

## Comentario breve

# Aplicación de los psicofármacos en la psicosis de la infancia. —Resumen histórico—

J. Rom i Font

*Cambrils*

Abordar cualquier aspecto en relación a la terapéutica de la patología psiquiátrica del niño y más concretamente en las Psicosis de la Infancia presupone tener que hacer algunas consideraciones previas.

1.<sup>a</sup> Un niño no es un adulto en miniatura sino que debe ser considerado como un organismo en desarrollo y sólo cuando éste llegue a determinados niveles se convertirá en adulto. Cualquier síntoma o categoría de diagnóstico interferirá en el curso normal de su desarrollo.

2.<sup>a</sup> Los objetivos del tratamiento en el niño, a diferencia del adulto, consistirán no sólo en tratar de superar o disminuir los síntomas sino el de mejorar el desarrollo.

3.<sup>a</sup> Los niños psicóticos no sólo manifiestan a través de sus trastornos comportamentales la expresión de su cuadro psicótico, sino que en general presentan asociado un retraso en el nivel de su funcionalismo que se traduce por dificultades en el aprendizaje. El objetivo del tratamiento ha de consistir no sólo en superar síntomas, normalizar funciones, sino además crear funciones inexistentes o rudimentarias.

4.<sup>a</sup> En las Psicosis de la Infancia el pronóstico es siempre peor que en el adulto cualquiera que sea la modalidad terapéutica aplicada.

5.<sup>a</sup> Actualmente no se puede desconocer ni negligir en el campo de las psicosis (de la infancia o del adulto) la interrelación existente entre las estructuras corticales y los centros profundos incriminados en la fisiopatogenia del trastorno.

6.<sup>a</sup> No se puede descartar del todo que mediante un abordaje psico o socioterápico dirigido a las funciones superiores, se pueda en razón de sus conexiones con las estructuras cerebrales profundas, regular o corregir una disfunción o llegar a una curación.

7.<sup>a</sup> Tratar de oponer la eficacia de los psicofármacos, en las Psicosis de la infancia, a la de otras terapéuticas (recurrir a la farmacoterapia sola o a la psicoterapia sola) constituyen dos posiciones extremas que sólo pueden conducir a fracasos y limitaciones terapéuticas.

Cualquier revisión histórica sobre el efecto de los fármacos en el campo de las psicosis y en el particular de las Psicosis de la Infancia obliga a significar unas fechas fundamentales:

año 1952 Delay y Deniker comunican que la «clorpromazina» tiene influencias terapéuticas en las psicosis maníacas y en la esquizofrenia; año 1955 Delay propone el concepto de «neuroléptico» para designar a la clorpromazina y a todos los fármacos de efecto análogo; 1954 Kline introduce los derivados de la rauwolfia en el tratamiento de las psicosis; 1958 Janssen descubre las butirofenonas a las que atribuye propiedades farmacológicas y terapéuticas semejantes a las de las fenotiazinas.

El hecho de que los efectos clínicos de las fenotiazinas, de la reserpina y de las butirofenonas vayan paralelos a la inducción de una sintomatología motora extrapiramidal impuso la convicción de que el efecto clínico del neuroléptico dependería estrechamente del efecto motor extrapiramidal.

El hallazgo de nuevos psicofármacos con mejor eficacia clínica y menos efectos secundarios extrapiramidales obligó a la revisión del concepto «neuroléptico».

Se prosigue en la caracterización del perfil farmacológico-clínico de los neurolépticos: se valoran los efectos sobre la actividad motora, el comportamiento agresivo, la tensión afectiva, las pseudopercepciones y otros trastornos psicóticos del pensamiento, los trastornos del comportamiento y los trastornos esquizofrénicos del yo; se concluye que si un fármaco posee este perfil debería ser designado como neuroléptico, independientemente de que actúe o no sobre el sistema extrapiramidal. A partir de este momento los términos «neuroléptico» y «antipsicótico» empiezan a emplearse como sinónimos.

