

P. Rodríguez-Ramos¹
J. R. Gutiérrez²

Cuestiones pendientes sobre los antipsicóticos clásicos y nuevos en la infancia y la adolescencia

1 Servicios de Salud Mental de Tetuán. Comunidad de Madrid.
2 Servicio de Psiquiatría. Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

Classical and new or bymodal antipsychotics in childhood and adolescence disorders: remaining questions

Correspondencia:
P. Rodríguez-Ramos
Servicios de Salud Mental de Tetuán
Maudes, 32
28003 Madrid

RESUMEN

Cuarenta y cinco años de uso clínico de antipsicóticos clásicos (APC) han puesto de manifiesto tanto su eficacia en diversos trastornos de la infancia y la adolescencia como los riesgos de su uso abusivo e indulgente, o la presencia de reacciones adversas importantes (síntomas extrapiramidales, empeoramiento cognoscitivo). Los nuevos antipsicóticos bimodales (APB) parecen mantener la eficacia clínica, mejorar algunos otros aspectos sintomáticos que no cubrían los APC y dan lugar a menos reacciones adversas. Su utilización en psiquiatría de la infancia y la adolescencia deberá basarse en un conocimiento riguroso de sus propiedades y riesgos de utilización. Para ello son necesarios estudios que analicen la respuesta clínica, pero que también sean rigurosos en la medida de los síntomas extrapiramidales, las consecuencias cognitivas y otras reacciones adversas.

PALABRAS CLAVE

Antipsicóticos. Infancia. Adolescencia.

ABSTRACT

45 years of therapeutic experience with classical antipsychotics in childhood and adolescence disorders shows both efficacy and risks due to improper use or to severe adverse effects (extrapyramidal symptoms, cognitive impairment).

New or bymodal antipsychotics with similar clinical efficacy, enhance negative symptoms with fewer neuroleptic adverse reactions. Its use in child and adolescent psychiatry should be based on the knowledge of its characteristics, analysed through studies of clinical response and rigorous measures of extrapyramidal symptoms, cognitive outcome and other adverse effects.

KEY WORDS

Antipsychotics. Childhood. Adolescence.

46 INTRODUCCIÓN

En este caso, lo importante no es la cercanía del año 2000, sino que desde hace casi 50 años se utilizan fármacos antipsicóticos en muy diversos trastornos psicopatológicos de los niños y los adolescentes, lo que permite revisiones críticas de este período. También importa que últimamente han aparecido nuevos fármacos con similares capacidades terapéuticas, que en apariencia son más eficientes pero que, para ser utilizados con ventajas, han de aprovecharse de la experiencia de este medio siglo.

Probablemente en este tiempo hemos aprendido qué trastornos pueden requerir su administración; pero es necesario destacar algunos aspectos conflictivos, como hacen tres de las más profundas y recientes revisiones realizadas en España [Mardomingo 1997 ⁽¹⁾, Castro Fornieles 1998 ⁽²⁾, Gutiérrez Casares et al 1998 ⁽³⁾]:

1. Se trata de fármacos utilizados en muchos pacientes y durante mucho tiempo.
2. A pesar de que en algunos trastornos no existen estudios rigurosos que avalen su prescripción.
3. A veces son utilizados sólo como "tranquilizantes", en el sentido peyorativo del término.
4. Los tratamientos no siempre se han realizado con medidas adecuadas, previas y de seguimiento, para controlar las reacciones adversas y las consecuencias diferidas del tratamiento con antipsicóticos.
5. La utilización de los antipsicóticos recientes debería basarse en un buen conocimiento de sus características farmacológicas y clínicas.
6. Acompañándose de métodos rigurosos para la medida de sus cualidades y sus inconvenientes.

En 1953, un año después de la introducción de la clorpromacina en psiquiatría, Heuyer et al publicaron sus resultados en psiquiatría infantil ⁽⁴⁾; y ya en 1956 habían aparecido al menos cinco artículos sobre el uso de la clorpromacina en niños y adolescentes con esquizofrenia o retraso mental complicado [Bair y Herold ⁽⁵⁾, Adamson ⁽⁶⁾, Rettig ⁽⁷⁾, Freedman et al ⁽⁸⁾, y Heuyer et al ⁽⁹⁾]. Durante el

siguiente decenio se extendería ampliamente la aplicación de neurolépticos, incluso más allá de los mismos trastornos para los que se ha demostrado eficaz su uso en la actualidad ⁽¹⁰⁾.

A partir de entonces, el tratamiento con neurolépticos ha sido una práctica bastante extendida entre poblaciones conflictivas; como es el caso de los deficientes mentales ^(11, 12), que han venido recibiendo tratamientos prolongados y de politerapia, a dosis en ocasiones muy elevadas, durante períodos indefinidos y con objetivos difusos más que precisos ⁽¹³⁾. Así, estudios ya clásicos han puesto de manifiesto que entre el 25% y el 64% de los menores institucionalizados por deficiencia mental tomaban neurolépticos en esas condiciones ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

En contraste con la abundancia de su uso y de estudios de efecto sobre los síntomas, ha resultado más escasa la atención a las reacciones adversas y riesgos diferidos por el tratamiento con antipsicóticos; hasta el punto de permanecer vigente lo sustancial de las consideraciones de DiMascio en 1970: "La literatura es (terriblemente) inadecuada y (absolutamente) indocumentada respecto a la incidencia y severidad de los efectos perjudiciales de los neurolépticos en los niños" ⁽¹⁷⁾. Por ejemplo, en la *Psicofarmacología de la Infancia y la Adolescencia* editada por Wiener en 1977, Cantwell consideraba que "el uso prolongado aparentemente no da lugar a efectos adversos significativos" ⁽¹⁸⁾, mientras que Magda Campbell, entre otros, advertía sobre los riesgos inmediatos y diferidos del uso de neurolépticos ⁽¹⁹⁾.

Algunos riesgos habían tardado poco en ser percibidos; ya en 1959 Shaw et al llamaban la atención sobre las reacciones adversas inmediatas a estas edades (crisis convulsivas, espasmos musculares, nistagmus, vómitos y dificultades respiratorias) ⁽²⁰⁾; confirmadas y ampliadas por estudios posteriores ^(21, 22).

Otros problemas fueron manifestándose tras años de experiencia, como las discinesias por retirada del tratamiento que ya están descritas en niños en 1972 ^(23, 24). Sucesivos estudios mostrarían que las discinesias tardías pueden ser frecuentes y perturbadoras entre los niños bajo tratamiento prolongado ⁽²⁵⁻²⁷⁾.

En consecuencia, se empezaron a proponer medidas preventivas más adecuadas, como restringir las prescripciones a los casos graves e indicados y mantener el tratamiento lo menos posible⁽²⁸⁾; sugiriendo mejorarse con controles periódicos de síntomas motóricos, revisiones de dosis, vacaciones medicamentosas, y conocimiento riguroso de los riesgos a largo plazo en los grupos de pacientes tratados con cada fármaco⁽²⁹⁾.

La influencia sobre el funcionamiento y el rendimiento cognitivos, en ocasiones favorable pero muchas otras deletérea, ha sido el otro gran problema descrito entre las consecuencias adversas del uso de los neurolepticos clásicos (ver más adelante).

Puede hacerse una prueba: comparar, en los artículos dedicados al tema, los métodos de medida y el espacio dedicado a valorar los efectos deseados con los métodos y el espacio dedicados a valorar las reacciones adversas. Su cociente podría ser un buen indicador de interés por la vigilancia de efectos deseados y colaterales.

Las experiencias antiguas con riesgos de negligencias en la prescripción y el seguimiento, o los datos de alteraciones motóricas posteriores, así como los riesgos de efectos negativos sobre el funcionamiento cognitivo, aconsejan profundizar en cómo usar racionalmente los antipsicóticos y en contrastar las presumibles ventajas de los nuevos mediante la valoración rigurosa de las reacciones adversas y otros efectos colaterales.

Además, los nuevos antipsicóticos no son semejantes en sus mecanismos de acción, por lo que

pueden ofrecer distintas propiedades, terapéuticas o yatrogénicas, para la infancia y la adolescencia; propiedades que han de explorarse con estudios precisos, incluyendo las reacciones adversas inmediatas y los efectos diferidos de su administración.

