, Toren P, Chemauzan N, Voran-Hegesh R, Mester R, Wittenberg N, Tyano S, Weizman A. An open trial of clozapine in neuroleptic resistant childhood-onset schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 507-10.
43. Schulz E, Fleischhaker C, Clement HW, Remschmidt H. Blood biogenic amines during clozapine treatment of early-onset schizophrenia. *J Neural Transm* 1997; 104: 1077-89.
44. Frazier JA, Giedd JN, Kaysen D, Albus K, Hamburger S, Alagband-Rad J et al. Childhood-onset schizophrenia: brain MRI rescan after 2 years of clozapine maintenance treatment. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 564-6.
45. Findling RL, McNamara NK, Gracious BL. Paediatric uses of atypical antipsychotics. *Exp Opin Pharmacother* 2000; 1 (5): 935-45.
46. Birmaher B. Clozapine for child and adolescent schizophrenia. *Child Adolesc Psychopharmacol News* 1996; 1 (3): 1-4.
47. Gordon CT, Frazier JA, McKenna K, Giedd J, Zemetkin A, Zahn T, Hommer D, Hong W, Kaysen D, Albus KE et al. Childhood-onset schizophrenia: an NIMH study in progress. *Schizophr Bull* 1994; 20 (4): 697-712.
48. Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK, McKenna K, Gordon CT, Lenane MC, Hamburger SD, Smith AK, Albus KE, Alagband-Rad J, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia: a double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53 (12): 1090-7.
49. Kumra S, Jacobsen LK, Lenane M, Karp BI, Frazier JA, Smith AK, Bedwell J, Lee P, Malanga CJ, Hamburger S, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia: an open label study of olanzapine in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37 (4): 377-85.
50. Mardomingo Sanz J. Antipsicóticos. En: Mardomingo Sanz MJ, Rodríguez Ramos P, Velasco Martín A. *Psicofarmacología del niño y del adolescente*. Madrid: Díaz de Santos, 1997.
51. Zuddas A, Ledda MG, Fratta A, Muglia P, Cianchetti C. Clinical effects of clozapine on autistic disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 153 (5): 738.
52. Meltzer HY. Atypical antipsychotic drugs. En: *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*, Bloom FE, Kupfer DJ eds. New York: Raven Press, 1995, pp: 1277-86.
53. Kutcher SP. *Child and adolescent clinical psychopharmacology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997; pp. 239.
54. Cozza SJ, Edison DL. Risperidone in adolescents (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 1211.
55. Simeon JG, Carrey NJ, Wiggins DM, Millin RP, Hosenbocus SN. Risperidone effects in treatment-resistant adolescents: preliminary case reports. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1995; 5: 69-79.
56. Mandoki MW. Risperidone treatment of children and adolescents: increased risk of extrapyramidal side effects? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1995; 5: 49-67.
57. Quintana H, Keshavan M. Case study: risperidone in children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34 (10): 1292-6.
58. Grevech SJ, Findling RL, Rowane WA, Friedman L, Schulz SC. Risperidone in the treatment of children and adolescents with schizophrenia: a retrospective study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996; 6 (4): 251-7.
59. Sourander A. Risperidone for treatment of childhood schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154 (10): 1476.
60. Armenteros JL, Whitaker AH, Welikson M, Stedje DJ, Gorman J. Risperidone in adolescents with schizophrenia: an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36 (5): 694-700.
61. Sternlicht HC, Wells SR. Risperidone in childhood schizophrenia (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34 (5): 540.
62. Casaer P, Wallegghem D, Vandenbusseche I, Huang ML, De Smedt G. Pharmacokinetics and safety of risperidone in autistic children. *Pediatr Neurol* 1994; 11: 89.
63. Purdon SE, Lit W, Labelle A, Jones BD. Risperidone in the treatment of pervasive developmental disorder. *Can J Psychiatry* 1994; 39 (7): 400-5.
64. Lott RS, Kerrick JM, Cohen SA. Clinical and economic aspects of risperidone treatment in adults with mental retardation and behavioral disturbance. *Psychopharmacol Bull* 1994; 32: 7219.
65. McDougle CJ, Brodtkin ES, Lung PP et al. Risperidone in adults with autism or pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1995; 5: 273-82.

