

## ESQUIZOFRENIA DE COMIENZO TEMPRANO Y ANTIPSIKOTICOS ATIPICOS

Por ROXANA VIVAR \* y CECILIA ADRIANZEN \*\*

### RESUMEN

*Se hace una revisión sobre aspectos conceptuales, históricos, epidemiológicos, etiopatogénicos, de diagnóstico, curso, pronóstico y tratamiento de esquizofrenia de comienzo temprano. Sobre el tratamiento se revisan algunos trabajos publicados del uso de antipsicóticos clásicos y trabajos prospectivos, retrospectivos y reportes de casos de esquizofrenia de comienzo temprano y antipsicóticos atípicos. En esquizofrenia de inicio temprano resistente, la clozapina es el fármaco de elección pero se requiere monitoreo hemático de células blancas y del EEG. Los síntomas secundarios más frecuentes en niños y adolescentes son sedación, sialorrea nocturna y aumento de peso. La olanzapina es un antipsicótico atípico nuevo que muestra eficacia en estudios preclínicos y clínicos, y bajo perfil de efectos colaterales; representa una alternativa de tratamiento para esquizofrenia en niños y adolescentes. Finalmente, se presentan 3 viñetas de nuestra experiencia.*

### SUMMARY

*Conceptual, historic, epidemiologic, etiopathogenic, diagnostic, course, prognosis and treatment issues of childhood-onset schizophrenia are reviewed. We also review published papers of neuroleptic treatments and prospective, retrospective studies and case reports of childhood-onset schizophrenia and atypical antipsychotics. In resistant childhood onset schizophrenia, clozapine is the first choice drug but white blood cell and EEG monitoring is required. The most frequent clozapine side-effects in children and adolescents are sedation, nocturnal drooling and weight gain. Olanzapine is a novel atypical antipsychotic drug, in preclinical and ongoing clinical studies olanzapine shows efficacy and few adverse effects; it represents another useful treatment for schizophrenia in children and adolescents. Finally we present three vignettes of our experience.*

PALABRAS-CLAVE : Esquizofrenia de comienzo temprano, clozapina, olanzapina.

KEY WORDS : Childhood-onset schizophrenia, clozapine, olanzapine.

---

\* Psiquiatra Infantil del Departamento de Niños y Adolescentes, Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi".

\*\* Médico residente de Psiquiatría Infantil y del Adolescente Universidad Peruana "Cayetano Heredia".

## INTRODUCCION

La esquizofrenia de comienzo o inicio temprano (EIT) se presenta antes de la etapa puberal, es poco frecuente pero el cuadro clínico puede ser muy severo. En muchos casos se asocia a pronóstico pobre y a mala respuesta a tratamientos convencionales. La gravedad de este trastorno radica, además, en que se presenta en una etapa crucial para el desarrollo de las capacidades cognitivas, emocionales y sociales del individuo. Los procesos de maduración cerebral se ven afectados por el trastorno en sí, y también por los tratamientos farmacológicos que se emplean; por ejemplo, el efecto anticolinérgico de los antipsicóticos sobre la memoria y demás funciones cognitivas. El objetivo del presente trabajo es revisar la literatura existente sobre EIT y uso de antipsicóticos atípicos. Para tal fin hemos dividido el artículo en tres partes: en la primera presentaremos conceptos básicos y actualizados sobre EIT, en la segunda presentaremos una revisión bibliográfica sobre EIT y uso de antipsicóticos atípicos. Finalmente presentaremos 3 viñetas sobre nuestra experiencia.

## ESQUIZOFRENIA DE COMIENZO TEMPRANO

La aparición de síntomas psicóticos (delusiones, alucinaciones y lenguaje desorganizado), antes de los 15 años de edad y un funcionamiento social, laboral o de autocuidado por debajo de lo esperado para la edad, ha sido denominado "esquizofrenia de comienzo temprano"<sup>1,2</sup>. Para valorar adecuadamente la presencia y la naturaleza de los síntomas psicóticos en la infancia, se debe tener en cuenta lo siguiente: 1) Los niños están en continuo proceso de desarrollo, de modo que los síntomas deben ser evaluados de acuerdo al grado de cambio cognitivo y a

la edad; 2) En otros trastornos psiquiátricos infantiles se presentan síntomas muy semejantes a los observados en esquizofrenia; 3) El desarrollo del niño y del adolescente puede afectarse severamente por otras condiciones psiquiátricas; y 4) Los problemas en el desarrollo del lenguaje pueden dificultar el diagnóstico<sup>2</sup>. Para Mc KENNA *et al.*<sup>3</sup>, EIT se define como el inicio de síntomas psicóticos en etapas prepuberales, es decir, antes de los 12 años de edad y sugiere mayor lesión cerebral, mayor carga genética familiar, influencia endocrina prematura en el desarrollo cerebral, mayor insulto ambiental (p.e. infecciones virales), menor protección familiar y mayor estrés psicosocial. McCLELLAN & WERRY señalan que el inicio prepuberal de la esquizofrenia tiene como límite arbitrario los 13 años, pero que la pubertad no es cuestión de edad sino de desarrollo fisiológico, para evitar ambigüedades proponen usar el término "esquizofrenia de comienzo temprano" para el inicio antes de los 18 años, y "esquizofrenia de inicio muy temprano", para el inicio anterior a los 13 años<sup>4</sup>.

En 1906, Sante DE SANCTIS, describió casos de niños con estado premórbido anormal o normal, quienes abrupta o insidiosamente presentaron catatonía, estereotipias, negativismos, manierismos, estallidos de cólera, ecolalia, aplanamiento afectivo y deterioro intelectual. DE SANTIS llamó a esta condición "*dementia praecocissima*"<sup>5</sup>. En 1908, HELLER describió sus seis primeros casos de "*dementia infantilis*", término escogido para designar el estado de deterioro mental que puede ocurrir en la infancia; posteriormente, enriqueció su primera descripción con 28 casos más, donde destaca la completa regresión y estado de idiosia que se presenta en algún momento en niños que han tenido unos años de funcionamiento físico y mental normal<sup>6</sup>.

Figuras como KRAEPELIN y BLEULER ya habían señalado la precocidad en el inicio de la enfermedad desde sus primeras descripciones<sup>1,2,7</sup>. GREEN<sup>7</sup> informa que en 1941, Charles BRADLEY publicó "*Schizophrenia in Childhood*", el primer libro enteramente dedicado a este tema. Es a partir de esos años que el desarrollo de la psiquiatría infantil como subespecialidad despierta el interés en el estudio de este tipo de patología, en un corto periodo de tiempo diversos autores describen diferentes síndromes psicóticos en la infancia, de modo que se avanza pero a la vez se cae en un periodo de confusión. Leo KANNER<sup>8</sup>, en 1943, bajo el título "Trastornos autistas del contacto afectivo", describió los casos de 11 niños severamente perturbados casi desde el comienzo de la vida en áreas tales como las relaciones interpersonales, el lenguaje y en las actividades espontáneas. A pesar que KANNER distinguió el autismo y la psicosis infantil como patologías diferentes, se postuló y se discutió mucho sobre la posible interrelación entre ambas<sup>6</sup>. KOLVIN *et al.*, en 1971, y un año después RUTTER, hacen la diferenciación entre autismo y esquizofrenia, y señalan diferencias marcadas en el cuadro clínico, la historia familiar, eventos perinatales y déficits neurológicos<sup>1,2,7</sup>. Actualmente, se acepta que existen trastornos psicóticos que se inician en la infancia y que son diferentes de los trastornos (generalizados o específicos) del desarrollo. Esto se traduce en los manuales de diagnóstico y de clasificación de las enfermedades mentales vigentes. En el DSM-IV<sup>9</sup> los criterios diagnósticos para esquizofrenia son válidos para adultos y niños con la acotación en el criterio B que si el inicio es en la niñez o adolescencia, hay fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperado de rendimiento interpersonal, académico u ocupacional; en el criterio F se señala que si existe historia de un trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el

diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delusivas o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes. En la CIE-10<sup>10</sup>, en el capítulo sobre esquizofrenia (F20), no se hace alusión a la edad de inicio salvo al referirse a la esquizofrenia hebefrénica, sin embargo, se dan pautas diagnósticas claras. En el capítulo de trastornos generalizados del desarrollo (F84), se remarca que para hacer el diagnóstico de autismo infantil, las anomalías deben haber estado presentes en los primeros tres años de vida; y como otro trastorno desintegrativo de la infancia (F84.3), se describe un cuadro de pérdida de capacidades previamente adquiridas con un comportamiento social cualitativamente anormal e incluye a la psicosis desintegrativa, síndrome de HELLER, demencia infantil y psicosis simbiótica<sup>10</sup>.

Por lo expuesto, y por ser un trastorno poco frecuente, no existen muchos estudios epidemiológicos. GREEN informa que la prevalencia estimada para EIT varía de 1.75 a 4/10,000 habitantes<sup>7</sup>, en el sexo masculino se presenta más precoz y más frecuentemente (2:1)<sup>4,7,11</sup>. MCCLELLAN & WERRY concluyen luego de la amplia revisión bibliográfica, que el inicio antes de los 12 años es raro, que la incidencia anual es de 0.1%, el caso más precoz fue de 3 años (descrito por RUSSELL *et al.* en 1989), y que varios autores han documentado casos en niños menores de 6 años de edad<sup>4</sup>. En cuanto a factores etiopatogénicos, el modelo diátesis-estrés continúa en vigencia: ciertos factores biológicos o psicosociales determinarían la aparición de este trastorno en personas genéticamente predispuestas<sup>1,2,7</sup>. Estudios prospectivos en hijos de padres esquizofrénicos, intentan encontrar marcadores de vulnerabilidad genética e identificar posibles factores de riesgo, sin embargo, son muy difíciles puesto que muy pocos niños desarrollan EIT. Los estudios de ligamiento genético en la actualidad, están

orientados a ubicar en el gen el lugar donde se localizaría la susceptibilidad para la esquizofrenia<sup>1</sup>. Se ha postulado también, que la esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo, las diferencias de género en cuanto a edad de inicio, la alta prevalencia de complicaciones perinatales identificada, y los hallazgos con tomografía axial computarizada, podrían ser reflejo de daño subcortical, sobre todo en áreas ricas en dopamina. Una lesión genética u obstétrica producida en los primeros meses de vida, podría permanecer latente hasta que el desarrollo cerebral se complete, el estrés y las vulnerabilidades del desarrollo podrían desencadenar la enfermedad<sup>1</sup>.

Sobre las características clínicas de EIT, KOLVIN *et al.* describieron la fenomenología, en un grupo de 80 niños con psicosis, y concluyeron que los síntomas son muy semejantes a los síntomas nucleares de la esquizofrenia en los adultos<sup>11</sup>. GREEN señala que la mayoría de niños con esquizofrenia tenían historia del desarrollo normal o relativamente normal, y entre los que presentaban antecedentes de problemas, el área del lenguaje era la más frecuentemente comprometida. Otras características premórbidas encontradas fueron timidez, falta de confianza en sí mismos, aislamiento y mayor sensibilidad<sup>7</sup>. El inicio agudo es menos frecuente<sup>7,11</sup>. Los síntomas durante la fase aguda incluyen interés reducido en el entorno, afecto aplanado o distorsionado, actividad motora inusual o peculiar, ansiedad difusa con fobias, quejas somáticas vagas, alucinaciones, pensamiento extravagante, tendencia a magnificar fantasías y a dar respuestas incompletas<sup>7</sup>. El contenido de los síntomas psicóticos, particularmente de las delusiones y alucinaciones, se relaciona con la edad y el nivel de desarrollo<sup>1,2</sup>.

McKENNA señala que el diagnóstico de esquizofrenia es ampliamente empleado y que otros trastornos de la infancia cursan con síntomas psicóticos pero no presentan el

deterioro característico de la esquizofrenia<sup>3</sup>. McCLELLAN & WERRY<sup>4</sup> señalan que es difícil diferenciar síntomas psicóticos verdaderos de pensamientos y percepciones no psicóticas idiosincráticas de la infancia, causadas por exposición a eventos traumáticos o imaginación muy productiva; que otras patologías cursan con, por ejemplo, alucinaciones; además de factores culturales, del desarrollo e intelectuales que deben ser tomados en cuenta para efectos de diagnóstico<sup>4</sup>. El *National Institute of Mental Health* (NIMH) de Estados Unidos, realizó un estudio sobre fenomenología, factores genéticos, neuropsicológicos, fisiológicos (seguimiento ocular y respuesta autonómica), neuroimagen, bioquímica y respuesta farmacológica en EIT. Se seleccionó un grupo de 98 niños que habían iniciado esquizofrenia (según criterios DSM III-R), antes de los 12 años. Cada caso fue evaluado por dos psiquiatras infantiles (kappa 0.81) y se usaron diversos instrumentos. Una primera conclusión es que sólo 28 niños cumplían criterios para esquizofrenia, 11 para trastorno bipolar, 8 para depresión mayor, 7 para trastorno de ASPERGER y otro trastorno generalizado del desarrollo no especificado en otro sitio, 7 para trastorno de déficit de atención con hiperactividad, 4 para trastorno esquizotípico, 4 para trastorno disociativo, 8 para otros diagnósticos y 21 para "compromiso multidimensional" (CMD). Este término se emplea para describir a los niños que presentan múltiples compromisos en diferentes áreas del funcionamiento cognitivo pero difieren de los niños con trastornos generalizados del desarrollo en su interés por el juego y en el compromiso emocional, social y motor<sup>12</sup>. KAFANTARIS señala que en esta nueva categoría diagnóstica se incluyen niños con síntomas psicóticos que no cumplen criterios DSM III-R ni DSM IV para esquizofrenia pero si para trastorno psicótico no especificado en otra parte<sup>13</sup>. McKENNA *et al.* sistematizaron los criterios

diagnósticos para CMD como sigue: 1) experiencias alucinatorias que no cumplen criterios DSM III-R para esquizofrenia, 2) inestabilidad afectiva como se evidencia por estallidos casi diarios de cólera, agresión, fluctuaciones del humor asociados a impulsividad, 3) pobre funcionamiento social a pesar del ansia por relacionarse con pares, y 4) fantasía excesiva e inapropiada para la edad o dificultad para distinguir entre la fantasía y la realidad sin llegar a delusiones<sup>14</sup>. Esta nueva categoría diagnóstica abre nuevas líneas de investigación y sugieren los autores, sea tomada en cuenta para efectos de diagnóstico diferencial.