ANTIPSIKÓTICOS CON APELLIDO

Antipsicótico y neuroleptico eran términos equivalentes hasta la aparición primero de las benzamidas y, posteriormente, de otros elementos, cuyo prototipo es la clozapina, capaces de mantener la acción antipsicótica sin producir los habituales efectos neurolepticos asociados. Diversos intereses, no sólo sanitarios, han ido promoviendo la separación del grupo de antipsicóticos denominados "nuevos o atípicos", pero sin ser capaces de aplicar un término claramente diferenciador de sus propiedades químicas, farmacológicas o clínicas, ya que, siendo nuevos y atípicos, no llegan constituir un grupo suficientemente homogéneo.

Tanto los antipsicóticos clásicos como los nuevos son fármacos inespecíficos, que carecen de una actividad selectiva sobre un sistema de mediadores, actuando sobre varios sistemas, con afinidad diferente de cada fármaco sobre cada sistema y sobre unos u otros sistemas neurotransmisores. No obstante, una característica común a los nuevos, que les diferencia de los anteriores, es su *afinidad por los receptores postsinápticos 5HT₂, mucho más intensa que por los D₂* (tabla 1); y que parte de su

Tabla 1 Diferencias y semejanzas entre antipsicóticos típicos y atípicos

	<i>Anti Psicóticos Típicos</i>	<i>Anti Psicóticos Atípicos</i>
<i>Catalepsia y S. E. Piram.</i>	Fácil	Difícil
Selectividad sobre los diversos receptores	No (Variable)	No (Variable)
Afinidad D ₂	Si	Si
Regulación al alza de los Receptores D ₂	Si	No
Afinidad D ₁ > Afinidad D ₂	No	Si (Variable)
Actividad sobre rec. D Mesolímb./Nigroestr.	= 1	> o >> 1
Afinidad receptores 5HT	Baja o nula	Alta
Ocupación receptores D ₂ / 5HT	Muy alto <<< 1	Muy bajo >>> 1
Afinidad recept. alfa-1	Variable	Variable
Flujo sanguíneo (Frontal, Cingulado anterior, Tálamo)	Disminuido	Aumento

48 eficacia clínica se presume debida a esa característica. Por ello, podrían denominarse Antipsicóticos Bimodales —con Afinidad 5HT2 y D2 No Selectiva—; y esa tendencia es la que se observa en VanKammen y Marder (1995)⁽³⁰⁾ al denominarlos Antagonistas de la Dopamina y la Serotonina. Pero también actúan sobre los sistemas alfa-1 con afinidad variable según cada fármaco, y ello podría ser importante en su acción terapéutica.

Además de la afinidad por varios tipos de receptores serotoninérgicos, no sólo por los 5HT2, estos antipsicóticos bimodales tienen una *mayor selectividad por los receptores D2 mesolímbicos que por los nigroestriados*, aunque variable según cada fármaco. Dado que los receptores de las áreas mesolímbicas se postulan como relacionados con los síntomas psicóticos, mientras que los de las vías nigroestriadas están relacionados con los síntomas extrapiramidales, los antipsicóticos bimodales tendrían una ventaja añadida de *selectividad topográfica*. No obstante, esta aparente selectividad regional parece deberse a que estos compuestos son más afines por determinados subgrupos de receptores D2 y 5HT2 que son más abundantes en unas u otras regiones cerebrales.

Otra característica diferencial parece que podrá obtenerse a partir de los estudios de neuroimagen funcional. Si se confirman los hallazgos de Miller et al en pacientes con esquizofrenia⁽³¹⁾, los antipsicóticos clásicos provocan una disminución de flujo en las regiones frontales, cingulares anteriores y talámicas, mientras que los antipsicóticos bimodales incrementan el flujo sanguíneo en esas

zonas. Estas regiones cerebrales parecen estar implicadas en diversos procesos de aprendizaje, lo que apoyaría las diferencias en el rendimiento cognitivo que parecen observarse con el uso de unos y otros fármacos.

Según estas características farmacodinámicas los AP Bimodales (APB) podrían ejercer su efecto antipsicótico a través de la acción combinada de al menos tres vectores, el D2, el 5HT2 y el alfa-1, pues tienen acción sobre estos tres tipos de receptores; lo que no ocurre con los AP "Clásicos" (APC) que tendrían dos vectores de acción, el D2 y el alfa-1. Además, el bloqueo de los APB sobre los receptores D2 tiene lugar con diferente intensidad según las zonas, lo que tampoco sucede con los APC (tabla 2). De hecho, el tratamiento con clozapina en jóvenes muestra un incremento de los niveles séricos de serotonina, 3-metoxi-hidroxi-fenilglicol, norepinefrina y epinefrina, no que no sucedía en los tratados con APC, en uno y otro caso pacientes de 14 a 22 años afectos de esquizofrenia⁽³²⁾.

Entre los APB parecen existir diferencias de afinidad sustanciales respecto a los receptores 5HT y a los D; por ejemplo, la clozapina parece ser el único con una afinidad D4 importante, y el único con una afinidad D4 superior a la D2. Éstos y otros hallazgos ponen en evidencia el conocimiento limitado sobre la farmacodinamia: existen más subtipos de receptores dopaminérgicos (5 ó 6) y serotoninérgicos (más de 14) que, en algunos casos, serían subfamilias de los D2 y 5HT2, con funciones por estudiar, y sobre los que los nuevos

Tabla 2. Propiedades farmacodinámicas: afinidad relativa por diversos receptores

	D1	D2	D4	5HT1	5HT2	5HT3	a1	a2	M1	H1
Clozapina	+	+	++	+	++	+	++	++	++	++
Risperidona		++	?		++		++	++		+
Olanzapina	+	++	+		++	+	++	+	++	++
Sertindol		++	?		++		++	+		
Quetiapina	+	+	+		++		+	+	+	++
Ziprasidona	+	++		+	++		+			

Estimaciones a partir de los estudios disponibles y de las revisiones de Gerlach, García Rivera C. Antipsicóticos atípicos: De los modelos en animales a los efectos clínicos. En: Nuevos Antipsicóticos Atípicos. Barcelona: Masson; 1996; pgs. 43-65 y de Caley CF, Rosenbaum S. Focus on quetiapine: The fourth atypical antipsychotic. Formulary 1998;33(2):105-19.

antipsicóticos tendrían afinidades y selectividades aún desconocidas.

Las diferencias farmacocinéticas han de ser tenidas en cuenta para los cálculos de dosis, incrementos de la misma y momentos de medición de efectos. Así, parece tener poco fundamento el incremento de dosis de clozapina u olanzapina antes de los siete días que es el momento en que alcanza su estado estable la dosis administrada desde una semana antes, lo mismo ocurre con la risperidona en períodos inferiores a cinco días. Conocer su alto grado de unión a proteínas o los sistemas enzimáticos implicados en cada metabolismo facilita las previsiones de interacciones en este aspecto farmacocinético ante la sustitución de fármacos o en la asociación. Para Farmacocinética de APB ver tabla 3.

La relación con los isoenzimas del citocromo P450 puede no ser sólo como substratos compitiendo en la metabolización, sino que diversos fármacos actúan como inhibidores o inductores de la actividad enzimática. Por otra parte, la vía principal de metabolización de un fármaco en ocasiones es la única, pero en otros casos hay vías secundarias menos conocidas que disminuyen el efecto inhibitor. Por ello, los datos conocidos han de tomarse como algunos de los factores que influyen en la interacción farmacocinética ⁽³³⁾ (tabla 3).

La semivida media de un fármaco ha venido sirviendo como indicador del intervalo de dosis (8-

12-24 horas) con que podía administrarse, pero es una práctica sujeta a controversia, ya que este dato farmacocinético puede no corresponderse con otro farmacodinámico, la *vida media de bloqueo de receptores*. En estudios mediante Tomografía de Emisión de Positrones se ha observado que los tiempos de bloqueo de los receptores serotoninérgicos pueden ser muy superiores a los esperados, según la vida media del fármaco. Esta disociación cinética/dinámica ha sido observada con la quetiapina en pacientes afectos de esquizofrenia ⁽³⁴⁾, y resultará importante si se confirma con ulteriores estudios.