66. Demb HB. Risperidone in young children with pervasive developmental disorders and other developmental disabilities. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 1996; 6 (1): 79-80.
67. Fisman S, Steele M. Use of risperidone in pervasive developmental disorders: a case series. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 1996; 6 (3): 177-90.
68. Fisman S, Steele M, Short J, Byrne T, Lavallee C. Case study: anorexia nervosa and autistic disorder in an adolescent girl. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35 (7): 937-40.
69. Hardan A, Johnson K, Johnson C, Hrecznjy B. Case study: risperidone treatment of children and adolescents with developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35 (11): 1551-6.
70. Frischauf E. Drug therapy in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36 (5): 577.
71. Findling RL, Maxwell K, Wiznitzer M. An open clinical trial of risperidone monotherapy in young children with autistic disorder. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33 (1): 155-9.
72. Horrigan JP, Barnhill LJ. Risperidone and explosive aggressive autism. *J Autism Dev Disord* 1997; 27 (3): 313-23.
73. McDougle CJ, Holmes JP, Bronson MR, Anderson GM, Volkmar FR, Price LH, Cohen DJ. Risperidone treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: a prospective open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36 (5): 685-93.
74. Perry R, Pataki C, Muñoz-Silva DM, Armenteros J, Silva RR. Risperidone in children and adolescents with pervasive developmental disorder: pilot trial and follow-up. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1997; 7 (3): 167-79.
75. Nicolson R, Awad G, Sloman L. An open clinical trial of risperidone in young autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37 (4): 372-6.
76. Schwam JS, Klass E, Alonso C, Perry R. Risperidone and refusal to eat. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37 (6): 572-3.
77. Doan RJ. Risperidone for insomnia in PDDs. *Can J Psychiatry* 1998; 43 (10): 1050-1.
78. Dartnall NA, Holmes JP, Morgan SN, McDougle CJ. Brief report: two-year control of behavioral symptoms with risperidone in two profoundly retarded adults with autism. *J Autism Dev Disord* 1999; 29 (1): 87-91.
79. Posey DJ, Walsh KH, Wilson GA, McDougle CJ. Risperidone in the treatment of two very young children with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999; 9 (4): 273-6.
80. Zuddas A, DiMartino A, Muglia P, Cianchetti C. Long-term risperidone for pervasive developmental disorder: efficacy, tolerability and discontinuation. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10 (2): 79-90.
81. McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC et al. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 633-41.
82. Steele MM. The use of risperidone in pervasive developmental disorders. *Child Adolesc Psychopharmacol News* 1997; 2 (4): 6-8.
83. Mandoki M. Society of Biological Psychiatry 52nd annual Convention and scientific program. San Diego, California, May 14-18, 1997. Abstracts. *Biol Psychiatry* 1997; 47 (7 suppl.): 1S-128S.
84. Kumra S, Jacobson LK, Lee PR, Smith AK, Bedwell J, Malanga CJ, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia: an open label trial of olanzapine. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33: 541.
85. Krishnamoorthy J, King BH. Open-label olanzapine treatment in five preadolescent children. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998; 8: 107-13.
86. Jacobsen LK, Kumra S, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia: an open label study of olanzapine in adolescents. *Schizophr Res* 1998; 29: 149.
87. Schulz SC, Findling RL, Branicky LA, Young CM, Friedman L. Olanzapine in adolescents with psychotic disorder. *Schiz Res* 1999; 36: 297.
88. Grothe DR, Calis KA, Jacobsen L, Kumra S, deVane CL, Rapoport JL, Bergstrom RF, Kurtz DL. Olanzapine pharmacokinetics in pediatric and adolescents inpatients with childhood-onset schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 220-5.
89. Horrigan JP, Barnhill LJ, Courvoisier HE. Olanzapine in PDD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36 (9): 1166-7.
90. Rubin M. Use of atypical antipsychotics in children with mental retardation, autism and other developmental disabilities. *Psychiatr Ann* 1997; 27: 219-21.
91. Malek-Ahmadi P, Simonds JF. Olanzapine for autistic disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37 (9): 902.
92. Heimann SW. High-dose olanzapine in an adolescent. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38 (5): 496-8.
93. Potenza MN, Holmes JP, Kanes SJ, McDougle CJ. Olanzapine treatment of children, adolescents, and adults with pervasive developmental disorders: an open-label pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19 (1): 37-44.
94. Kemner C, Van Engeland H, Tuynman-Qua H. An open-label study of olanzapine in children with PDD. *Schiz Res* 2000; 41: 194.
95. London JA. Mania associated with olanzapine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37 (2): 135-6.
96. Szigethy E, Brent S, Findling RL. Quetiapine for refractory schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37 (11): 1127-8.
97. Healy E, Subotsky F, Pipe R. Quetiapine in adolescent psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38 (11): 1329.
98. McConville B, Arvanitis LA, Wong J et al. Pharmacokinetics, tolerability and clinical effectiveness of quetiapine fumarate in adolescents with selected psychotic disorders. Poster presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Toronto, May 30-June 4, 1998.
99. Martin A, Koenig K, Scahill L, Bregman J. Open-label quetiapine in the treatment of children and adolescents with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999; 9 (2): 99-107.
100. Rodríguez Ramos P. Sertindol en una adolescente con retraso mental y psicosis. *Rev Psiquiatr Infantojuv* 1999; 1: 62-3.
101. Sallee FR, Kurlan R, Goetz CG et al. Ziprasidone treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 292-9.
102. Gutiérrez-Casares JR, Martínez-Rey T, Fernández Rivas A, Bolívar M. Psicofarmacología infantil en atención primaria: II. Nuevos antipsicóticos. *Atención primaria y salud mental* 1998; 3: 21-7.