La introducción de modificaciones químicas en los núcleos estructurales de las fenotiazinas y la comprobación de efectos clínicos diferentes según las modificaciones obliga a delimitar tres subgrupos dentro del grupo de las fenotiazinas: 1º de cadena lateral alifática que se caracterizan por tener un efecto sedante intenso, por poseer una mayor sintomatología vegetativa y dar lugar a una sintomatología extrapiramidal menor; 2º de cadena lateral piperidínica que tienen un efecto sedante intermedio; y 3º de cadena lateral piperazínica que

inducen a una menor sedación y efectos vegetativos, pero que, en relación a los dos grupos anteriores, los síntomas extrapiramidales son más intensos y el efecto antipsicótico más acentuado.

Se intenta distinguir tipos de neurolépticos entre los que se pudieran delimitar grupos característicos farmacológico-clínicos como ya se intentaba hacer con los antidepresivos (grupo amitriptilina, imipramina, desimipramina). Las realidades no se corresponden con las expectativas. Los efectos clínicos de los diversos neurolépticos no se diferenciaban tanto entre sí y se conviene en caracterizar a los neurolépticos de acuerdo a la pregnancia de sus efectos iniciales sedantes, o inductor del sueño, y a la intensidad de su «acción antipsicótica».

Para intentar superar las diversas dificultades que seguían presentando las caracterizaciones de los neurolépticos y en el afán de buscar una mejor correspondencia farmacológico-clínica, se propuso considerar a los neurolépticos como un grupo unitario ordenándolos, para su aplicación clínica, como fármacos en forma de «continuum» según una efectividad neuroléptica creciente —«potencia neuroléptica»— tomando a la clorpromazina como punto de referencia asignándole una potencia equivalente a 1. Tal ordenación aceptada por la mayoría de autores fue seguida casi ciegamente, pero no constituyó obstáculo para que algunos «clínicos» siguieran observando que no todos los neurolépticos efectivos en algunos síndromes productivos paranoideo-alucinatorios y en trastornos del afecto y de la impulsividad, provocaban la sedación inicial, pero si que lo hacían al ser administrados a dosis más fuertes. Esta ordenación de los neurolépticos prestó una ayuda limitada a la clínica ya que si bien ciertos fármacos respondían a las expectativas derivadas de su «potencia neuroléptica», otros fármacos no podían ser conformados de acuerdo con estas predicciones.

Para paliar las insuficiencias a partir de los cada vez más numerosos estudios basados en las experiencias clínicas se intentó una nueva clasificación según parámetros de respuesta

clínica: atarácico, antiautista, antidelirante, extrapiramidal y adrenolítico con lo que se creía poder permitir una mejor y más rápida caracterización.

Podríamos seguir enumerando muchísimas vicisitudes surgidas en el intento de hallar las características que definieran a los neurolépticos para hacerlos susceptibles de una mejor aplicabilidad en el tratamiento de las psicosis y observaríamos las ventajas e inconvenientes que se han derivado al aplicar clínicamente conceptos que han querido ser transportados directamente del laboratorio a la realidad clínica. Ello podría justificar la situación actual de muchos autores, que confían desmesuradamente en las posibilidades terapéuticas de los psicofármacos, mientras que otros han llegado a negarles toda eficacia y se limitan a considerar sólo los inconvenientes y sus efectos ya trógenos.

Los efectos clínicos reductores y sedativos, hoy muy bien conocidos, que ya figuraban en la definición princeps de Delay y Deniker han contribuido a la elaboración, por parte de algunos autores, de una imagen peyorativa de los neurolépticos a los que se les ha querido etiquetar de «camisa química» y poder justificar, con ello, la reducción de su aplicabilidad en el adulto y especialmente en el niño por la atribución, a los fármacos, de una influencia negativa sobre las funciones cognitivas y afectivo-emocionales y también por su resonancia neuroendocrina. Pero si somos objetivos ante la realidad actual, podemos constatar que sólo la influencia de los fármacos «antipsicóticos» ha permitido la revolución en la Psiquiatría mayor sin negar, o negligir, que también los factores derivados del progreso social y otras terapias han jugado y juegan importantes papeles.