No obstante, todos estos datos no corresponden a estudios en niños o adolescentes, por lo que están sujetos a ciertas precauciones evidentes (volumen de distribución mayor en la infancia, diferencias en la velocidad de metabolización, etc.) y a otra aún no conocidas.

SÍNDROMES EXTRAPIRAMIDALES (SEPS) RELACIONADOS CON EL USO DE ANTIPSIKOTICOS

Agudos

Suelen ocurrir con mayor frecuencia en los tratamientos con neurolépticos de mayor potencia, y con independencia de la dosis.

Tabla 3 Antipsicóticos bimodales: algunas características farmacocinéticas

	<i>T</i> _{max} horas	Semivida horas	Unión Prot.	Metab. CYP450	Metab. Activo	Estado Equil.
Clozapina	2	10-16	95%	1A2,	Poco 3A4	7 d
Risperidona	2	3-24*	88-77%*	2D6	Si	1-5 d*
Olanzapina	5-8	30	93%	2C19, 2D6	Poco	7 d
Sertindol	8-10	60	99,5%	2D6, 3A4	Poco	3 d
Quetiapina	1-2	6-7	83%	3A4	Si?	1-2 d
Ziprasidona	6-8	5-10	> 99%	3A4	No	1-3 d

La segunda cifra corresponde al metabolito clínicamente activo

50 *Acatisia*

Aparece a cualquier edad y en cualquier sexo. Puede ser difícil su detección al confundirse con angustia y agitación atribuidos a la psicosis, llegando a agravarse si se incrementa la dosis. Hay que distinguir la acatisia psíquica y la motórica (inquietud interior y exterior), ya que pueden aparecer de forma independiente; debiendo explorarse ambas.

Puede aparecer de forma inmediata o diferida, hasta dos meses después, tras la instauración del tratamiento o el incremento de dosis.

Distonías

Más frecuente entre jóvenes del sexo masculino, menos en la primera década de la vida; sin relación clara con la dosis. Si aparecen, habitualmente lo hacen en las horas o días inmediatos al inicio del tratamiento, desapareciendo en uno o dos días si se retira y sustituye por otro fármaco.

Puede existir una predisposición personal, por lo que merecen conocerse los antecedentes personales y familiares con ese u otros antipsicóticos.

La desazón que la acatisia y las distonías provocan en el paciente y su familia pueden dar lugar a abandonos o incumplimientos del tratamiento; por ello, conviene adelantarse a su posible aparición informándoles del riesgo de su aparición, de la segura desaparición y de las soluciones previstas.

Parkinsonismo

Si aparecen el temblor, la rigidez y la bradicinesia que lo caracterizan, suele ser a las pocas semanas de iniciado el tratamiento o de incrementar la dosis. Los antecedentes familiares de la afección han de investigarse; además la edad infantil es descrita como un factor de riesgo^(35, 36).

No obstante, los estudios de distribución por edades recogen una aparición en el 5% de casos en la adolescencia frente a un 30% hacia los 50 años⁽³⁷⁾; aquí podrían influir tanto el incremento del parkinsonismo natural con la edad como el diferente rigor en la observación clínica de su aparición.

La bradicinesia puede confundirse con los síntomas negativos de la esquizofrenia, dando lugar a incrementos nocivos de dosis.

La interrelación dosis/SEPs ofrece una curva de U invertida. A dosis bajas aparecen SEPs en pocos casos, a mayores dosis es más frecuente la aparición, y a dosis altas la sedación global hace menos frecuentes los SEPs. Esta curva, propia de los APT, no parece ser tan clara en los APB. Los APB tiene menos riesgos de SEPs, aunque la risperidona los presenta con mayor frecuencia a mayor dosis, y con la clozapina no están descritos aunque puede provocar acatisia.

La concentración sanguínea de AP tiene relación directa con los SEPs, los cuales aparecen cuando el 80% de los receptores D2 de las áreas nigroestriadas son ocupados por el AP; esto no suele ocurrir con las dosificaciones habituales de los APB, dadas sus especiales propiedades farmacodinámicas de bloqueo de los D2 y de los receptores serotoninérgicos.

No parece existir una relación directa entre el genotipo de metabolización lenta y los SEPs (Amstrong et al, 1997)⁽³⁸⁾; aunque en referencia a las posibles variaciones de expresión de este rasgo en niños y adolescentes la falta de datos proclama la necesidad de estudios al respecto. También son necesarias más experiencias en niños y adolescentes para poder establecer con claridad las características de los nuevos APB respecto a los SEPs. Una primera impresión sugiere que tanto el sertindol como la olanzapina son más similares a la clozapina que a la risperidona; diferenciándose de éstos últimos en su menor efecto sedante. En adultos la risperidona da lugar a síntomas extrapiramidales agudos en un grado intermedio entre los APC y la clozapina⁽³⁹⁾.

El mecanismo genérico de los SEPs agudos se atribuye a la hipodopaminergia, aunque las distonías agudas al comienzo del tratamiento pueden explicarse por un aumento de la liberación de dopamina que intenta compensar el bloqueo farmacológico de los receptores D postsinápticos. La acción anticolinérgica en los ganglios basales tiene un efecto compensador, que disminuye los SEPs agudos; por ello, su riesgo de aparición con cada AP es mayor cuanto mayor es el cociente de bloques dopamina/acetilcolina de ese AP.

La fisiopatología del parkinsonismo se relaciona con el bloqueo de los receptores D2 postsinápticos.

ticos de las vías dopaminérgicas en el núcleo caudado.

Discinesias

Las discinesias tardías o por retirada pueden detectarse en el 50% de los menores con esquizofrenia tratados con neurolepticos ⁽⁴⁰⁾. Este mismo estudio (Kumra et al, 1998) correlaciona las discinesias con la mayor disfunción premórbida, la severidad de los síntomas positivos y la mayor duración del tratamiento con neurolepticos.

Discinesias tardías

El tratamiento prolongado con AP sería el factor de riesgo principal (riesgo aproximado del 30%); resultando menor el riesgo en los estudios a largo plazo de tratamientos con clozapina, y sin que todavía puedan conocerse los de otros APB, aunque se presume que su riesgo será escaso.

Los niños tienen mayor riesgo de padecerla según el informe de la APA (1992), y por ello, recomienda cautela y exámenes regulares de detección de movimientos anormales ⁽⁴¹⁾. Entre pacientes jóvenes se calcula que la incidencia de casos de discinesia tardía tras un año de tratamiento es aproximadamente un 3-5% del total de casos. No obstante, diversos estudios de grupos de niños y adolescentes con trastornos graves (psicosis infantil, deficiencia mental o esquizofrenia) y con tratamientos prolongados encuentran discinesias tardías en porcentajes comprendidos entre el 12% y el 63% ⁽⁴²⁾.

En el sexo masculino los adultos normales, sin tratamiento con AP, que fuman 20 o más cigarrillos diarios tienen un riesgo del 18% de presentar discinesia tardía, mientras que en la población general es del 5% (Nilsson et al, 1997) ⁽⁴³⁾.

La característica genética de lentitud de metabolización podría ser otro indicador de riesgo; pues en el estudio antes citado de Armstrong et al (1997) los metabolizadores lentos tratados con AP muestran más frecuencia de discinesia tardía, pero sin una diferencia significativa. El uso rutinario de anticolinérgicos también está considerado como un factor de riesgo en la aparición de las discinesias tardías, pero se discute si la relación es estadística o causal ⁽⁴⁴⁾.

Aún no es posible confirmar un mecanismo fisiopatológico de la discinesia tardía, pues no hay evidencias bioquímicas o de neuroimagen que avallan la teoría de una hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos.

Discinesias por retirada

Son similares a las discinesias tardías, aunque con movimientos de brazos más severos, pero menos marcados en cara y boca. Si aparecen es después de retirar el tratamiento con neurolepticos, sin clara dependencia de las dosis. Se mantienen durante un máximo de cuatro meses sin tratamiento, aunque también desaparecen cuando se restaura la medicación.