103. Morselli PL, Cuche H, Zarifian E. Pharmacokinetics of psychotropic drugs in the pediatric patient. En: Mendlewicz J, van Praag HM. Childhood psychopharmacology: current concepts. Basilea: s. Karges; 1978.
104. Richelson E. Preclinical pharmacology of neuroleptics: focus on new generation compounds. J Clin Psychiatry 1996; 57 (suppl. 11): 4-11.
105. Miller CH, Mohr F, Umbricht D et al. The prevalence of acute extrapyramidal signs and symptoms in patients treated with clozapine, risperidone and conventional antipsychotics. J Clin Psychiatry 1998; 59: 69-75.
106. Allison DB, Mentore JL, Heo M et al. Weight gain associated with conventional and newer antipsychotics: a meta-analysis. XXIst CINP Congress 1998; Abstract: PT07111.

## ANEXO I.

**Tabla I. Estudios abiertos de clozapina en niños y adolescentes con esquizofrenia.**

Primer autor	Nº sujetos	Edad (media±DS)	Dosis mg/d (media±DS)	Duración	Eficacia	Efectos adversos
Siefen 1986	21	12 sujetos con < 18 a. (Media 18 a)	254-700 (352)	-	80%	Mareo, sialorrea, hipotensión ortostática
Birmaher 1992	3	17-18	300-400	6 meses a 1 año	100%	Neutropenia
Boxer 1992	1	17	600	9 meses	Sí	Náusea leve y mareo
Mandoki 1993	2	14 y 16	300-400	-	100%	No
Blanz 1993	57	10-21 (16,8)	75-800 (285)	1-75 meses (media 311 días)	88%	Cambios EEG, SEP, hipotensión ortostática, sialorrea cansancio
Frazier 1994	11	12-17 (14)	125-825 (370,5)	6 sem.	82%	Un paciente crisis comicial, otro aumento de peso
Jacobsen 1994	2	14 y 18	500 y 600	14 meses	100%	>peso, hipotensión, taquicardia, sialorrea, estreñimiento, sedación
Mozes 1994	4	10-12	150-300	23, 60, 65 y 70 sem.	100%	Cambios EEG, sialorrea, sedación, enuresis, TOC
Piscitelli 1994	11	14,1±2,1	340 ±110 (5,99±2,6 mg/kg/día)	6 sem.	Según niveles	No constan
Remschmidt 1994	36	18	50-800 (330)	-	Mayoría	Causaron 6 abandonos. Acatisia
Towbin 1994	1	13	400	15 meses	Media	Sialorrea y sedación transitorias
Kowatch 1995	10	6-15 (10)	75-225 (127,5)	-	Sí	No
Levkovitch 1995	2	15 y 16	450-550	-	100%	No
McEwan 1996	1	10	325	16 meses	Sí	Mareo, enuresis nocturna, sudoración
Turetz 1997	11	9-13 (11,3)	200-300 (227±34)	16 sem.	Si	Cambios EEG, sialorrea, sedación
Schultz 1997	15					