Al igual que con otros aspectos de la EIT, los datos sobre curso y pronóstico son escasos. SZATMARI cita un trabajo de seguimiento de 4 años en 30 sujetos con EIT, en un tercio de la muestra el diagnóstico cambió a trastorno afectivo, lo que sugiere que la sintomatología de inicio de ambos trastornos es semejante. De los dos tercios restantes, sólo 17% presentó buena evolución, la mayoría mostró un curso crónico o con continuas recaídas y deterioro significativo de su funcionamiento<sup>1</sup>. En otro estudio realizado por EGGERS en 1978 y citado por VOLKMAR, se siguió durante 20 años a un grupo de 57 niños que inició esquizofrenia antes de los 14 años. Cerca del 20% de los casos presentaron remisión completa, 30% remisión parcial y 50% tuvieron mala evolución<sup>2</sup>. Diversos autores están de acuerdo en que el inicio más temprano y mal ajuste premórbido están relacionados con un peor pronóstico<sup>1,2,4</sup>.

En el Perú, VALVERDE estudia aspectos clínicos de EIT en 25 pacientes que fueron atendidos en el Departamento de Niños y Adolescentes del INSM "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi" entre 1982 y 1992. Encontró antecedentes familiares de esquizofrenia en el 48% y antecedentes premórbidos de la personalidad en 72%. En el 80% al inicio fue insidioso, la edad promedio de aparición de síntomas psicóticos

fue de 8.5 años y de diagnóstico 11.4 años. Los síntomas más frecuentes fueron alucinaciones auditivas (76%), trastornos del pensamiento (56%), afecto inapropiado (56%) y delusiones (48%). En el seguimiento de 4 a 13 años se encontró evolución continua con predominio de síntomas negativos en el 80%; el funcionamiento adaptativo en el 88% fue pobre o muy pobre y el funcionamiento actual fue moderado o marcadamente deteriorado en el mismo porcentaje<sup>4,5</sup>.

La EIT requiere un programa de tratamiento. McCLELLAN & WERRY han sistematizado los parámetros de tratamiento e incluye tratamientos específicos, es decir dirigidos a controlar o eliminar síntomas blanco; y tratamientos generales dirigidos a aspectos psicológicos, sociales, educacionales y culturales del paciente y de su familia. En algunos casos se requiere además tratar complicaciones de la enfermedad o condiciones comórbidas si existen y por último buscar reintegrar al paciente a su familia y a su comunidad<sup>4</sup>. El uso de psicofármacos requiere de una evaluación médica completa, se debe informar a los padres sobre los riesgos potenciales y sobre los beneficios del medicamento, se recomienda obtener un consentimiento informado. La elección del fármaco se realiza de acuerdo a la potencia del medicamento, la historia de respuesta previa del paciente o de su familia y el perfil de efectos colaterales.<sup>4</sup> Existen pocos estudios controlados de uso de neurolepticos en niños, generalmente la tendencia es a extrapolar lo válido para los adultos adecuando la dosis al peso.

#### EIT Y TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

##### *EIT y antipsicóticos típicos*

Existen pocos estudios publicados sobre eficacia de neurolepticos en adolescentes con esquizofrenia. REALMUTO *et al.*<sup>15</sup> realizaron un estudio simple ciego con 21 adolescentes hospitalizados que cumplían criterios DSM III para esquizofrenia. Trece

recibieron tiotixeno, y ocho recibieron tioridazina. Se aplicó BPRS y CGI. El análisis comparativo de valores de BPRS (basales y en el día 42) fue significativo en ambos grupos ( $p < 0.005$ ); la ansiedad, tensión, alucinaciones y excitación mejoraron rápidamente, mientras que la desorganización cognitiva mejoró más lentamente. No se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los dos fármacos en cuanto a su efectividad y a la rapidez de acción. Sobre efectos colaterales, en el grupo que recibió tiotixeno se presentó síndrome extrapiramidal, mientras que los que recibieron tioridazina presentaron mareos e hipotensión ortostática (1 caso). En ambos grupos se presentó somnolencia: 75% con tioridazina y 54% con tiotixeno lo que sugiere mayor sensibilidad en los niños para la sedación, lo que impide aumentar la dosis<sup>15</sup>. KING & NOSHPIZ<sup>43</sup> revisan varios estudios y señalan que el porcentaje de resistencia al tratamiento alcanza el 40 a 50%, datos informados también por otros autores<sup>2,4</sup>. SPENCER según cita MCKENNA, trabajo con 19 niños esquizofrénicos (edades entre 5 y 11 años) y demostró mejoría con haloperidol a dosis de 0.02 a 0.12 mg/K/día<sup>3</sup>. En casos de esquizofrenia refractaria, el uso de antipsicóticos atípicos como la clozapina es una alternativa de tratamiento<sup>3,4</sup>.

#### *Antipsicóticos atípicos*

La clozapina es un antipsicótico atípico del grupo de las dibenzodiazepinas, eficaz en el control de síntomas positivos y negativos<sup>22</sup> y con perfil diferente de efectos colaterales<sup>16,23</sup>. Desde 1991 la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) aprobó su uso, bajo un estricto control de farmacovigilancia, para los pacientes mayores de 16 años con esquizofrenia refractaria y para pacientes intolerantes al tratamiento convencional. La clozapina también es una alternativa para pacientes que presentan disquinesia tardía moderada o severa. Se cree que el efecto antipsicótico

de la clozapina se debe al bloqueo de receptores dopaminérgicos  $D_1$  y  $D_4$ , en menor grado  $D_2$ , y serotoninérgicos  $S_2$ , postulándose una interacción entre receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos que sería responsable de la acción antipsicótica y que los diferencia de los antipsicóticos típicos<sup>16-20</sup>. Además, la clozapina bloquea receptores adrenérgicos y colinérgicos y tiene efectos mínimos sobre niveles plasmáticos de prolactina.<sup>16-18</sup>. Dentro de los efectos colaterales más frecuentes de la clozapina, descritos para adultos, figuran: sedación y fatiga, aumento de peso, sialorrea, síntomas gastrointestinales, hipotensión y taquicardia; efectos secundarios menos frecuente son: fiebre, taquicardia, convulsiones, cambios en el EEG y leucopenia o agranulocitosis<sup>23</sup>.