No puede descartarse que sean una forma precoz de discinesias tardías, aunque se considera que son debidas a las reacciones inmediatas de equilibrio dopaminérgico tras un tiempo de inhibición farmacológica ⁽⁴⁵⁾.

En la práctica y en la investigación clínicas, la detección de los SEPs debería realizarse de forma sistemática, y mediante escalas con directrices de aplicación, para conseguir una valoración fiable y un seguimiento riguroso de cada paciente a lo largo de todo el tratamiento. Igualmente, la comparación de las frecuencias de SEPs entre unos y otros estudios sólo será fiable si se han valorado con escalas similares que homologuen sistemas de exploración y de cuantificación; en caso contrario, las diferencias pueden ser atribuidas a la sensibilidad del explorador y a la precisión con que se valoró el estado motor del paciente al comienzo del tratamiento. En pacientes con problemas motores previos, y/o con estereotipias y otros síntomas, puede resultar muy complicado distinguir si determinada discinesia es atribuible a los antipsicóticos o a la enfermedad psíquica si no se dispone de una exploración previa rigurosa.

Las escalas de reacciones adversas globales como la UKU y la AMPD-5 contemplan la detección de los SEPs, aunque deben seguirse las normas de aplicación para conseguir una detección precisa de estos síntomas (interrogar y explorar en reposo y en activación). No obstante, la correlación de resultados interescalas es dudosa, mientras que sí hay

52 estudios que confirman la fiabilidad entre la AIMS y la de San Juan.

La falta de conocimiento sobre los efectos de los antipsicóticos bimodales en los niños, y la experiencia con los clásicos, todavía hacen necesario el control riguroso de los SEPs, siempre que se utilicen estos fármacos. En los próximos años se podrá concluir si sólo la risperidona requiere esta monitorización especial. En los anexos 1 y 2 se ofrecen referencias de las principales escalas para la detección de SEPs, y versión española de la Escala San Juan; ésta sería la más recomendable, debido a que está diseñada para explorar todos los SEPs y no sólo las discinesias como hace la AIMS.

REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON LAS FUNCIONES COGNITIVAS

Entre los niños y los adolescentes la capacidad de aprendizaje es de la mayor importancia, pero su medida resulta compleja porque en ella influyen diversos elementos cognitivos, emocionales y motivacionales, que pueden verse alterados en mayor o menor grado por los tratamientos con AP.

En los años cincuenta la clorpromacina se empezó a utilizar en los casos más graves, y acaso por ello se observaron mejorías en las medidas del CI (Bair y Herold 1955)⁽⁵⁾ que bien podían deberse a mejoras en aspectos ajenos al propio proceso de aprendizaje, como observó Ison (1957)⁽⁴⁶⁾.

En poco tiempo se fue comprobando que el rendimiento cognitivo y el aprendizaje podían disminuir durante la administración de estos fármacos⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾, y mejorar tras la retirada del tratamiento⁽⁵⁰⁾; hechos que apoyaban la relación entre el efecto sedante y las repercusiones en el aprendizaje⁽⁵¹⁾.

Los neurolépticos menos sedantes como el haloperidol parecen tender a mostrar una relación dosis/capacidad de aprendizaje con fluctuaciones: a dosis bajas (0,025 mg/kg) mejoraría en algunos grupos diagnósticos (Werry y Adam, 1975)⁽⁵²⁾, a dosis moderadas de 0,05 mg/kg no se altera el aprendizaje (Wong y Cock, 1971)⁽⁵³⁾, mientras que a dosis altas (0,1 mg/kg) aparece claro el deterioro cognitivo (Cunnigam et al 1968)⁽⁵⁴⁾; ello permite

establecer dosis óptimas, que equilibren en cada paciente los efectos antipsicóticos o antidisruptivos con la capacidad de aprendizaje, al menos en algunos pacientes como los que padecen autismo⁽⁵⁵⁾.

Los grados de afinidad por algunos de los sistemas neurotransmisores parecen afectar a distintos componentes del funcionamiento cognitivo. Así, la características farmacodinámicas de cada compuesto sería el elemento específico (tabla 4), mientras que la dosis alta afectaría al rendimiento con relativa independencia del fármaco utilizado; además parecen existir elementos personales, como el fenotipo metabolizador lento-rápido o el diagnóstico psicopatológico.

La asociación de medicación anticolinérgica también está comprobado que empeora el aprendizaje y la memoria⁽⁵⁶⁾, como cabe deducir de su acción sobre los receptores muscarínicos.

Los neurolépticos potentes, como el haloperidol, pueden mejorar las funciones cognitivas a las dosis adecuadas, remitiendo el efecto al retirar el tratamiento; y estos efectos beneficiosos pueden quedar contrarrestados por los efectos sedantes y anticolinérgicos, de ahí el interés en los nuevos fármacos con mucha menor capacidad en ambos aspectos.

Diversos trabajos han estudiado los efectos cognitivos de los antipsicóticos bimodales, a corto y a largo plazo, en adultos que padecen esquizofrenia. Las primeras conclusiones sobre los dos más utilizados (clozapina y risperidona) pueden resumirse en una aparente mejoría en algunos componentes de los procesos cognitivos; la administración de uno u otro fármaco se asocia con mejoría en la velocidad motora y la atención. Con clozapina también mejora la fluidez verbal, pero em-

Tabla 4. Hipótesis de influencia farmacodinámica en la cognición

<i>Receptores bloqueados</i>	<i>Resultados cognitivos</i>
Dopaminérgicos-2	Retardo motor
Histaminérgicos-1	Sedación
Muscarínicos-1	Disminución aprendizaje y memoria
5HT _{2a} (frontales?)	Mejoría cognitiva

peoran la memoria visual y algunas funciones de ejecución^(57, 58). La risperidona resulta significativamente superior al haloperidol en memoria verbal y atención selectiva tras ocho semanas de tratamiento⁽⁵⁹⁾; y se obtienen mejoras en control de errores y alerta, además de la velocidad motora y la atención^(60, 61). Durante el tratamiento con risperidona de pacientes adultos con esquizofrenia, Rossi et al encuentran mejorías en el rendimiento de dos subtest del WAIS, coincidiendo con disminución en la intensidad de los síntomas negativos, sugiriendo una relación entre ambos cambios y el uso de risperidona⁽⁶²⁾.

Otro estudio reciente con risperidona y olanzapina insiste en la mejora de las funciones cognitivas que son relativamente independientes de la mejoría clínica en pacientes con esquizofrenia⁽⁶³⁾. Además, aprecia diferencias en algunos aspectos del rendimiento mental con uno u otro fármaco: mientras con ambos se miden mejorías significativas en la fluidez verbal, el tiempo de reacción y la memoria verbal; con la risperidona también se observan en la ejecución relacionada con la memoria verbal y la espacial. No obstante, otro estudio comparativo de olanzapina, risperidona y haloperidol encuentra diferencias favorables para la olanzapina respecto a los otros fármacos, pero no para la risperidona respecto al haloperidol⁽⁶⁴⁾.

Las diferencias de flujo cerebral en zonas frontales, cingulares y talámicas (Miller et al 1998)⁽³¹⁾ constituyen otra prueba indirecta de las aparentes diferencias sobre la cognición favorables para los APB.

En términos generales, todos estos estudios parecen apoyar una mejoría cognitiva en los pacientes esquizofrénicos tratados con APB; pero también apoyan la impresión de ser un grupo de fármacos heterogéneos, dadas las diferencias apreciadas entre los APB estudiados.

A pesar de la avalancha de estudios con antipsicóticos bimodales en niños y adolescentes (sólo de la risperidona Gutiérrez Casares recoge entre siete y 11 trabajos/año desde 1995)⁽⁶⁵⁾, los estudios revisados suelen presentar un déficit de atención y de análisis respecto a la influencia en los procesos cognitivos. Aún así, la tendencia general es a destacar la aparente ausencia de sedación en

la mayoría de los casos y la impresión favorable sobre el funcionamiento cognitivo. 53

INCREMENTO DE PESO Y ANTIPSICÓTICOS

El incremento de peso observado con los antipsicóticos no ha sido un efecto secundario, favorable o indeseable, que haya supuesto interés hasta la irrupción en el mercado de los APB; dando la impresión de que puede estar utilizándose como un elemento de marketing ante una sociedad hipersensibilizada al respecto. Se aprecia con los APC, y también con los APB. En éstos parecen existir diferencias de grado con valores extremos para la clozapina (ganancia media de 4,46 kg) y la ziprasidona (ganancia media de 0,87 kg)⁽⁶⁶⁾, sin haberse incluido la quetiapina en este metaanálisis.