Total: 16 estudios diferentes, con 179 pacientes de 6-21 años tratados con dosis de 75-825 mg/día (la mayoría entre 300 y 400 mg/día), durante 6 semanas hasta 6 años, mejorando la mayoría (aunque algunos sólo moderadamente) y como efectos adversos: neutropenia, eosinofilia, cambios en EEG, sedación, sialorrea, estreñimiento, taquicardia o hipotensión.

107. Conley RR, Brecher MD. Risperidone versus olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. Poster del XI Congress ECNP, 1998.
108. Kinon BJ, Basson B, Szymanski K, Tollefson GD. Factors associated with weight gain during olanzapine treatment. XXIst CINP Congress 1998: Abstract: PT07053.

109. Dryden-Edwards RC, Reiss AL. Differential response of psychotic and obsessive symptoms to risperidone in an adolescent. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996; 6 (2): 139-45.
110. Remington G, Adams M. Risperidone and obsessive-compulsive symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 358-9.

**Tabla II. Estudios controlados de clozapina en niños y adolescentes con esquizofrenia.**

Primer Autor	Kumra 1996
Nº Sujetos	14,4±2,3
Edad (media±DS)	25-525 (176 + 149)
	Clozapina vs. 7-27 (16±8) haloperidol
Duración	6 semanas
Eficacia	70% (> que haloperidol)
Efectos adversos	44% Abandonos. Comicialismo, neutropenia, >peso en 1/3 de pacientes, sialo- rea, mareo

**Tabla III. Estudios abiertos de clozapina en trastornos generalizados del desarrollo.**

Primer autor	Zuddas 1996
Nº sujetos	3
Edad (media±DS)	8-12
Dosis mg/d (media±DS)	200-450
Duración (media)	3-5 meses
Eficacia	Los 3 a corto-plazo y 2 a largo plazo
Efectos adversos	Sedación transitoria y enuresis

**Tabla IV. Estudios abiertos de risperidona en niños y adolescentes con esquizofrenia.**

Primer autor	Nº sujetos	Edad (media±DS)	Dosis mg/d (media±DS)	Duración	Eficacia	Efectos adversos
Cozza 1994	2	15	1-6	> 1 sem.	100%	SEP
Simeon 1995	7	11-17	2-4	3 sem.	100%	No
Mandoki 1995	2	10 y 17	4 y 8	-	100%	SEP, >peso, galac- torrea, disforia
Quintana 1995	4	12-17	4-5	6 meses	75%	No
Sternlicht 1995	1	6	2	3 meses	Sí	No
Greevich 1996	16	9-20 (14,9)	2-10 (6)	Rev. historias	93%	Sedación
Sourander 1997	1	8	0,5	-	Sí	-
Armenteros 1997	10	11-18 (15,1)	4-10 (6,6)	6 sem.	Sí	Sedación, >peso, SEP

Total: 8 estudios diferentes, con 43 sujetos de 6-20 años tratados con 1-10 mg/día durante hasta 6 meses, eficacia alta 75-100%, y como efectos adversos: SEP, >peso, sedación, disforia, galactorrea.