La olanzapina es una tienobenzodiazepina, su estructura química guarda estrecha relación con la molécula de clozapina. Presenta afinidad por receptores dopaminérgicos ( $D_1$  a  $D_5$ ), afinidad que es mayor para  $D_1$  y  $D_2$ ; gran afinidad por receptores serotoninérgicos en especial  $5HT_2$  ( $5HT_{2A}$  y  $5HT_{2C}$ ) y moderada para  $5HT_3$  y  $5HT_6$ , muy poca para  $5HT_7$ ; gran afinidad por receptores muscarínicos  $M_1$  a  $M_6$ ; alta afinidad por receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  e histaminérgico  $H_1$ , poca afinidad para receptores  $\beta$  adrenérgicos y escasa para receptores  $\gamma$ ; muy poca afinidad por receptores de glutamato y de opiáceos. *In vivo* la olanzapina muestra efectos antagónicos sobre receptores  $D_2$  en el estriado y núcleo *accumbens* y potente bloqueo de receptores  $5HT_{2A}$ . En estudios preclínicos se ha demostrado que olanzapina actúa a nivel de neuronas A10 y que no tiene efecto sobre A9, su uso crónico disminuye el número de neuronas dopaminérgicas activas A10<sup>24-26</sup>. La eficacia clínica de la olanzapina se ha evaluado en 4 estudios multicéntricos principales: 1 estudio abierto y 3 doble ciego. Los resultados indican que la olanzapina es superior a placebo ( $p < 0.05$ ), semejante a haloperidol en la mejoría de síntomas

psicóticos positivos; sobre mejoría de síntomas psicóticos negativos es superior a placebo ( $p < 0.01$ ) y en 2 de los 3 estudios comparativos, superior al haloperidol ( $p < 0.05$ ); en uno de los estudios se midió la efectividad en reducción de síntomas afectivos con resultados favorables<sup>27</sup>. El perfil de efectos secundarios extrapiramidales de la olanzapina fue significativamente menor que el haloperidol; otros efectos secundarios encontrados fueron sedación moderada, ganancia de peso, mareos, ortostasis, elevación asintomática de transaminasas hepáticas, parkinsonismo y acatisia en pocos pacientes.<sup>27</sup> Actualmente estos estudios se hallan en fase de extensión. Dentro de las principales indicaciones para el uso de olanzapina figuran primer episodio de esquizofrenia; esquizofrenia y abuso de sustancias; en pacientes ancianos con cuadros psicóticos u otras patologías que requieran uso de antipsicóticos como demencia, enfermedad de Parkinson; y en niños con cuadros psicóticos, retraso mental y trastornos del desarrollo<sup>28</sup>.

#### *EIT y antipsicóticos atípicos*

Diversos investigadores, a nivel mundial, han demostrado en adultos, la superioridad de clozapina respecto a los antipsicóticos típicos en reducir síntomas positivos y negativos en esquizofrenia resistente<sup>18-21</sup>. En 1979, SHOPSIN *et al.*<sup>29</sup> publicaron un estudio doble ciego, controlado que compara efectividad de clorpromacina vs clozapina. La muestra estuvo constituida por 31 pacientes adultos (entre 21 a 55 años), 13 recibieron clozapina, 12 clorpromacina y 6 placebo. El grupo que recibió clozapina presentó mejoría en 14 de los 18 ítems de la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). Al comparar los tres grupos se encontró que la mejoría con clozapina fue estadísticamente significativa ( $p < 0.005$ ). Cinco pacientes con clorpromacina presentaron síndrome extrapiramidal, ninguno del grupo de

clozapina, pero sí mayor taquicardia e hipotensión. La sedación fue alta para los dos grupos, mayor para clozapina pero somnolencia diurna más prolongada para clorpromacina. Sialorrea se presentó en 11 pacientes con clozapina y en 1 con clorpromacina. KANE *et al.* realizaron un estudio doble ciego con clozapina vs clorpromacina-benzotropina en 268 pacientes esquizofrénicos adultos (rangos de edad 20 a 59 años). La mejoría medida con BPRS fue superior para clozapina desde la primera semana de tratamiento y fue aumentando a lo largo del estudio ( $p < 0.001$ ). La comparación de la *Clinical Global Impression* (CGI) al inicio y al final del estudio dió resultados favorables a clozapina ( $p < 0.001$ ). La mejoría se dió tanto en síntomas positivos como en negativos. Efectos secundarios en el grupo con clozapina fueron: somnolencia ( $p = 0.098$ ), taquicardia ( $p = 0.218$ ), estreñimiento ( $p = 0.38$ ), hipertermia ( $p = 0.014$ ) y sialorrea ( $p < 0.01$ )<sup>43</sup>.

Sobre el uso de antipsicóticos atípicos en niños y adolescentes existen pocos estudios controlados y comparativos publicados; diversos autores han reportado casos y otros han realizado estudios retrospectivos o de revisión de historias clínicas. FRAZIER *et al.* realizaron un estudio abierto con 11 pacientes, edad promedio  $14.0 \pm 1.5$  años. Todos iniciaron enfermedad antes de los 12 años. Los 11 pacientes recibieron clozapina (dosis promedio 370.5 mg/día); seis pacientes habían recibido previamente haloperidol durante 6 semanas. Los resultados mostraron 58% de mejoría en la *Childrens Global Assessment Scale* (CGAS), 58% de mejoría en escala para síntomas positivos y 42% para los síntomas negativos, 43.5% de mejoría medida con la escala *Bunney Hamburg Anxiety Subscale*. Las mediciones en el BPRS mostraron 82% de mejoría con clozapina, mientras que en el grupo que previamente recibió haloperidol el porcentaje de mejoría fue de 56%. Un paciente fue retirado por convulsiones y otro

suspendió la medicación por aumento de peso. Efectos secundarios con clozapina fueron sialorrea (8 pac.), sedación (7 pac.), aumento de peso (7 pac.), enuresis (6 pac.), estreñimiento (4 pac.), taquicardia (3 pac.), hipotensión ortostática (en 2), náuseas y somnolencia en 1 paciente respectivamente.<sup>30</sup>

KOWATCH *et al.*, realizaron un estudio abierto con clozapina en 10 pacientes cuyas edades fluctuaban entre 6 y 15 años. Cinco pacientes tenían como diagnóstico trastorno bipolar, 4 esquizofrenia y 1 trastorno psicótico no especificado. La dosis promedio de clozapina empleada fue 3.2 mg/k/d o 128 mg/día (rango:75-225 mg/día), 7 recibieron litio concomitantemente. La mejoría se midió con CGI, se encontró 42% de descenso a la 6ta semana de tratamiento ( $p < 0.004$ ). Los valores de la CGAS cambiaron de 22 a 54. El beneficio clínico en el control de síntomas psicóticos y de conducta agresiva fue semejante tanto para esquizofrenia como para trastorno bipolar. Los efectos colaterales fueron: ganancia de peso en 6 pacientes, sedación en 5, fiebre transitoria en 2 y sialorrea en 1. No se produjeron alteraciones hematológicas ni convulsiones.<sup>31</sup>

KUMRA *et al.*<sup>32</sup> realizaron un estudio doble ciego, comparativo con 21 pacientes esquizofrénicos (criterios DSM III-R), con edad promedio de  $14.0 \pm 2.3$  años, que iniciaron su trastorno antes de los 12 años, con refractariedad o intolerancia a tratamientos típicos; fueron divididos en dos grupos 10 recibieron clozapina (dosis promedio:  $176 \pm 149$  mg/día) y 11 recibieron haloperidol (dosis promedio:  $16 \pm 8$  mg/día) durante 6 semanas. El grupo que recibió haloperidol además recibió benzotropina 6 mg/día y luego de las seis semanas pasaron a recibir clozapina. Se usaron los siguientes instrumentos: BPRS, *Bunney-Hamburg Psychosis Rating Scale*, CGAS, CGI, BPRS para niños (BPRS-C), escalas para síntomas positivos y negativos, *Abnormal Involuntary Movements Scale* (AIMS), y *Simpson-Angus Neurological Rating Scale*. Cuatro pacientes