Otro estudio encuentra que las ganancias de peso con la olanzapina tienen un origen multifactorial, siendo varios los elementos que muestran una asociación significativa al incremento del peso: aumento del apetito, aumento de la ingesta, edad juvenil, respuesta clínica favorable y bajo Índice de Masa Corporal al comienzo del tratamiento⁽⁶⁷⁾. Y un estudio doble ciego en adultos encuentra un mayor incremento de peso con la olanzapina que con la risperidona⁽⁶⁸⁾.

APLICACIONES A LA PRÁCTICA CLÍNICA

Aunque por el momento no se conoce la penetración real de los APB en las prescripciones para la infancia y la adolescencia, constituyen una opción terapéutica de gran interés y crecimiento. En pocos años se ha llegado a más de medio centenar de artículos recogiendo las experiencias del tratamiento en niños y adolescentes con los APB, y es muy probable que su frecuencia se incremente de forma notable en los próximos meses. Ver la tabla 5 para un resumen de estudios con APB en diversos trastornos de la infancia y la adolescencia.

Tabla 5 Algunos estudios con antipsicóticos bimodales en niños y adolescentes

	<i>Clozapina</i>	<i>Risperidona</i>	<i>Olanzapina</i>	<i>Sertindol</i>	<i>Quetiapina</i>	<i>Ziprasidona</i>
F07 Trastornos orgánicos						
F20-29 Esquizofrenia y Trastornos psicóticos	Siefen 1986 Birmaher 1991	Cozza 1994 (2) Simeon 1995 (7) Frazier 1994 Jacobsen 1994 Mozes 1994 Remschmidt 1994 (36) Kumra 1996 (27) Turetz 1997 (11) Schulz 1997 (15)	Kumra 1998 (8) Jacobsen 1998 (23) Mandoki 1995 (10) Quintana 1995 Liks 1996 Dicker 1996 (1) Armenteros 1997 (10) Sourander 1997 Grcevich 1996 (16)		Rodr. Ramos 1999 (1)	
F30 Episodio maníaco y Trastornos del humor	Kovatch 1995 Mandoki 1995	Scheirer 1998 (11)				
F60-61 Trastornos de la Personalidad						
F7x.8 Retraso mental con Deterioro del Comportamiento		Martínez 1998 (24) De Smedt 1998 (6)	Horrigan 1997b (2)			
F84 Trastornos profundos del desarrollo		Fisman 1996 (14) Hardan 1996 (20) Findling 1997 (6) Horrigan 1997a (11) Nicholson 1998 (10) Simeon 1998 (12)	Horrigan 1997b			
F90 Trastornos Hiperkinéticos		Fras 1995 Cosgrove 1996 (50) Simeon 1998 (39)				
F91 Trastornos disociales		Savoy 1998 (23)				
F95 Trastornos por tics		Lombroso 1995 (7) Bruun 1996 (38)				Chapell 1998 (16)

La menor aparición de reacciones adversas en los estudios abiertos, los resultados favorables incluso en casos rebeldes a los APC y las técnicas de marketing han abierto su utilización en la clínica cotidiana. No obstante sólo la clozapina (en psicosis) y la risperidona (en retraso mental con trastornos de conducta) parecen contar con un estudio controlado; en el primero se evidencia una respuesta superior a la del haloperidol, aunque

también reacciones adversas suficientemente importantes (hematológicas y convulsivas), así como faltas de respuesta ⁽⁶⁹⁾. La risperidona resulta superior al placebo en los rasgos de irritabilidad e hiperactividad, sin reacciones adversas superiores ⁽⁷⁰⁾. Algunos autores recomiendan controles de la función hepática en los niños tratados con risperidona, ya que han encontrado anomalías de las enzimas hepáticas en dos casos de un total de 13

durante tratamientos a largo plazo con este fármaco ⁽⁷¹⁾.

Los necesarios estudios comparativos con los antipsicóticos clásicos, fundamentalmente el haloperidol, proporcionarán información tanto sobre las diferencias de efecto sobre los objetivos terapéuticos como respecto a la frecuencia e intensidad de las reacciones adversas. En uno y otro caso serán imprescindibles las medidas estandarizadas.

Por otra parte, las diferencias estructurales y farmacodinámicas entre los diferentes APB hacen pensar que también existirán diferencias en la acción:

1. Sobre distintos trastornos y formas sintomáticas de éstos.
2. Sobre la incidencia de SEPs.
3. Sobre características psíquicas asociadas como la ansiedad o el estado de ánimo.
4. Sobre los diferentes aspectos de la función cognoscitiva.
5. Aparición de distintas reacciones adversas según cada APB.

Debido a que los conocimientos sobre estas cuestiones son todavía muy escasos, resultaría poco fundamentada una prescripción diferenciada; siendo todavía más llamativo el alto grado de ignorancia respecto a estos aspectos en la población infantil y adolescente. Por todo ello se hace imprescindible la realización de estudios comparativos cuidadosamente diseñados.

Los estudios publicados hasta el momento se centran fundamentalmente en la respuesta clínica en niños y adolescentes con diversos trastornos (tabla 5). Aunque se trata de un aspecto fundamental, por el momento no se cuenta con estudios del efecto que los APB pueden tener sobre la función cognitiva en estas edades. Tales pruebas de rendimiento cognitivo deberían realizarse de forma sistemática en todos los pacientes tratados, ya que está por comprobarse su efecto favorable a estas edades, y se ignoran los efectos específicos de cada APB sobre las funciones cognoscitivas.

De estos estudios, y de las recomendaciones de las fichas técnicas, se pueden deducir dosis de referencia, así como exploraciones previas y de seguimiento para la seguridad de las prescripciones (tabla 6).

Además de requerirse nuevos estudios controlados con los diversos APB, que comparen su eficacia clínica con los APC y con los otros APB, resulta imprescindible que también se estudien las reacciones adversas de forma rigurosa, con registros lo más objetivos y estandarizados que se pueda; pues únicamente así se podrán comparar los resultados con otros trabajos, y se contará con un acúmulo suficiente de casos que permita estudios de tipo metaanálisis sobre las reacciones adversas. Las reacciones extrapiramidales agudas y diferidas, la inquietud-acatisia, las variaciones del rendimiento cognitivo, el peso, el control hema-

Tabla 6 Rutinas terapéuticas con los antipsicóticos bimodales en niños y adolescentes sin enfermedades físicas asociadas (dosis en mg/día)

	<i>Medidas previas (a)</i>	<i>Dosis inicial</i>		<i>Dosis estable</i>		<i>Medidas periódicas</i>
		<i>Niños</i>	<i>Adolescentes</i>	<i>Niños</i>	<i>Adolescentes</i>	
Clozapina	EEG		12,5-25		75-400	Hemograma, EMA, EEG?*
Risperidona	EEG?	0,25	0,5-1	0,5-3	0,75-8	EMA*
Olanzapina	EEG?		2,5-5		10-20	EMA*
Sertindol	ECG?		2-4 (b)		8-16 (b)	EMA, ECG?*
Quetiapina	?					EMA*
Ziprasidona	EEG, ECG?		5		10-40	EMA, ECG?*

(a): Medidas previas generales: Analítica Basal con hemograma y transaminasas. Frec. cardíaca y presión arterial. Escala de Reacciones adversas. Rendimiento mental. Peso y talla. Escala de movimientos Anómalos (EMA).

(b): Experiencia personal en dos adolescentes de 15 y 16 años.

*: En todos los casos revisar: presión arterial y Frec. cardíaca, Peso y Rendimiento Mental. Analítica.

