

### **TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE WILLIAMS CON METILFENIDATO**

El Síndrome de Williams es una enfermedad genética caracterizada por unos rasgos faciales y hábito corporal diferenciales, anomalías dentales, retraso del crecimiento, retraso mental, estenosis vascular (como estenosis aórtica supra-avalvular), anomalías renales, así como hipercalcemia infantil.

Se estima la incidencia del S. de Williams en 1 de cada 25.000 nacimientos. En el 93% de los casos examinados presentan una delección del brazo largo del cromosoma 7 (7q11.23). Los niños con el S. de Williams presentan un perfil neuropsicológico único: la mayoría presenta un retraso mental leve o moderado y la función verbal suele ser superior a la función perceptivo visual.

Los niños con S. de Williams tienen una variedad de dificultades de conducta. En general, tienen problemas de concentración, mantenimiento de atención y control conductual. Finegan et al, 1994, (1) han señalado que los niños con S. de Williams tienen cuatro veces más probabilidad de tener un trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) que los niños de la población general. Niños que también presentan ansiedad excesiva y patrones de conducta estereotipada. Esta frecuente asociación del S. de Williams y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) sugirió a Power et al la posible utilidad terapéutica del metilfenidato en estos niños, publicando el primer trabajo de su utilización en niños con S. de Williams y (TDAH) con la presentación de 2 casos (2).

Se trata de un estudio piloto, utilizando la metodología del caso único, con dos niños varones de 7 y 8 años afectados de S. de Williams y TDAH (cumpliendo criterios DSM IV).

*Resultados:* en estos casos únicos, el metilfenidato a dosis de 10 mg (0,5 mg/kg) dos veces al día resulta útil para tratar sus problemas de conducta. Ahora bien señalan que, como en la población general con TDAH, la respuesta al metilfenidato sea altamente idiosincrásica y, por ello, la dosificación adecuada deba ser individualizada y probablemente relativamente pobre en el subgrupo de niños con S. de Williams que presenten ansiedad excesiva y conducta estereotipada.

En uno de los casos, en el medio familiar, mostró un incremento de su pasividad. La pasividad y el retraimiento

social son efectos conocidos de la medicación estimulante en niños con TDAH (Barkley et al, 1990: 3). Este efecto secundario es más común en niños con TDAH y retraso mental frente a niños con solo TDAH (4).

### **TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA INFANTIL CON CLOZAPINA**

La esquizofrenia de inicio en la infancia es una forma poco frecuente del trastorno que a menudo es refractaria al tratamiento.

La investigación en este campo ha sido limitada. Algunos trabajos evidencian que los neurolepticos típicos, de superior respuesta frente al placebo, presentan una limitada efectividad terapéutica, siendo los niños más sensibles a los efectos adversos extrapiramidales (5, 6). En el caso de los antipsicóticos atípicos, y en concreto la clozapina, los estudios realizados muestran una mejoría en alrededor del 75% de los adolescentes tratados, con una remisión total del 11% durante el tratamiento con clozapina, y suspensión del tratamiento en un 25% de los casos (por insuficiente respuesta terapéutica, deterioro de la clínica o severos efectos secundarios). La clozapina parece ser útil tanto para los síntomas positivos como para los negativos, si bien, ciertos síntomas negativos como la anergia, el mutismo y el bloqueo de pensamiento responden menos (como ocurre también con los adultos). Los efectos secundarios molestos fueron sedación, hipersalivación y aumento de peso.

En este trabajo reseñado: Kumra et al (7) presentan el primer estudio doble ciego de la clozapina en niños y adolescentes con esquizofrenia de inicio precoz refractaria al tratamiento.

*Muestra:* veintiún niños y adolescentes (11 chicos y 10 chicas) de edad media de 14 años ( $\pm 2,3$  años), cumpliendo criterios diagnósticos de esquizofrenia DSM III-R, refractaria por lo menos a 2 diferentes neurolepticos.

Los pacientes fueron distribuidos al azar en un estudio doble ciego de 6 semanas de comparación paralela de clozapina [dosificación media de la última semana fue de:  $176 \pm 149$  mg/d (rango: 25-525 mg/d) o  $3,07 \pm 2,59$  mg/kg/d (rango: 0,34-7,53 mg/kg/d)], y de haloperidol [dosis media de la última semana fue de:  $16 \pm 8$  mg/d (rango: 7-27 mg/d) o  $0,29 \pm 0,19$  mg/kg/d].

*Resultados:* la clozapina fue superior al haloperidol en todas las medidas de psicosis. Mejorando los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia. Sin embargo, la neutropenia y las crisis convulsivas fueron los mayores problemas con la clozapina que también presentó mayor somnolencia y salivación mientras que el haloperidol produjo más insomnio. Un tercio de los pacientes con clozapina dejaron el tratamiento.

Concluyendo que la clozapina tiene una notoria superioridad en el tratamiento de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia de inicio precoz refractaria al tratamiento. Sin embargo, a causa del posible incremento de efectos tóxico en la población pediátrica es esencial el detallado control de los efectos secundarios.

#### **TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA INFANTIL CON RISPERIDONA**

Si bien, como ya habíamos visto en la reseña anterior, la esquizofrenia infantil es rara, en cambio es frecuente su presentación durante la adolescencia: hasta 1 de cada 3 pacientes que desarrollan una esquizofrenia presentan sus síntomas psicóticos antes de los 18 años (8).

La esquizofrenia de inicio precoz generalmente se asocia con un desenlace pobre durante la adolescencia y la adultez lo que se complica por la mayor sensibilidad frente a los efectos secundarios de tipo extrapiramidal de los niños y adolescentes.