no completaron las seis semanas por efectos adversos (3 clozapina y 1 haloperidol). Clozapina fue superior a haloperidol en la reducción de síntomas positivos y negativos medido con BPRS ( $p < 0.03$ ) y con CGI ( $p < 0.003$ ). La evaluación de efectos colaterales mostró mayor somnolencia ( $p < 0.004$ ) y sialorrea ( $p < 0.02$ ) en el grupo de clozapina ( $p < 0.04$ ) y mayor porcentaje de insomnio ( $p < 0.03$ ) en el grupo que recibió haloperidol. Otros efectos encontrados fueron aumento de peso, aumento de frecuencia cardiaca, y cambios en la presión arterial sin diferencias significativas. En el grupo de clozapina, no ocurrieron casos de agranulocitosis pero sí de leucopenia; en 5 pacientes los neutrófilos disminuyeron a  $1,500/\text{mm}^3$ , en 3 remitió espontáneamente y 2 fueron retirados en la 4ta semana, estos últimos estaban recibiendo antibióticos (amoxicilina, megacilina) cuando ocurrió la baja en la serie blanca. Dos pacientes presentaron convulsiones, en ambos se tuvo que discontinuar el tratamiento ya que la disminución de la dosis y la asociación de anticonvulsivantes no fue suficiente. En 3 pacientes se presentaron cambios en el EEG que ameritaron uso profiláctico de anticonvulsivantes. Otros efectos secundarios fueron aumento de 2 a 3 veces de las enzimas hepáticas, aumento de la frecuencia cardiaca a más de 100 pulsaciones/minuto en el 70% de los casos, 1 paciente requirió uso de atenolol. Un paciente que recibía haloperidol tuvo que ser retirado en la 5ta semana por síndrome neuroléptico maligno. Otro hallazgo importante fue que los mejores respondedores ganaron mayor peso. Los autores concluyen que clozapina es una alternativa efectiva de tratamiento; a menor edad mayor toxicidad, el riesgo de granulocitopenia parece ser mayor entre los jóvenes (postulan se debería a concentraciones mayores de N-desmetilclozapina), y que el riesgo de toxicidad aumenta con el uso de antibióticos. Recomiendan monitoreo electroencefalográfico.<sup>32</sup>

KREIENKAMP *et al.* informan que desde 1982 usan clozapina en niños y adolescentes (78 pacientes) con psicosis, con resultados clínicos favorables. Como efectos secundarios más frecuentes consignan estreñimiento, hiperorexia, aumento de frecuencia cardíaca, sialorrea y somnolencia. Efectos menos frecuentes fueron episodios de delirio en 4 pacientes, agranulocitosis reversible en un paciente con aberración cromosómica, 2 presentaron convulsiones<sup>33</sup>. KOWATCH *et al.* revisaron las historias clínicas de 8 pacientes (edad promedio  $9.5 \pm 3.0$  años) que recibieron clozapina, los diagnósticos incluyeron trastorno bipolar, esquizofrenia y psicosis no especificada en otro sitio. La mejoría medida con CGI de 66%, los valores del CGAS se incrementaron de  $21.5 \pm 5.8$  a  $55 \pm 13.2$ . Los efectos secundarios observados fueron sedación, ganancia de peso y fiebre<sup>34</sup>. SCHMIDT *et al.* presentan la evaluación retrospectiva de 57 pacientes cuya edad promedio fue de 16.8 años (rango de 9.8 a 21.3 años); los diagnósticos principales fueron esquizofrenia (47 pacientes), otros diagnósticos fueron trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar, y dos pacientes con autismo. 26% de los pacientes mejoraron significativamente, 21% mejoró parcialmente, en 7% no se presentó cambios y 5% desmejoraron. Los efectos secundarios fueron taquicardia (67%), fatiga y somnolencia (51%), somnolencia diurna (49%), sialorrea (35%) e hipotensión ortostática (35%). En 26% de pacientes se observó aumento de temperatura corporal y en 55% se presentaron cambios en el EEG. En 9 pacientes se observaron efectos extrapiramidales: tremor (6 casos), acatisia (1 caso), movimientos extrapiramidales (2 casos). No tuvieron casos de leucopenia pero si disminución de hemoglobina y aumento de enzimas hepáticas<sup>35</sup>.

En la Tabla 1 se presentan casos reportados de EIT y clozapina. Todos eran refractarios a antipsicóticos típicos o habían

desarrollado disquiinesia tardía. Todos presentaron mejoría clínica significativa, la mayoría pudo reintegrarse a su familia y a actividades educacionales en ambientes protegidos. Los casos de disquiinesia tardía mejoraron sustancialmente con clozapina. Dentro de los efectos colaterales más frecuentes figuran somnolencia y sialorrea, sin embargo se debe tener en cuenta los reportes de cambios electroencefalográficos e incontinencia urinaria nocturna.

Finalmente, existen dos estudios de revisión de trabajos publicados sobre uso de clozapina en pacientes con EIT. CARPENTER *et al.* encuentran que clozapina es un antipsicótico eficaz en más del 50% de los casos, que su eficacia clínica se manifiesta rápidamente, que existe efecto benéfico acumulativo a lo largo del tratamiento y que es más eficaz sobre síntomas negativos secundarios que sobre los primarios. Concluyen que a pesar del riesgo de agranulocitosis, la clozapina es el fármaco de elección para el tratamiento de pacientes con EIT refractarios o intolerantes a tratamientos convencionales; que se deben seleccionar adecuadamente a los pacientes y seguir el monitoreo sanguíneo estrictamente<sup>41</sup>. BIRMAHER señala que la clozapina es eficaz en síntomas positivos y negativos, tiene baja incidencia de síntomas extrapiramidales, disminuye síntomas de disquiinesia tardía, mejora algunos aspectos de la función cognitiva, mejora la calidad de vida y el cumplimiento con el tratamiento. Remarca que los estudios comparativos demuestran la eficacia clínica de clozapina en esquizofrenia resistente en adultos; existen estudios retrospectivos que muestran resultados semejantes en ensayos de hasta 13 años de duración; existen estudios que demuestran lo mismo en trastorno bipolar; estudios publicados en adolescentes muestran respuestas positivas en el 50 a 80% de los casos. En la literatura revisada por el autor, se estudian en total a 100 adolescentes en clozapina, los efectos colaterales más

frecuentes fueron sedación, sialorrea y aumento de peso que interfirieron en su funcionamiento y autoestima, 4 desarrollaron leucopenia, 4 convulsiones y 60 anomalidades electroencefalográficas.

Releva que no se han realizado evaluaciones sobre rendimiento escolar y cognición lo cual debe ser considerado en estudios posteriores<sup>43</sup>.

**DESCRIPCION DE CASOS**

**TABLA 1:**

Casos reportados de niños y adolescentes tratados con clozapina.