56 toológico y bioquímico, o los riesgos convulsivos,
son elementos de suficiente entidad como para

requerir mayor interés y espacio en los estudios
con los antipsicóticos bimodales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mardomingo Sanz MJ. Antipsicóticos, En: Psicofarmacología del niño y del adolescente. Madrid: Díaz de Santos; 1997; p. 61-99.
2. Castro Fornieles J. Agentes antipsicóticos o neurolépticos. En: Psicofarmacología clínica de la infancia y la adolescencia. Barcelona: Masson; 1998; p. 161-225.
3. Gutiérrez Casares JR, Martínez-Rey T, Fernández-Rivas A, Bolívar M. Psicofarmacología Infantil en Atención Primaria. II. Nuevos antipsicóticos. *Atenc Prim Salud Mental* 1998;1(3): 21-7.
4. Heuyer G, Gerard G, Galibert J. Traitement de l'excitation psychomotrice chez l'enfant. *Arch Françaises Pediatr* 1953;9: 961.
5. Bair HU, Herold W. Efficacy of chlorpromazine in hyperactive mentally retarded children. *Arch Neurol Psychiatry* 1955;74:363.
6. Adamson WC. Chlorpromazine and Mental Health. Philadelphia: Lea and Feibiger; 1955.
7. Rettig JH. Chlorpromazine for the control of psychomotor excitement in mentally deficient: a preliminary study. *J Nerv Mental Dis* 1955;122:190-4.
8. Freedman AM, Effron A, Bender L. Pharmacotherapy in children with psychiatric illness. *J Nerv Mental Dis* 1955;122: 479.
9. Heuyer G, Dell C, Pringuet G. Emploi de chlorpromazine en neuro-psychiatrie infantile. *Encéphale* 1956;45:576.
10. Rogers WJB. Use of haloperidol in children's psychiatric disorders. *Clin Trials J* 1965;2:162-5.
11. Miksztal MW. Chlorpromazine and reserpine in residential treatment of neuropsychiatric disorders in children. *J Nerv Mental Dis* 1956;123:477-9.
12. Zimmermann RL, Heistad GT. Studies of the long term efficacy of Antipsychotic Drugs in controlling the behavior of Institutionalized Retardates. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1982;21:136-43.
13. Lipman RS. The use of psychopharmacological agents in residential facilities for the retarded. En: Menolascino FJ, ed. *Psychiatric Approaches to Mental Retardation*. New York: Basic Books; 1970. p. 387-98.
14. Sprague RL, Werry JS. Methodology of psychopharmacological studies with the retarded. En: Ellis RN, ed. *International Review of Research in Mental Retardation*. Vol 5. New York: Academic Press; p. 161-225.
15. Sprague RL. Principles of clinical trials and social, ethical and legal issues of drug use in children. En: Werry JS, ed. *Pediatric Psychopharmacology*. New York: Brunner-Mazel; 1978. p. 109-35.
16. Lipman RS, DiMascio A, Reating N, Kirson T. Drogas Psicotrópicas y Retardo Mental Infantil. En: Lipton, Dimascio, Killam, eds. *Psicofarmacología*. Barcelona: Espaxs; 1982.
17. DiMascio A, Soltys JJ, Shader RL. Psychotropic Drug Side Effects. En: DiMascio, Shader, eds. *Handbook of Psychopharmacology*. New York: Science House; 1970.
18. Cantwell DP. Psychopharmacological Treatment of the Minimal Brain Dysfunction Syndrome. En: Wiener JM, ed. *Psychopharmacology in Childhood and Adolescence*. New York: Basic Books; 1977. p. 132.
19. Treatment of childhood and adolescent schizophrenia. En: Wiener JM, ed. *Psychopharmacology in Childhood and Adolescence*. New York: Basic Books; 1977.
20. Shaw EB, Dermott RV, Lee R, Burbridge TN. Phenothiazine tranquilisers as a cause of severe seizures. *Pediatrics* 1959;23: 485.
21. Bush RT. Acute reactions to Prochlorperazine in Children. A report of four cases. *NZ Med J* 1966;65:231-2.
22. Greenblatt DJ, Shader RL, DiMascio A. Extrapyramidal effects. En: Shader RL, DiMascio A, eds. *Psychotropic Drug Side Effects*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1970. p. 92-106.
23. McAndrew J, Case Q, Treffert D. Effects of prolonged phenothiazine intake on psychotic and other hospitalized children. *J Autism Child Schizophrenia* 1972;2:75-91.
24. Polizo P, Engelhardt D, Hoffman S, Waizer J. Neurological consequences of psychotropic drug withdrawal in schizophrenic children. *J Autism Child Schizophrenia* 1973;3: 247-53.
25. Paulson G, Rizvi A, Crane G. Tardive dyskinesia as a possible sequel of long-term therapy with phenothiazines. *Clin Ped* 1975;14:953-5.
26. Engelhart D. Consequences of psychotropic drug withdrawal in autistic children: A follow-up report. *Psychopharmacol Bull* 1975;11:6-7.
27. Gualtieri CT, Barnhill J, McGimsey, Schell D. Tardive dyskinesia and other movement disorders in children treated with psychotropic drugs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1980;19:491-510.
28. Fielding MT, Murphy RJ, Regan MW, Peterson TL. Drug and behavioral assessment to prevent excessive utilization of mayor tranquilizers with the mentally retarded. *Hosp Commun Psychiatry* 1980.
29. Taylor E. Drug Treatment. En: Rutter M, Hersow L, eds. *Child and Adolescent Psychiatry*. London: Blackwell Scienc Publications; 1985. p. 786.

30. Van Kammen DP, Marder SR. Antagonistas de los receptores de dopamina. En: Kaplan HI, BJ Sadock BJ, eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry* (1995). Ed. en castellano: *Tratado de Psiquiatría*. Buenos Aires: Inter-Médica; 1977. p. 1930-4.
31. 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.
32. 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.
33. Brosen K. Are pharmacokinetic drug interactions with the SSRIs an issue? *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11(Supl 1): 23-7.
34. Gefvert O, Bergström M, Langström B, et al. Time course of central nervous Dopamine-D2 and 5HT2 receptor blockade and plasma drug concentrations after discontinuation of quetiapine in patients with schizophrenia. *Psychopharmacol* 1998;135:119-26.
35. Richardson MA, Haugland G, Craig T. Neuroleptic use, parkinsonism-like symptoms, tardive dyskinesia and associated factors in child and adolescent psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1991;148:1322-8.
36. Grebb JA. Trastornos del movimiento inducidos por fármacos. En: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Tratado de Psiquiatría*. 6ª ed. Edición en castellano: Buenos Aires: Intermédica; 1997. p. 1827
37. Friedman JH. Drug-induced parkinsonism. En: Lang AF, Weiner WJ, eds. *Drug-Induced Movement Disorders*. New York: Futura; 1992. p. 49.
38. Armstrong M, Daly AK, Blennerhassett R, et al. Antipsychotic drug-induced movement disorders in schizophrenics in relation to CYP2D6 genotype. *Br J Psychiatry* 1997;170:23-6.
39. 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.
40. Kumra S, Jacobsen LK, Lelane M, et al. Case series: spectrum of neuroleptic-induced movement disorders and extrapyramidal side effects in childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:221-7.
41. American Psychiatric Association Task Force on Tardive Dyskinesia. Washington: Am Psych Ass.; 1992.
42. Castro Fornieles J. Op.cit. 1998; p. 177.
43. Nilsson A, Waller L, Rosengren A, et al. Cigarette smoking is associated with abnormal involuntary movements in the general male population—a study of men born 1933. *Biol Psychiatry* 1997;41:717-23.
44. Casey DE. Extrapyramidal Syndromes, Epidemiology, Pathophysiology and the diagnostic Dilemma. *CNS Drugs* 1996;5(Supl 1):1-12
45. Baldessarini RJ: Drugs and the treatment of psychiatric disorders. En: Goodman, Gilman's, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York: Pergamon Press; 1990. p. 383-435.
46. Ison MG. The effect of Thorazine on Wechsler scores. *Am J Mental Def* 1957;14:543-51.
47. Herper M, Willcott R, Garfield S. Effects of chlorpromazine on learning and related processes in emotionally disturbed children. *J Cons Psychol* 1963;27:1-9.
48. Sprage R, Barnes K, Werry J. Methylphenidate and thioridazine: learning, reaction time, activity and classroom behaviour in disturbed children. *Am J Orthopsychiatry* 1970; 40:615-28.
49. Breuning S, Ferguson D, Davidson N, Poling A. Effects of thiotidazine on the intellectual performance of mentally retarded drug responders and nonresponders. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:309-13.
50. McAndrew JB, Case Q, Treffert DA. Effects of prolonged phenothiazine intake on psychotic and other hospitalized children. *J Autism Childhood Schizophrenia* 1972;2:75-91.
51. Aman MG. Drugs, learning and the psychotherapies. En: Werry JS, ed. *Pediatric Psychopharmacology*. New York: Brunner-Mazel; 1978. p. 79-108.
52. Werry J, Aman M. Methylphenidate and haloperidol in children. Effects on attention, memory and activity. *Arch Gen Psychiatry* 1975;32:790-5.
53. Wong G, Cock R. Long-term effects of haloperidol on severely emotionally disturbed children. *Aust NZ J Psychiatry* 1971;5:296-300.
54. Cunningham M, Pillai V, Blachford-Rogers W. Haloperidol in the treatment of children with severe behaviour disorders. *Br J Psychiatry* 1968;114:845-54.
55. Anderson LT, Campbell M, Grega DM, et al. Haloperidol in infantile autism: Effects on learning and behavioral symptoms. *Am J Psychiatry* 1984;141:1195-201.
56. Spohn HE, Strauss ME. Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1989;98(4):367-80.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Gallhofer B, Bauer U, Gruppe H, et al. First episode schizophrenia: the importance of compliance and preserving

