

## LA OLANZAPINA EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA DE INICIO EN LA INFANCIA

La olanzapina es un potente antagonista 5-HT<sub>2a/2c</sub>, dopaminérgico D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> y D<sub>4</sub> con actividad anticolinérgica, que presenta un perfil cuya afinidad sobre los receptores es similar a la clozapina. S. Kumra, I.K. Jacobsen, (1998), han realizado un estudio piloto para examinar la eficacia de la olanzapina en la esquizofrenia de inicio en la infancia, cuando ésta aparecía como refractaria al tratamiento habitual.

Los autores, desde 1990, llevan a cabo un estudio clínico y neurobiológico de pacientes que presentan un inicio de esquizofrenia en la infancia, refractario al tratamiento con neurolépticos típicos. Los estudios longitudinales ponen de relieve que en los niños aparece una evolución psicopatológica más intensa que en los adultos, después de la aparición del cuadro psicótico, tal eventualidad puede apreciarse en los cambios que se aprecian en la RM cerebral (Rapoport, 1997).

Los antipsicóticos "atípicos" como la clozapina son un buen recurso terapéutico para el tratamiento de niños y adolescentes con esquizofrenia cuando ésta aparece refractaria al tratamiento con neurolépticos típicos (Jacobsen, 1994; Remschmidt, 1994). Ya (Kumra, 1996) en un ensayo terapéutico con administración de clozapina en niños con esquizofrenia, pudo demostrar su mejor eficacia sobre el haloperidol, tanto en lo referente a la sintomatología positiva como para la negativa, a partir de la sexta semana de tratamiento. Con mejoría progresiva posterior con tratamiento sostenido a largo plazo. Aunque conviene no olvidar que un 44% (12 en la muestra) de los pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento con clozapina, al presentar, crisis epilépticas (3 sobre 12), alteraciones hemáticas (2 sobre 12) y falta de respuesta al tratamiento (7 sobre 12).

Son estos resultados lo que han llevado a S. Kumra e I.K. Jacobsen al ensayo de un fármaco con perfil semejante y mayor seguridad para pacientes psiquiátricos con esquizofrenia refractaria al tratamiento, utilizando la olanzapina, antipsicótico atípico de "segunda generación"; la cual es una tienobenzodiazepina análoga a la clozapina con patrón de afinidad similar in vitro a los mismos receptores, excepto que la olanzapina carece de actividad en el receptor alfa-2. Los ensayos terapéuticos muestran que la clozapina presenta una mayor eficacia sobre la sintomatología negativa comparada con el

haloperidol, con menor riesgo de efectos extrapiramidales, sin riesgo de agranulocitosis y/o crisis epilépticas (Beasley, 1996). La eficacia de la olanzapina en la esquizofrenia refractaria todavía no se ha probado, aún, adecuadamente.

El estudio que han realizado para examinar la eficacia, seguridad y nivel de dosis óptima de la olanzapina en niños y adolescentes se ha hecho en pacientes con esquizofrenia refractaria o con intolerancia a otros fármacos. Se realizó el trabajo con una muestra de ocho niños y adolescentes, con un estudio-ensayo abierto o doble-ciego con olanzapina. Comparando los resultados con los de 15 niños y adolescentes con esquizofrenia de inicio en la infancia que recibieron tratamiento con clozapina durante 6 semanas. El grupo lo constituía una serie de niños y adolescentes esquizofrénicos, con edades entre 6 y 18 años (criterios DSM-III-R) con fracaso anterior a dos tratamientos con neurolépticos típicos. Hasta el inicio del cuadro psicótico todos los sujetos mostraban un CI y adquisición de habilidades sociales normales. Las dosis administradas de clozapina variaron de 6,25 mg hasta 25 mg/día, de acuerdo con el peso de los pacientes. Se aumento individualmente cada 3/4 días hasta doblar la dosis inicial, en algún caso. Para el estudio abierto con olanzapina se siguió el siguiente procedimiento:

- a) Evaluación de selección, realizada a los niños y a sus familiares, con entrevista de historia personal y del desarrollo detallada.
- b) Diagnóstico estado premórbido de las funciones determinadas gracias a registros previos y entrevistas clínicas y estructuradas (*School-Age Children-Epidemiologic* versión Orvaschel, 1980 y con la *Diagnostic Interview for Children and Adolescents-Revised* Reich y Welner, 1988).
- c) Tras un período de observación de 2 semanas, siguieron durante un intervalo de 2 a 28 días libres de medicación previos al tratamiento con olanzapina (intervalo medio de 10 días). A veces, el lavado de medicación fue más corta en función del cuadro clínico (p. e., conducta autoagresiva, violencia, etc).