**26** Tabla V. Estudios abiertos de risperidona en sujetos con trastornos generalizados del desarrollo.

<i>Primer autor</i>	<i>Nº sujetos (media±DS)</i>	<i>Edad (media±DS)</i>	<i>Dosis mg/d</i>	<i>Duración</i>	<i>Eficacia</i>	<i>Efectos adversos</i>
Casaer 1994	6	3-7	0,015-0,030 mg/kg	48 horas		Prolactinemia: mitad que en adultos. Somnolencia dosis-dependiente
Purdon 1994	2	29 y 30	6 y 8	-	100%	-
Lott 1994	13	adultos	1-8 (5,1)	6 meses	85%	Mayor agresividad
McDougle 1995	3	adultos	2-8	1 año	100%	-
Simeon 1995	2	13 y 14	1	3 sem.	100%	No
Demb 1996	3	5, 7 y 10	1-3	-	100%	-
Fisman 1996	14	9-17	0,75-1,5	2-14 meses	93%	Sedación inicial
Fisman 1996	1	13	1	12 meses	Sí	No
Hardan 1996	20	8-17	1,5-10	8-15 meses	65%	SEP, >peso, galactorrea, amenorrea
Frischauf 1997	1	12	1,5	3 sem.	Sí	No
Findling 1997	6	5-9 (7,4)	0,75-1,5 (1,1)	8 sem.	Sí	>peso (0,5-3,1 kg), sedación, SEP
Horrigan 1997	11	6-34 (18)	0,5-1,5 (1)	-	Sí	>peso en n=8 (0,47 kg/semana)
McDougle 1997	18	5-18 (10,2±3,7)	1-4 (1,8±1)	12 sem.	66%	>peso, sedación, sialorrea, agitación, enuresis
Perry 1997	6	7-14 (10,7)	1-6 (2,7±2,2)	1-8 meses (5,2±2,3) y n=3: 2 años	Sí	peso (5,4 kg/7 sem), sialorrea, sedación, hepatotoxicidad, discinesias retirada, empeoram. tics-fobias
Nicolson 1998	10	4,5-10,8 (7,2)	1-2,5 (1,3)	12 sem.	80%	>peso (3,5 kg), sedación
Schwam 1998	1	3	0,5	5 sem.	Sí	-
Doan 1998	1			-		Empeoram. insomnio y conducta al retirar
Posey 1999	2	23 y 29 meses			Sí	Taquicardia y > QTc-
Zuddas 2000	11	7-17 (12,3±3,8)	2,7±2	6-12 meses	91%	Distonía, amenorrea, >peso, insomnio

En total 19 estudios diferentes con 131 casos, de 2-34 años, durante 1714 meses, con dosis de 0,5-10 mg/día, con eficacia alta (66-100%). Como efectos adversos: amenorrea, galactorrea, aumento de peso, sedación, insomnio, aumento del QTc, hepatotoxicidad, sialorrea, SEP, distonías, estereotipias y empeoramiento de tics, fobias o agresividad, discinesias de retirada.