58

- cognitive function. *J Pract Psychiatry Behav Health* 1996; 2:16S-24S.
61. Stip E, Lussier I. The effect of risperidone on cognition in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1996;41(2 Supl):35S-40S.
62. Rossi A, Mancini F, Stratta P, et al. Risperidone, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia: An open study. *Acta Psych Scand* 1997;95:40-3.
63. McGurk SR, Meltzer HY. The effects of atypical antipsychotic drugs on cognitive functioning in schizophrenia. XXIst CINP Congress. 1998; Abstract: PT07100.
64. Canadian Cognition and Outcome Study Group. Neuropsychological change in early phase schizophrenia over twelve months of treatment with olanzapine, risperidone and haloperidol. *Schizophren Res* 1988;29:152-3.
65. Gutiérrez Casares JR (coordinador). Antipsicóticos en el Tratamiento de la Patología Psiquiátrica Infanto-Juvenil, VIII Congreso de la A Esp Psiq Infanto-Juvenil. Barcelona; 1998. p. 17-8.
66. 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.
67. Kinon BJ, Basson B, Szymanski K, Tollefson GD. Factors associated with weight gain during olanzapine treatment, XXIst CINP Congress. 1998; Abstract: PT07053.
68. Conley RR, Brecher MD. Risperidone versus olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. Poster del XI Congress ECNP; 1998.
69. Kumra S, Frazier J, Jacobsen LK, et al. Childhood-onset schizophrenia: a double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1090-7.
70. De Smedt G, Van Bellinger M. The effect of risperidone on behavioral disturbances in mentally retarded children and adolescents. XXIst CINP Congress, 1998. Abstract: PT 07020.
71. Kumra S, Herion D, Jacobsen LK, et al. Case study: risperidone-induced hepatotoxicity in pediatric patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:701-5.

ANEXO 1

ESCALAS MÁS DIFUNDIDAS PARA LA VALORACIÓN DE ALTERACIONES MOTÓRICAS CON EL USO DE ANTIPSICÓTICOS

1. NEUROLOGICAL RATING SCALE (Simpson-Angus Scale)
(Simpson GM, Angus JWS. A rating scale for extrapyramidal side-effects. *Act Psych Scand* 1970;212(Supl): 11-9.
 2. ESCALA DE MOVIMIENTOS INVOLUNTARIOS ANORMALES.
A.I.M.S. (Guy W. ECDEU Assesment manual for psychopharmacology, revised 1976. Washington DC: US Gov. Printing Office; 1976. p. 534-7).
 3. EXTRAPYRAMIDAL SYMPTOM RATING SCALE.
(Chouinard G, Ross-Chouinard A, Annable L. Extrapyramidal symptom rating scale. *Can J Neurol Sci* 1980;7:233).
 4. ESCALA SAN JUAN DE DISCINESIAS.
(Gerlach J, Korsgaard S, Clemmesen P, et al. The St. Hans rating scale for extrapyramidal syndromes: reliability and validity. *Act Psych Scand* 1993;87:244-52.)
-

ANEXO 2 (Hoja 1)

**SERVICIOS DE SALUD MENTAL DE TETUÁN
 EQUIPO DE INFANCIA Y ADOLESCENCIA
 ESCALA SAN JUAN PARA CUANTIFICACIÓN DE SÍNDROMES
 EXTRAPIRAMIDALES
 J. Gerlach, D.E. Casey (1993) (Versión Española Autorizada 1998)**

Realizar la exploración siguiendo las DIRECTRICES al dorso y luego puntuar.

PUNTUACIÓN		PACIENTE			
Normal/Ausente	0	EXPLORADOR			
Dudoso	1	FECHA	DISCINESIA	PASIVA	ACTIVA
Leve	2	PARKINSONISMO		Mandíbula	
Leve/Moderado	3	Expres. Facial	Lengua		
Moderado	4	Bradiclesia	Labios		
Moder./Severo	5	Postura	Cara		
Severo	6	Balaneo Brazos	Cabeza-Cuello		
		Marcha	Tronco		
ACATISIA		Temblores	Extrems. Super.		
Subjetiva: Psíquica		Rigidez	Extrems. Infer.		
Objetiva: Motor		Salivación	TOTAL		
Malestar Subj.		TOTAL	MEDIA TOTAL		
DISTONÍA		PARK. GLOBAL	DISCINESIA GLOBAL		
Malestar Subj.		Malestar Subj.	Malestar Subj.		

ACATISIA recoge los sentimientos de inquietud de la/el paciente (psíquica o subjetiva) y la actividad motora aumentada, repetitiva o estereotipada (motórica u objetiva). La parte subjetiva se basa en su descripción verbal a lo largo de la exploración, mientras que la parte objetiva se aprecia sobre todo al estar de pie, o distraído por la conversación. Dar una puntuación global de 0 a 6.

Puntuaciones para investigación: igual o superior a 2.

DISTONÍA recoge postura/s anómala/s mantenida/s, puntuándose por diversos aspectos de la evaluación. Es raro que aparezca una distonía aguda, observándose más bien posturas raras o posiciones anómalas de los dedos. Dar una puntuación global de 0 a 6.

Puntuaciones para investigación: igual o superior a 2.

PARKINSONISMO incluye 8 ítems sin distinguir entre fases activas y de reposo. La expresión facial se puntúa con el paciente sentado; la bradiclesia en tareas de activación; el temblor, la postura, el balanceo de brazos y la marcha (longitud de los pasos) al estar de pie, andando o girando. Incluir además una valoración global.

Puntuaciones para investigación: 3 ítems iguales o superiores a 2; o, temblor o rigidez igual o superior a 2, más otro ítem igual o superior a 2; o puntuación >3 en cualquier ítem.

DISCINESIA comprende 6 ítems que han de ser valorados tanto en situación de activación (realizando las diferentes actividades solicitadas) como de reposo. Las puntuaciones activas y pasivas son sumadas y se calcula la media. También debe hacerse una valoración global.

Puntuaciones para investigación: Durante la activación dos ítems iguales o superiores a 2, o uno igual o superior a 3.

ANEXO 2 (Hoja 2)

DIRECTRICES PARA LA EXPLORACIÓN

La silla utilizada debe ser dura, firme y sin brazos.

Deberá quitarse los zapatos y los calcetines para que se puedan observar las discinesias en los pies.