Trataron con olanzapina a ocho pacientes durante dos meses con una dosis inicial de 2,5 mg a días alternos cuando el peso era < 40 k o con 2,5 mg diarios si el peso era > 40 k; al tercer día se podía incrementar en 2,5 mg/día en los de < 40 k o en 5 mg/día cuando el peso era > 40 k. De acuerdo con el estado físico, des-

208

pués se ajustó la dosis entre cada 5 ó 9 días. La dosis máxima diaria fue de 20 mg. Si clínicamente era necesario, se reducía la dosis en función de los efectos adversos.

La evaluación se realizó con diversas escalas que medían: aspectos comportamentales, síntomas clínicos positivos y negativos, efectos secundarios, clínica neurológica, manifestaciones extrapiramidales y de movimientos involuntarios, junto a valoraciones biológicas. Los datos recogidos permitían conocer:

- a) Variables demográficas.
- b) Puntuaciones de respuesta.
- c) Efectos secundarios al tratamiento.

Los resultados del estudio con olanzapina (8 pacientes) y la comparación con el grupo tratado con clozapina (15 pacientes) con dosis media de medicación al mes y medio de tratamiento fue:

- a) La olanzapina de  $17,5 \pm 2,3$  mg/día (rango de 12,5 a 20 mg) ó  $0,27 \pm 0,11$  mg/kg por día (rango 0,15 a 0,41).
- b) La clozapina,  $317 \pm 147$  mg/día (rango 100 a 600 mg) ó  $5,42 \pm 2,84$  mg/kg por día (rango 1,28 a 8,88).

Apreciándose que la respuesta clínica a la octava semana con olanzapina, en relación al inicio, había en las diferentes escalas:

- a) Un 33% de mejoría en la *Bunney-Hamburg rating scale*.
- b) Un 19% de mejoría en la *BPRS Brief Psychiatric Rating Scale*.
- c) Un 21% de mejoría en la *SANS Scale assessment negative symptoms*.
- d) Un 6% de mejoría en la *SAPS Scale assessment positive symptoms*.

En contraste el tratamiento con neurolépticos típicos, se podía apreciar tan solo:

- a) Un 23% de mejoría en la *Bunney-Hamburg*.
- b) Un 17% de Mejoría en la *BPRS*.
- c) Un 27% mejoraban en la *SANS*.
- d) Un 1% mejoraba en la *SAPS*.

En la *CGI clinical Global impression*, para la evaluación del efecto benéfico se apreció que: de los ocho pacientes con olanzapina, tres registraron una alta mejoría, dos de ellos una mejoría mínima, uno ningún cambio, otro empeoró mínimamente y, por último, uno empeoró mucho. Cuatro pacientes de los ocho o sea un 50% han seguido el tratamiento con olanzapina y, en dos

**Mejoría en relación al inicio (a los dos meses)**

<i>Escalas de evaluación</i>	<i>Neurolépticos típicos</i>	<i>Olanzapina</i>
Bunney-Hamburg rating scale	23%	33%
Brief Psychiatric Rating Scale	17%	19%
Seale Assessment Negative Symptoms	27%	21%
Scale Assessment Positive Symptoms	1%	6%

casos, los familiares han apreciado alguna mejoría adicional después del alta.

A nivel de efectos secundarios, parece ser que la olanzapina fue moderadamente bien tolerada; lo más frecuente fue: elevación transitoria de los niveles de transaminasas en siete casos; aumento del apetito, incremento de la agitación, náuseas/vómitos, insomnio, somnolencia, taquicardia sostenida y cefalea, en seis casos; dificultad de concentración y estreñimiento en cinco. Durante el ensayo, siete de los ocho pacientes requirieron tratamiento con benzodiazepinas para reducir la agitación y el insomnio (dosis entre 2 y 8 mg de loracepán al día). En un paciente con reversión del ciclo sueño-vigilia, aumento de irritabilidad y delirios de grandeza, se añadió Litio. No hubo casos con neutropenia, ni anomalías al EEG, o crisis epilépticas con la olanzapina. La presencia de efectos extrapiramidales o movimientos anormales fueron mínimos. Sin cambios tanto en la *Abnormal Involuntary Movements Scale* (Rapoport, 1985) como en la *Simpson-Angus Scale for Extrapryramidal Side Effects* (Simpson y Angus, 1995).