AUTOE AÑO	n	Sexo	Edad (años)	Edad inicio	Diagn.	Dosis máx (mg/día)	Resultados	Efectos secundarios
JACOBSEN <i>et al.</i> <sup>36</sup> 1994	1	Fem.	14	11 años	295.9 refract	550 mg	favorable, no cuantificado	sialorrea nocturna, aumento de peso, enuresis intermitente y síntomas obsesivo compulsivos.
TOWBIN <i>et al.</i> <sup>37</sup> 1994	1	Masc.	14	9 años	295 refract	500 mg	puntaje BPRS: 76 a 41	sedación, sialorrea.
MOZIS <i>et al.</i> <sup>38</sup>	4	Masc.	11	10	295 ref	200 mg	dBPRS: - 75	salivación, cambios en el EEG
		Masc.	12	8	295 DT	275 mg	dBPRS: - 45	cambios en el EEG
		Masc.	10	8	295 DT	175 mg	dBPRS: - 36	somnolencia, sialorrea, enuresis, estereotipias.
		Fem.	13.5	11	295 TGD	300 mg	dBPRS: - 34	sialorrea, somnolencia.
LIVKOVITCH <i>et al.</i> <sup>39</sup> 1995	2	Masc.	15	11	295.9 DT	450 mg	dBPRS: - 30 TDRS - 78	somnolencia, sialorrea
		Masc.	16		295	550 mg	dBPRS: - 30 TDRS - 84	no informados
McEWAN & MURTUS <sup>40</sup> 1996	1	Masc.	10	6	295 ref.	325 mg	dBPRS: - 50 dAIMS: - 50	pañidez y sudoración nocturna, somnolencia, incontinencia urinaria

DT: Disquisiesia tardía. TGD: Trastorno generalizado del desarrollo. refrac. y ref: refractaria. TDRS: Tardive Dyskinetic Rating Scale.

**Caso 1**

Paciente mujer, 17 años, es la menor de tres hermanas, familia nuclear. Antecedentes pre y perinatales, así como desarrollo psicomotor normales. A los 4 años inició escolaridad y presentó dificultades en el aprendizaje. A los 16 años inició enfermedad de manera insidiosa, el curso fue progresivo. En la evaluación inicial se constató alucinaciones visuales y auditivas (voces dialogantes), delusiones de referencia, daño y persecución, agresividad, desaliño y descuido personal, orientación conservada, sin conciencia de enfermedad mental. Además alteraciones en sueño y apetito. En

el examen físico se auscultó soplo holosistólico II/VI, no otras alteraciones. Peso 37K, talla 1.54M. Los exámenes de laboratorio: hemograma, hemoglobina, bioquímica sanguínea, pruebas hepáticas y exámen de orina fueron normales, lo mismo que el EEG. Evaluación cardiológica: insuficiencia tricuspídea leve. CI: 56. Fue diagnosticada como esquizofrenia paranoide según criterios DSM IV. Recibió haloperidol hasta 20mg/día pero tuvo que ser retirado por pseudoparkinsonismo severo y acatisia; lo mismo ocurrió con trifluoperazina a dosis de 10mg/día. Luego se le administró clorpromazina hasta 200mg/día, no se aumentó la dosis por sedación excesiva. La mejoría clínica hasta ese momento era muy

discreta. Posteriormente recibió sulpiride hasta 600 mg/día, presentó ganancia de peso acelerada lo que comprometió el cumplimiento, no se evidenció mayor mejoría. Se inició clozapina a dosis de 25 mg/día y se aumentó progresivamente hasta 300mg/día. A partir de la cuarta semana se observó disminución de la agresividad y mejoría de los síntomas psicóticos, la mejoría fue cuantificada usando BPRS (Tabla 2). Actualmente asiste a clases de matemáticas, lenguaje y cocina; ayuda a su madre en las labores de la casa y se muestra de buen ánimo. En la semana 11 de tratamiento la paciente presentó valores de neutrófilos de alarma 1; remitió espontáneamente, actualmente recibe además vitamina C 1 g/día. Otros efectos secundarios fueron sialorrea nocturna discreta y transitoria, taquicardia (hasta 110 pulsaciones/min) e incremento de peso (de 37 a 55 kilos). Al segundo mes de tratamiento se le tomó un nuevo EEG, se observó lentificación de actividad base con respecto al trazado inicial, con ondas theta visibles en reposo vigil y salvadas delta durante la hiperventilación, sin cambios paroxismales.

**TABLA 2:**

Caso 1: valores del BRPS vs semana de tratamiento con clozapina

Semana de tratamiento	Valores BPRS
Basal	62
4	49
8	45
12	39
16	33

Caso 2

Niña de 11 años 10 meses de edad, es la menor de tres hermanos. Producto de embarazo normal, parto eutócico, con buen APGAR. A los 15 días de nacida presentó

enfermedad diarreica aguda que evolucionó a cuadro séptico por lo que permaneció hospitalizada durante dos meses. Desarrollo psicomotor dentro de límites normales. En la infancia presentó ansiedad de separación con la madre por lo que no recibió educación inicial. Fue al primer grado a los 5 años 10 meses. Hay historia de mal rendimiento escolar y de medidas disciplinarias punitivas aplicadas por los padres. A los 9 años manifestaba temor excesivo a quedarse sola, los padres no dieron mayor importancia hasta 8 meses después en que notaron que se refa y hablaba sola, se quedaba mirando fijamente los objetos y daba claras muestras de temor. Dejó de ir al colegio argumentando que una amiga "tenía SIDA" y su juego se volvió desorganizado. En la evaluación inicial se observaron estereotipias verbales, lenguaje deshilvanado, pensamiento desorganizado, conducta alucinatoria, afecto aplanado pero no quería separarse de los padres y los miraba a la cara persistentemente. Examen físico dentro de límites normales, peso: 28K, talla: 1.33M. Exámenes de laboratorio y EEG normales. CI: 61 con potencial normal promedio. El diagnóstico fue esquizofrenia desorganizada según criterios DSM-IV. Recibió hasta 7.5 mg/d de trifluoperazina durante 8 meses, se suspendió por pobre respuesta y por efectos extrapiramidales intensos. Posteriormente se le indicó haloperidol, recibió hasta 20 mg/d durante 4 meses, sin mayor efecto sobre el cuadro psicótico y con síndrome extrapiramidal marcado como efecto colateral. Luego recibió clorpromazina hasta 300 mg/d durante 6 meses, sin respuesta clínica y con sedación marcada. Se decidió emplear clozapina, la dosis inicial fue de 25 mg/d y la máxima de 300 mg/d. A partir de la segunda semana de tratamiento la paciente emitía algunas respuestas adecuadas, progresivamente fue capaz de sostener diálogos cortos aunque continuaba con asociaciones laxas y con iteraciones verbales. Posteriormente

comenzó a utilizar juguetes para jugar y lo hacía con compañeros, dando muestras de contento. Pudo verbalizar y dibujar el contenido de sus delusiones y alucinaciones, manifestando que veía fantasmas. La mejoría clínica midió con BPRS y se presenta en la Tabla 3 y las figuras 1 y 2. Actualmente está en el 6to mes de tratamiento, mantiene diálogos, su conducta es más organizada, controla mejor sus afectos, ya asiste al colegio y participa en las actividades familiares, continúa con estereotipias verbales. Como efectos colaterales presentó leve sedación, taquicardia (hasta 124 pulsaciones/min), ha aumentado de peso (39.5K) y en el último control se ha evidenciado acatisia. El EEG de control a los 6 meses de tratamiento indica pobre organización y tendencia paroxismal potencialmente epileptógena.