Apuntamos en todo lo dicho algunas directrices seguidas en el intento de clasificar los neurolépticos y valorar su eficacia clínica, pero una relectura atenta de la literatura nos abre otras perspectivas. Recomendamos una de las síntesis más exhaustivas y actuales en el libro publicado por Sonia Dellfus y Michel Petit «Efficacité et tolerance des Psychotropes

chez l'enfant. 1988» y del cual extraemos muchas de las consideraciones que seguirán. Ya en los años 1956-57 cuando los síntomas extrapiramidales y la bradicinesia se consideraban efectos constantes de los neurolépticos, algunos autores comunicaban como algunos fármacos propuestos como neurolépticos poseían acciones estimulantes. Broussole en 1956 habla ya del efecto desinhibidor o psicoestimulante de ciertos neurolépticos, clínicamente. Los mismos Delay y Deniker, en 1957, señalan el interés de ciertos medicamentos en las formas hebefrénicas de las esquizofrenias. En el año 1970 Duché y Delagrangé señalan el interés del Sulpiride en las Psicosis del niño, en particular en la hebefrenia y la psicosis infantil autística con efectos positivos sobre la facilitación del contacto, la reducción de las inhibiciones y la estimulación en diversos grupos de actividades. Campbell en 1978 publica un trabajo, metodológicamente muy elaborado, donde demuestra que un tratamiento con Butirofenonas aplicado en conjunción con técnicas de aprendizaje da lugar a resultados superiores al tratamiento conductual sólo y que éste ofrecía también resultados mejores que el tratamiento educacional clásico en niños autistas. Muchísimos serían los estudios que demuestran que no se pueden generalizar las consecuencias reductoras y sedativas de los tratamientos con neurolépticos en los niños.

Estos trabajos darían lugar a que Deniker y Ginestet en 1975 propusieran una clasificación de los neurolépticos en desinhibidores, polivalentes y sedantes, y que Petit y Colonna, en 1978, distinguieran 2 grandes tipos de neurolépticos según su efecto desinhibidor: «neurolépticos bipolares» que ejercen efectos opuestos según la dosis (desinhibidores a dosis débiles y sedativos a dosis elevadas) y «neurolépticos monopolares» que ejercen efectos sedativos cualquiera que sea la dosis, con una intensidad proporcional a las mismas.

Lo que acabamos de comentar con ser importante podría ser criticado en el sentido de que podrían constituir el reflejo de unas actitudes de los clínicos, pero éstas apreciaciones clínicas encontraron una correlación experi-

mental farmacológica. A partir de los años 60 se pone en evidencia las propiedades estimulantes de ciertos neurolépticos a pequeñas dosis (Dimascio 1961, Jansenn 1961, Manti y Hance 1967, Ahlenius y Engel 1971), pero es fundamentalmente a partir de 1976 que los trabajos de Puesch abren vías de conceptualización sobre los neurolépticos. Intentando explicar partiendo de la formulación del «modelo sináptico binario» y de la existencia de receptores con afinidad específica D1 y D2, como ciertos preparados tales como haloperidol, pimozide, sulpiride, tieproperazina que ya se habían comprobado en clínica que tenían un efecto «estimulante» a pequeñas dosis potenciaban los efectos de la apomorfina mientras que a dosis elevadas no ejercían tal acción, en tanto que otros neurolépticos (clorpromazina, levomepromazina, tioridazina) que clínicamente siempre producían efectos reductores, nunca potencializaban la hipermotilidad producida por la apomorfina. El autor atribuyó los efectos a que en pequeñas dosis algunos fármacos ejercen una función inhibitoria del bloqueo presináptico, mientras que a dosis más fuertes ejercen un bloqueo de los receptores postsinápticos; en tanto que otros preparados cualquiera que fuera la posología ejercen sólo un efecto postsináptico. Estos hallazgos venían a cuestionar la generalización del concepto de «potencia neuroléptica» establecido sólo en consideración al patrón clorpromazina y que aún hoy es admitido por muchos autores.

Desgraciadamente estas originales aportaciones han hallado poca resonancia en la aplicabilidad clínica y han sido pocos los estudios terapéuticos realizados que permitieran aportaciones de indudable interés clínico con una base científica experimental que merecía, quizá, más atención.