Sin lugar a dudas que la ausencia de respuesta al tratamiento con neurolépticos típicos en la esquizofrenia con inicio en la infancia es bastante infrecuente. Este primer ensayo con olanzapina en paidopsiquiatría sugiere que ésta es efectiva en la reducción de los síntomas psicóticos en los niños refractarios al tratamiento con neurolépticos típicos. Ya que:

- a) Ocho (53%) de los 15 pacientes tratados con clozapina (versus ninguno de los tratados con olanzapina) todavía cumplían criterios clínicos al mes y medio de tratamiento.
- b) A los dos meses, 2 (25%) de los 8 pacientes con olanzapina presentaron una buena respuesta y 1 (12,5%) de los 8 la respuesta fue parcial.

El interés de la olanzapina se sitúa en el perfil de seguridad de efectos secundarios relativamente tolerables y el aumento de efecto terapéutico; que en algunos niños se aprecia que se ha tomado una buena "línea" de tratamiento para la esquizofrenia refractaria de inicio en la infancia. En pacientes adultos, el tratamiento con olanzapina está asociado a un menor riesgo de discinesia tardía, comparada con los neurolépticos típicos y, por otra parte, no da lugar a los efectos secundarios de la clozapina, tales como neutropenia o crisis epilépticas (Beasley, 1996).

Todavía la olanzapina es un agente nuevo y la experiencia clínica en población infantil es limitada. Por ello, no parece indicado ser partidario de este fármaco como primer tratamiento para cualquier otro tipo de trastorno infantil. En el tratamiento de la esquizofrenia en los adultos, identificar la mejor respuesta al fármaco lo más precozmente en el curso de su enfermedad ayuda a mejorar los resultados a largo plazo (McGlashan y

Johannessen, 1996). En los esquizofrénicos de inicio en la infancia, que con olanzapina (cuatro casos) observaron una mejoría sostenida más allá de los dos meses de tratamiento. Este resultado es, a todas luces, impresionante ya que antes de iniciar la olanzapina, ninguno de estos niños respondió a los neurolépticos típicos ni a la risperidona. Hoy por hoy la clozapina permanece como tratamiento "gold standard" para estos trastornos, y los niños y adolescentes con esquizofrenia refractaria al tratamiento podrían recibir tratamiento con clozapina, a pesar de la obligación de atención monitorizada y de los riesgos que su uso comporta.

En conclusión, estos resultados preliminares sugieren la superioridad de la clozapina para la esquizofrenia de inicio en la infancia refractaria al tratamiento con neurolépticos típicos. Para probar la eficacia relativa de la olanzapina y la clozapina más sistemáticamente, los autores que hemos citado están realizando una comparación doble-ciego entre estos dos tratamientos.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Beasley C, Tollestson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S, (Olanzapine HGAD Study Group). Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of de North American double-blind Olanzapine trial. *Neuropsychopharmacol* 1996;14:111-3.
2. Campbell M, Palig M. Subjective treatment Emergent Symptoms Scale (STESS). *Psychopharmacol Bull* 1985;21:1063-82.
3. Jacobsen LK, Walker M, Edwards J, Chappell P, Woolston J. Clozapine in the treatment of a young adolescent with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33:645-50.
4. Kumra S, Frazier J, Jacobsen LK, et al. Childhood-onset Schizophrenia: a double-blind clozapine-halopendol comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1090-7.
5. Kumra S, Jacobsen LK, Lenane M, Barbara MS, et al. Childhood-onset Schizophrenia: An Open-Label Study of Olanzapine in Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37:(4).
6. Mozes T, Toren P, Chernauzan N, et al. Case study: clozapine treatment in very early onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:65-70.
7. Orvaschel H, Tabrizi M, Chambers W. Schedule for affective disorders and Schizophrenia for School-age children Epidemiologic Version (Kiddie-SADS-E). 3ª ed. Fort Lauderdale, FL: Nova University; 1980.
8. Rapoport J, Connors C, Reating N. Rating scales and assessment instruments for use in pediatric psychopharmacology research. *Psychopharmacol Bull* 1985;21:1077-9.
9. Rapoport JL, Giedd J, Kumra S, et al. Childhood onset Schizophrenia: progressive ventricular change during adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:897-903.
10. Reich W, Welner Z. DICA-RC (DSM-III-R Version), revised version, V-R. St. Louis: Washington University; 1988.
11. 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.
12. Simpson G, Angus JSW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1970;212:9-11.

*J. Tomás, A. Bielsa, M. L. Teixido,  
X. Gastaminza, C. Crespo  
Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.*