**TABLA 3**

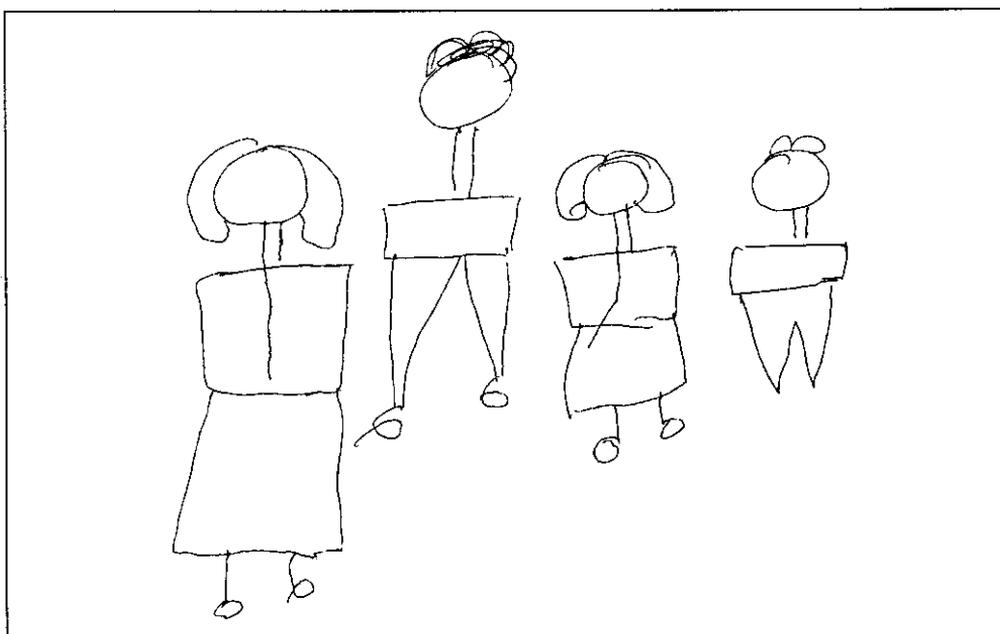
Caso 2: valores del BPRS según semana de tratamiento con clozapina

Semana de tratamiento	Valores BPRS
basal	72
4	49
8	47
12	43
16	41
20	41
24	43

Caso 3:

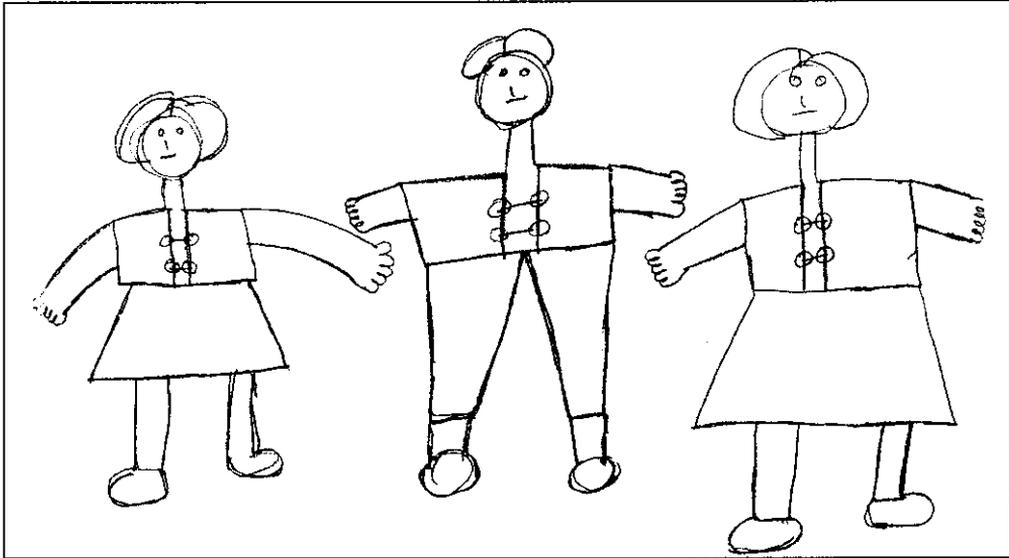
**FIGURA 1**

Dibujo de la Familia realizado el 24-05-95 (Caso 2)



## FIGURA 2

Dibujo de la Familia realizado el 12-06-97 (Caso 2)



Paciente varón de 15 años, procede de una familia desintegrada por abandono de la madre, vive con el padre, un hermano dos años mayor que él y una prima paterna. Los antecedentes pre y postnatales son informados como normales. Tiene historia de retardo en la adquisición del lenguaje y tartamudez desde los 7 años. A los 13 años cambió de conducta, dejó de asistir al colegio, tenía estallidos de cólera y llanto relacionados con problemas con la madre, se aficionó de forma extrema a los juegos de video, afición que luego cambió, con la misma intensidad, por la música rock. Cinco meses antes de acudir a la consulta, pasaba todo el día encerrado en su cuarto escuchando o viendo videos de música rock, al inicio escuchaba varios grupos luego se quedó sólo con "Nirvana", apagaba las luces y prendía velas y lo encontraban "en trance". No permitía que le vieran la cara, se la cubría con ambas manos, y cuando estaba solo emitía gritos. En una oportunidad lo encontraron con la

cabeza y el cuerpo amarrado con pitas negras. Posteriormente notaron que rezaba e invocaba al vocalista ya fallecido de Nirvana quien según el paciente tomó posesión de su cuerpo, manifestó además que el demonio le hablaba y le había ordenado que se corte un pie y que se saque la piel. Luego de un episodio de agitación psicomotriz, los familiares buscaron ayuda. El examen mental inicial reveló desaliño, desaseo, el cabello le cubría los ojos, hacía muchos gestos con la boca y giraba continuamente el cuello hacia la derecha mirando de costado; se mostraba temeroso y muy desconfiado; lenguaje: tartamudeaba en forma constante, no obstante su lenguaje conservaba las características formales; se advirtieron delusiones de posesión demoniaca, de transmisión y eco de pensamiento, alucinaciones visuales y auditivas comandatorias; funciones mentales superiores conservadas. El examen físico fue normal, lo mismo que la evaluación de

laboratorio y electroencefalográfica. El ECG reveló hemibloqueo anterior izquierdo. Se hizo diagnóstico de esquizofrenia paranoide y se le indicó haloperidol, recibió hasta 20 mg/d, se tuvo que suspender por síntomas de impregnación neuroléptica, además se comprometió la deglución. Posteriormente se le administró clorpromacina hasta 700 mg/día evidenciándose pobre respuesta clínica al mes y sedación diurna intensa. Se inició olanzapina a razón de 10 mg/d, la mejoría fue notoria casi desde el inicio y se ha mantenido en aumento PANSS basal: 120, PANSS a la 2da. semana 79. Hacia los 18 días de tratamiento, y se observa remisión parcial de los síntomas psicóticos. Efectos secundarios observados son: somnolencia y aumento de peso