Se tuvo que llegar al año 1984, trabajos de Schwartz y col, tras el descubrimiento de que existían no sólo receptores específicos D1 y D2 pre y postsinápticos sino que también existen receptores D3 y D4 con especificidades específicas, para demostrar que los receptores D3 tienen una afinidad débil para los neurolépticos

y que los receptores D4 inhibidores tienen una afinidad tres veces superior a la de los receptores D2 especialmente para el Sulpiride y, a consecuencia de ello, el efecto desinhibidor podría estar en relación con un bloqueo aislado de los receptores D4 a dosis débiles mientras que los receptores D2 serían poco o nada bloqueados al utilizarse dosis débiles.

Evidentemente tales hallazgos vienen a sustentar los resultados que los clínicos habían comprobado sobre los efectos desinhibidores o estimulantes de los neurolépticos y que eran constantemente rechazados o puestos en duda en razón de la afirmación constante de los equivalentes de la clorpromazina. Parece que se nos abren perspectivas novedosas especialmente en el campo de la psiquiatría infantil y en el de la esquizofrenia con sintomatología negativa.

Si nos centramos en el análisis de la literatura científica podremos observar que una serie de factores, tal vez, puedan justificar la insuficiencia de datos válidos que justifiquen el mejor conocimiento de la acción de los neurolépticos en las psicosis del adulto que en las del niño. Entre estos factores podemos destacar: a) número de estudios clínicos muy inferior en los niños, b) muy pocos estudios controlados especialmente hasta el año 1967 y estos estudios realizados sobre muestras muy heterogéneas debido, en gran parte, a los problemas importantes de clasificación y diagnóstico en las Psicosis de la infancia, c) criterios de valoración de los resultados basados en evaluaciones globales, muchas veces no homogéneas, hasta la introducción de escalas de valoración como la ECDEU (CPRS), CBI, y PTQ, d) escasez de estudios comparativos de un tratamiento con otro en condiciones determinadas, d) escasez de estudios donde se compruebe si la eficacia de los tratamientos simples con neurolépticos se mejora al combinarlo con otro tipo de terapia, e) escasez de estudios comparativos entre neurolépticos con propiedades estimulantes con otros de tipo sedante, f) escasez de estudios comparativos en diferentes dosis.

Si bien en los estudios terapéuticos en adul-

tos se consideran metodológicamente mínimamente válidas las condiciones de emparejamiento por la edad, sexo, gravedad y tiempo de la enfermedad y la aplicación de Escalas objetivas de valoración, en los estudios terapéuticos en la infancia otras variables como la fisiopatología y aspectos neurofisiológicos del S.N.C., perfiles bioquímicos relacionados con los cuadros patológicos, aspectos sobre la metabolización de las drogas (farmacocinética), aspectos en relación a las dosis administradas y variables genéticas, deberían de ser tenidas en cuenta; es prácticamente sólo a partir de los años 80 que empiezan a diseñarse estudios en los que se intenta correlacionar aspectos clínico-comportamentales, psicológicos, bioquímicos y neurofisiológicos. No dudamos que este proceder contribuirá en gran manera a disipar muchas de las dudas actuales sobre la verdadera eficacia o limitaciones de la terapéutica farmacológica.

Es difícil en un breve resumen exponer y de-

limitar el verdadero papel que ejercen los psicofármacos en las Psicosis de la infancia y más aún responder con fiabilidad a la cuestión ¿ayudan en el tratamiento de la enfermedad influyendo en los mecanismos fisiopatogénicos o etiopatogénicos subyacentes o solamente actúan sobre cierta sintomatología que facilita posteriores abordajes terapéuticos? Pensamos que en las circunstancias actuales del conocimiento psicofarmacológico la prescripción «adecuada» de psicofármacos en las Psicosis de la infancia puede aportar influencias muy positivas dentro de un tratamiento «integral» fármaco-psico-socioterápico que superan afirmaciones como las de Reiser (1963) «las drogas que modifican la actividad motora, la angustia y la reactividad emocional de un niño, le aíslan aún más de sus sentimientos interiores y de su mundo externo, y pueden borrar señales importantes que necesitan tanto los padres como el terapeuta».