Por todo ello, crece el interés en los llamados antipsicóticos atípicos: antipsicóticos eficaces (frente a la sintomatología psicótica positiva, la negativa, y los pacientes resistentes) menor incidencia de efectos extrapiramidales y ausencia o menor inducción de hiperprolactinemia.

La risperidona es uno de estos antipsicóticos atípicos: posee actividad antagonista sobre los receptores de la 5HT, noradrenalina (alfa 1 y 2), histamina y dopamina (D<sub>2</sub>). La risperidona tiene una eficacia demostrada frente a la sintomatología positiva y negativa respecto a placebo y los neurolépticos clásicos como el haloperidol, y otros atípicos como la clozapina, demostrando una eficacia similar con menos efectos adversos. En España, se comercializó en 1994 (Risperdal -R-), habiéndose señalado la dosis óptima entre 4 y 8 mg/d (9).

De aquí el interés del estudio retrospectivo tipo diseño abierto de Grcvich et al (10) valorando la seguridad y la eficacia de la risperidona en niños y adolescentes.

*Muestra:* dieciséis niños y adolescentes (13 chicos y 3 chicas), entre 9 y 20 años de edad (edad media de 14,9 años  $\pm$  2,72 a). Atendidos 12 en Centro de tratamiento residencial y 4 en régimen ambulatorio. Todos ellos afectos de trastornos psicóticos cumpliendo criterios DSM III-R: trece con esquizofrenia, 1 con trastorno esquizofreniforme y 2 afectos de trastorno esquizoafectivo. Once de los 16 pacientes habían recibido tratamiento previo con neuroléptico sin resultado.

*Dosificación:* la dosis óptima de risperidona fue de 5,93  $\pm$  2,79 mg/d (rango 2,0-10,0). La administración de la risperidona generalmente se inició con una dosis de 1 mg/d 2 veces al día e incrementada cada 3 ó 4 días tanto como fuera necesario hasta la máxima eficacia clínica.

*Resultados:* quince pacientes, todos menos uno, presentaron una adecuada respuesta clínica a la risperidona, mostrando una significativa reducción, clínica y estadística, de los síntomas psicóticos, tanto positivos como negativos. Permitiendo la retirada de la mayoría de otros fármacos psicótropos administrados (5 pacientes con neurolépticos, 5 pacientes con medicación antiparkinsoniana, 2 con carbonato de litio, uno con fenobarbital, otro con carbamacepina y uno con clonazepan).

*Tolerancia y seguridad:* La risperidona fue en general bien tolerada: en 8 no hubo efectos secundarios y 7 los tuvieron sin interferir en su funcionamiento. Un paciente tuvo síntomas extrapiramidales y sedación que interfiriendo en su funcionamiento requirieron la suspensión de la risperidona.

El efecto secundario más común fue la sedación (en 5 de los 16). La sedación fue transitoria y de grado insuficiente para requerir la reducción de dosis u otras medidas.

Otros efectos secundarios fueron: tres pacientes presentaron síntomas extrapiramidales durante el tratamiento con risperidona, dos requirieron el tratamiento con benzotropina 0,5-1,0 mg/d y la reducción de dosis de risperidona fue suficiente en el tercero. Dos pacientes presentaron enuresis abordada con tratamiento conductual. Uno presentó lenguaje titubeante resuelto con la reducción de dosis de risperidona. Un paciente presentó sialorrea que no requirió tratamiento.

En 5 pacientes en tratamiento con risperidona, se administró concomitantemente: clonidina, carbonato de litio, carbamacepina, propranolol, ácido valproico o clonazepan sin aparentes efectos adversos.

*En resumen:* la risperidona resulta segura y eficaz en la reducción de la sintomatología esquizofrénica en esta edad.

- 132 Considerando que la estrategia de dosificación gradual puede minimizar el riesgo de sintomatología extrapiramidal y maximizar los efectos terapéuticos de la risperidona en los

pacientes psiquiátricos (preadultos) con enfermedad esquizofrénica.

*X. Gastaminza*

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Finegan J, Sitarenios G, Smith M, Meschino W. Attention deficit hyperactivity disorder in children with Williams Syndrome: Preliminary findings. Paper presented at Williams Syndrome Association Annual Professional Conference. San Diego; 1994.
2. Power TJ, Blum NJ, Jones SM, Kaplan PE. Brief Report: Response to Methylphenidate in two children with Williams Syndrome. *J Autism Dev Dis* 1997;27(1):79-87.
3. Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K. Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics* 1990;88:184-92.
4. Handen BL. Pharmacotherapy in mental retardation and autism. *School Psychol Rev* 1993;22:162-83.
5. Pool D, Bloom W, Mielke Dh, Roniger JJ, Gallant DM. A controlled evaluation of loxitan in 75 schizophrenic patients. *Curr Ther Res* 1976;19:99-104.
6. Spencer EK, Campbell M. Children with schizophrenia: diagnosis, phenomenology, and pharmacotherapy. *Schizophr Bull* 1994;20:713-25.
7. Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK, McKenna K, Gordon CT, Lenane MG, et al. Childhood-Onset Schizophrenia. A double-blind Clozapine-Haloperidol Comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1090-7.
8. Beratis S, Gabriel J, Hoidas S. Age at onset in subtypes of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 1994;20:287-96.
9. Alvarez Martínez E. Experiencia en España con los antipsicóticos atípicos. En: García Ribera C, ed. *Nuevos antipsicóticos atípicos*. Barcelona: Masson; 1996. p. 83-101.
10. Grcevich SJ, Findling RL, Rowane WA, Friedman L, Schulz SC. Risperidone in the Treatment of Children and Adolescents with Schizophrenia: A Retrospective Study. *J Child Adolescent Psychopharmacol* 1996;6(4): 251-7.