1. Pedirle que se siente. Asegurarse de que está cómoda/o y de que no tiene objetos extraños en la boca.
 2. Para conseguir que se relaje y obtener información general sobre su estado actual, preguntar a la/el paciente por cuestiones comunes (ej. actividades diarias, hábitos de sueño, humor, etc.). Preguntar específicamente sobre sedación, depresión, ansiedad e inquietud (acatisia subjetiva). Observar movimientos orofaciales, de la cabeza, manos, piernas y tronco (especialmente en piernas para la acatisia).
 3. Pedirle que permanezca sentada/o y en reposo ("relajada/o") durante un minuto aproximadamente. No hablar con la/el paciente durante este tiempo. Observar posibles discinesias pasivas y acatisia (en regiones orofaciales, cabeza y miembros; más o menos la mitad del tiempo en todo el cuerpo y la otra mitad en la cara).
 4. Pedirle que abra ampliamente la boca, de forma que se pueda ver su lengua durante unos 15 segundos. Repetir si es necesario. Si no se observan bien los movimientos de la lengua pedirle que la saque.
 5. Para evaluar la bradicinesia se pueden utilizar varias o todas de las siguientes pruebas de activación:
 - a) Pedir que extienda los brazos hacia delante. Pedir que abra y cierre las manos con rapidez.
 - b) Luego pedir que rote sus manos sobre las muñecas.
 - c) Pedirle que levante una mano y toque el pulgar con los otros dedos; luego con la otra mano.
 - d) Pedirle que escriba su nombre y su dirección en un papel. Observar discinesias, particularmente orofaciales.
 6. Pedirle que permanezca en pie, con brazos extendidos, durante 10-15 segundos. Observar acatisia, temblor de dedos y discinesias (tocar la guitarra con los dedos). Hacerle caminar hacia atrás y hacia delante por la habitación (6-10 metros) a su marcha habitual. Repetir una vez. Observar movimientos activados (especialmente discinesias de los dedos), y fijarse en bradicinesia, postura, balanceo de brazos, marcha, y temblor para la valoración de parkinsonismo.
 7. Pedirle que dé la vuelta en redondo dos veces. Observar rasgos parkinsonianos como pasos cortos y discinesias en las manos.
 8. Evaluar rigidez de brazos y muñecas.
 9. Preguntarle si tiene la salivación normal, aumentada o disminuida. Examinar la cavidad bucal para valorar el grado de humedad. Se valora la salivación sólo cuando está aumentada.
 10. Intentar conseguir una valoración de la experiencia subjetiva de la/el paciente sobre cada uno de los síndromes. Pedirle que lo califique entre 0 y 6 (nada y severo). Si no es capaz de responder con una valoración útil o mínimamente fiable, por su estado mental o su edad, tratar de deducirlo a partir de los sentimientos expresados al respecto.
-

ANEXO 3

61

REFERENCIAS DE LOS ESTUDIOS CON ANTIPSICÓTICOS BIMODALES EN LA INFANCIA Y LA
ADOLESCENCIA CITADOS EN LA TABLA 6

- Armenteros JL, Whitaker AH, Welickson M, et al. Risperidone in adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:694-700.
- Birmaher B, Baker K, Kapur S, et al. Clozapine for the treatment of adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;31:160-4.
- Bruun RD, Budman CL. Risperidone as a treatment for Tourette's syndrome. *J Clin Psychiatry* 1996;57:29-31.
- Cosgrove PVF. Risperidone added to methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6(Supl 3):11-2.
- Cozza SJ, Edison DL. Risperidone in adolescents (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:1211.
- Chappell P, Sallee F. The tolerability and efficacy of ziprasidone in the treatment of children and adolescents with Tourette's Syndrome. XXIst CINP Congress, 1998. Abstract PW14012.
- De Smedt G, Van Bellinger M. The effect of risperidone on behavioral disturbances in mentally retarded children and adolescents. XXIst CINP Congress, 1998. Abstract: PT07020.
- Dicker R, Solis S. Risperidone treatment of a psychotic adolescent (letter). *Am J Psychiatry* 1996;153:441-2.
- Fras I, Major LF. Clinical experience with risperidone (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:833.
- Frazier JA, Gordon CT, McKenna K, et al. An open trial of clozapine in 11 adolescents with childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:658-66.
- Findling RL, Maxwell K, Wiznitzer M. An open clinical trial of risperidone monotherapy in young children with autistic disorder. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:155-9.
- Fisman S, Steele M. Use of risperidone in pervasive developmental disorders: a case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996;6:177-90.
- Grcevic SJ, Findling RL, Rovane WA, et al. Risperidone in the treatment of children and adolescents with schizophrenia: A retrospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;6:251-7.
- Hardan A, Johnson K, Jonnson C, Hrecznyj B. Case study: risperidone treatment of children and adolescents with developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1551-6.
- Horrigan JP, Barnhill LJ. Risperidone and explosive aggressive autism. *J Autism Dev Dis* 1997a;27:313-23.
- Horrigan JP, Barnhill LJ, Courvoisier HE. Olanzapine in PDD (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997b;36:1166.
- Jacobsen LK, Walter M, Edwards J, et al. Clozapine in the treatment of young adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:645-50.
- Jacobsen LK, Kumra S, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia: An open label study of olanzapine in adolescents. *Schizophrenia Res* 1998;29:149.
- Kovatch RA, Suppes T, Gilfillan SK, et al. Clozapine treatment of children and adolescents with bipolar disorder and schizophrenia: a clinical case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1995;5:241-53.
- Kumra S, Frazier J, Jacobsen LK, et al. Childhood-onset schizophrenia: a double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1090-7.
- Kumra S, Jacobsen LK, Lenane M, et al. Childhood-onset schizophrenia: an open-label study of olanzapine in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:377-85.
- Lombroso PJ, Scahill L, King RA, et al. Risperidone treatment of children and adolescents with chronic tic disorders: A preliminary report. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:1147-52.
- Mandoki MW. Risperidone treatment of children and adolescents: increased risk of extrapyramidal effects? *J Clin Adolesc Psychopharmacol* 1995a;5:49-67.
- Martínez Velarte M, Franco Martín AM. Risperidona en trastornos de la conducta y/o trastornos psicóticos asociados al déficit mental en pacientes adolescentes de 14 a 20 años. En: *Antipsicóticos en el Tratamiento de la Patología Psiquiátrica Infanto-Juvenil. VIII Congreso de la Asociación Española de Psiquiatría Infanto-Juvenil*. Ed: Janssen-Cilag; 1998. p. 13-6.
- 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.
- Nicholson R, Awad G, Sloman L. An open trial of risperidone in young autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:372-6.
- 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.
- Rodríguez-Ramos P. Sertindol en una adolescente con retraso mental y psicosis (carta). *Rev Psiquiatría Infanto-juvenil* 1999 (en prensa).
- Savoy R. Clinical experience with risperidone in the treatment of children and adolescents with conduct disorder and ADHD disorders. XXIst CINP Congress, 1998. Abstract: PT07038.
- Schulz E, Fleischhaker C, Clement HW, Remschmidt H. Bold biogenic amines during clozapine treatment of early-onset schizophrenia. *J Neural Transm* 1997;104:1077-89.
- Shreier HA. Risperidone for young children with mood disorders and aggressive behavior. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998;8:49-59.
- Siefen G, Remschmidt H. Treatment results with clozapine in schizophrenic adolescents. *Z Kinder Jugend Psych* 1986;14:245-57.
- Simeon JG. Risperidone use in child psychiatry. XXIst CINP Congress, 1998. Abstract: PW14017.
- Simeon JG, Carrey NJ, Wiggins DM, et al. Risperidone effects in treatment-resistant adolescents: preliminary case-report. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1995;5:69-79.
- Sourander A. Risperidone for treatment of childhood schizophrenia (letter). *Am J Psychiatry* 154:10.
- Towbin K, Dykens E, Pugliese R. Clozapine for early development delays with childhood onset schizophrenia: Protocol and 15-month outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:651-7.
- Turetz M, Mozes T, Toren P, et al. An open trial of clozapine in neuroleptic-resistant childhood-onset schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997;170:507-10.