**Tabla VI. Estudios controlados de risperidona en sujetos con trastornos generalizados del desarrollo.**

<i>Primer autor</i>	<i>Nº sujetos</i>	<i>Edad</i> <i>(media±DS)</i>	<i>Dosis mg/día</i> <i>(media±DS)</i>	<i>Duración</i> <i>(media±DS)</i>	<i>Eficacia</i> <i>(media)</i>	<i>Efectos adversos</i>
McDougle 1998	31	28,1±7,32	2,9±1,4	12 sem.	57% (0% con placebo)	Sedación leve inicial

**Tabla VII. Estudios abiertos de olanzapina en niños y adolescentes con esquizofrenia.**

<i>Primer autor</i>	<i>Nº sujetos</i>	<i>Edad</i> <i>(media±DS)</i>	<i>Dosis mg/d</i> <i>(media±DS)</i>	<i>Duración</i>	<i>Eficacia</i>	<i>Efectos adversos</i>
Mandoki 1997	8	-	5-20	-	Similar a clozapina	-
Krishnamoorthy 1998	2	11	2,5-10 (7,5)	4 sem.	NO	Sedación, >peso, acatisia
Kumra 1998, Grothe 2000	8	15	12,5-20 (17,5±2,3)	8 sem.	Sgtvam. menor que con clozapina 300 mg/día	>transaminasas, sedación, náuseas, >peso, estreñimiento, taquicardia, cefaleas, agitación-insomnio, >psicosis, manía
Schulz 1999	6	12-17	2,5-20	-	Sí	-

Total: 4 estudios diferentes con 24 pacientes de 11?17 años tratados con 2,5?20 mg/día durante 4?8 semanas, con mejoría menor que clozapina en general y con efectos adversos: aumento de peso, sedación, cefaleas, náuseas, vómitos, estreñimiento, aumento de transaminasas y taquicardia.

**Tabla VIII. Estudios abiertos de olanzapina en sujetos con trastornos generalizados del desarrollo.**

<i>Primer autor</i>	<i>Nº sujetos</i>	<i>Edad</i> <i>(media±DS)</i>	<i>Dosis mg/d</i> <i>(media±DS)</i>	<i>Duración</i>	<i>Eficacia</i>	<i>Efectos adversos</i>
Horrigan 1997	2	9 y 10	10 y 20	-	Sí	Sedación leve inicial
Rubin 1997	1	17	30	-	Sí	-
Malek-Ahmadi 1998	1	8	7,5	> 2 días	Sí	No
Heimann 1999	1	14	40-80	> 6 sem.	Sí	Temblores leve con 80 mg/día
Potenza 1999	8	5-42	5-20 (7,8±4,7)	12 sem.	85%	>peso (8 kg), sedación
Kemner 2000	23	-	1,25-20	-	Sí	>peso
London 1998	1	-	7,5	3 sem.	No	Síndrome maniaco

Total: 7 estudios diferentes, con 37 sujetos de 5-42 años, con dosis de 1,25-80 mg/día, durante hasta 12 semanas, con eficacia 85-100% y como efectos adversos: aumento de peso, sedación, temblores leve, síndrome maniaco.

**28** **Tabla IX. Estudios abiertos de quetiapina en niños y adolescentes con esquizofrenia.**

<i>Primer autor</i>	<i>Nº sujetos</i>	<i>Edad</i> <i>(media±DS)</i>	<i>Dosis mg/d</i> <i>(media±DS)</i>	<i>Duración</i> <i>(media)</i>	<i>Eficacia</i>	<i>Efectos adversos</i>
Szighety 1998	1	14	200	2 meses	Sí	No
Healy 1999	1	15	200	4 meses	Sí	No

Total: 2 informes de caso único cada uno, con pacientes de 12 y 17 años respectivamente, tratados con 200 mg/día durante 2 y 4 meses respectivamente, con eficacia en ambos, con leves efectos adversos.

**Tabla X. Estudios abiertos de quetiapina en sujetos con trastornos generalizados del desarrollo.**

<i>Primer autor</i>	<i>Nº sujetos</i>	<i>Edad</i> <i>(media±DS)</i>	<i>Dosis mg/d</i> <i>(media±DS)</i>	<i>Duración</i> <i>(media)</i>	<i>Eficacia</i>	<i>Efectos adversos</i>
Martin 1999	6	6,2-15,3 (10,9±3,3)	100-350 (225±108)	16 sem.	33%	Sedación, >peso (0,9-8,2 kg), activación conductual, acatisia, comicialismo