#### DISCUSION

La literatura revisada sobre esquizofrenia de inicio temprano revela que si bien es un cuadro poco frecuente, puede ser muy severo<sup>1-4</sup>. Se presenta antes de la pubertad, etapa en que junto al proceso de maduración del sistema nervioso central, se produce el desarrollo cognitivo, emocional y social del individuo. La esquizofrenia de inicio temprano es un tema poco estudiado, no sólo por su baja prevalencia, sino porque durante muchos años suscitó dudas y controversias, muchas de las cuales aún no han sido despejadas<sup>1,7</sup>. El hecho que este trastorno se presente en individuos en proceso de desarrollo, donde la adquisición del lenguaje es determinante, dificulta el diagnóstico; lo mismo que la presencia de síntomas muy semejantes a los psicóticos en otras patologías psiquiátricas propias de la niñez<sup>2</sup>. En la última década se ha postulado otra categoría diagnóstica: "compromiso multidimensional" que agrupa a los niños comprometidos en muchas áreas de su funcionamiento pero que no encajan dentro de las categorías diagnósticas vigentes<sup>12-14</sup>. Hemos presentado tres casos de esquizofrenia

en adolescentes, dos de los cuales corresponden a esquizofrenia de inicio temprano. Observamos que en los tres casos el inicio es insidioso, lo cual coincide con lo revisado<sup>7,11</sup>, en todos existen antecedentes de regular ajuste premórbido y en los dos que inician el cuadro antes de la pubertad existen antecedentes de patologías psiquiátricas como ansiedad de separación en un caso y retraso en la adquisición del lenguaje y tartamudez en el otro, coincidiendo con GREEN que señala el frecuente compromiso del área del lenguaje como antecedente<sup>7</sup>. Los datos de ajuste premórbido son importantes ya que diversos autores sostienen que el inicio precoz y el mal ajuste premórbido se relacionan a mal pronóstico<sup>1,2,4</sup>. La severidad de los cuadros presentados se evidencia en los valores basales del BPRS: los tres superaban los 60 puntos.

Además de las dificultades diagnósticas, nos enfrentamos a las terapéuticas, el uso de psicofármacos en niños tiene sus indicaciones y precauciones. Los fármacos antipsicóticos clásicos o neurolépticos tienen un perfil alto de efectos colaterales. Existen muchos trabajos publicados sobre efectividad de neurolépticos en adultos pero pocos en niños y adolescentes<sup>1-4,15</sup>. Por otro lado, KING & NOSHPIZ<sup>44</sup> señalan que entre 40 a 50 % de los pacientes con esquizofrenia de inicio temprano son resistentes al tratamiento. En los tres casos presentados se evidencia pobre respuesta a los medicamentos empleados y dificultad para subir las dosis por intolerancia, hemos observado intensos efectos extrapiramidales, anticolinérgicos e histaminérgicos en nuestros pacientes.

La búsqueda de fármacos antipsicóticos con mayor efectividad clínica y menor perfil de efectos secundarios ha llevado a la síntesis de moléculas como la clozapina, y muy semejante a ella, la olanzapina; ambos catalogados como antipsicóticos atípicos. La efectividad de estos medicamentos ha sido demostrada reiteradamente, en especial de clozapina con excelente acción sobre

síntomas psicóticos positivos y negativos<sup>22</sup>, mejora la afectividad y la calidad de vida del paciente y de su familia, con un perfil diferente de efectos secundarios, constituyéndose en alternativa de tratamiento para esquizofrenias y otros trastornos psicóticos refractarios a tratamientos convencionales o en pacientes con intolerancia a tratamientos típicos o con disquinesia tardía. El riesgo mayor es el de agranulocitosis, por lo que se utiliza según las normas establecidas.<sup>16-21</sup> Son pocos los estudios controlados-comparativos con antipsicóticos atípicos en niños<sup>30-32</sup>, pero los que se han realizado, los estudios retrospectivos<sup>33-35</sup> y los reportes de casos<sup>36-40</sup> muestran efectividad clínica. En los casos presentados se optó por el uso de antipsicóticos atípicos por refractariedad o intolerancia al tratamiento, en dos casos usamos clozapina, la dosis máxima empleada fue de 300 mg/d y en ambos se encontró marcada mejoría que les ha permitido reintegrarse a actividades educacionales y laborales. En un caso optamos por olanzapina, si bien aún los estudios clínicos están en marcha y se están realizando en adultos, las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del producto y los informes de las primeras fases de los estudios multicéntricos realizados, indican efectividad clínica y menores efectos colaterales. En el caso 3 se observó buen efecto aunque con somnolencia y aumento de peso efectos colaterales.

Los efectos secundarios de clozapina en niños, informados en la literatura son: sedación, sialorrea y aumento de peso dentro de los más frecuentes, y otros como taquicardia, cambios en el EEG, incontinencia urinaria, fiebre, síntomas obsesivo-compulsivos, síntomas gastro-intestinales, convulsiones y granulocitopenia<sup>30-42</sup>. En nuestras dos pacientes hemos encontrado aumento de peso, aumento

de la frecuencia cardíaca y cambios en el EEG. En una de ellas somnolencia leve y en la otra sialorrea transitoria. Granulocitopenia sólo en 1 caso y remitió espontáneamente. Es importante remarcar que los cambios EEG son notables y que en una de ellas el trazado es potencialmente convulsivo.

### CONCLUSIONES

- 1) La esquizofrenia de inicio temprano (EIT) comienza antes de la pubertad, es poco frecuente y puede ser muy severa.
- 2) Son factores predictores de mal pronóstico el inicio precoz y el mal ajuste premórbido.
- 3) Entre 40 a 50% de los casos de EIT son resistentes a tratamientos con neurolépticos.
- 4) Existen pocos estudios controlados, comparativos del uso de clozapina en niños y adolescentes.
- 5) Se ha utilizado clozapina en niños con resultados favorables.
- 6) Los efectos secundarios más frecuentes en niños son: sedación, sialorrea y aumento de peso.
- 7) Otros efectos son cambios en el EEG, taquicardia, fiebre e incontinencia urinaria.
- 8) Es necesario valorar la función cognitiva en los niños que reciben algún psicofármaco.

### AGRADECIMIENTO:

A los Drs. Javier Mariátegui y Guido Mazzotti; al Dr. Eduardo Parodi, Director Médico de Novartis Biosciences Perú S.A., a los Licenciados Giovanni Polletti y Carla Gallo, del Dpto de Ciencias Fisiológicas, sección Bioquímica de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

## BIBLIOGRAFIA

- I. SZATMARI, P. (1995): "Schizophrenia with Childhood-onset", en *Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI*, Kaplan, H. & Sadock, B. (Ed.), Williams & Wilkins, Baltimore.- 2. VOLKMAR, F.: (1996): "Childhood Schizophrenia", en *Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*. Lewis (Ed.), second edition, Williams & Wilkins, Baltimore.- 3. MCKENNA, K., GORDON, CH. & RAPOPORT, J. (1994): "Childhood onset-Schizophrenia: Timely Neurobiological Research", *J. Am. Acad. Child Adolescent Psychiatry*, 33: 771-781. 4. MCCLELLAN, J. & WERRY, J. (1994): "Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia". *J. Am. Acad. Child Adolescent Psychiatry*, 33: 616-634.- 5. DE SANCTIS, S. (1906): "On some varieties of dementia praecox". En *Modern Perspectives in International Child Psychiatry*; Howell, J.G. (Ed.), New York, NY: Brunner/Mazel, 1971. pp 590-609.- 6. HELLER, T. (1954): "About Dementia Infantilis". En *Modern Perspectives in International Psychiatry*, Howell, J.G. (Ed.), New York, NY: Brunner/Mazel, 1971. pp 610-616.- 7. GREEN, W. (1989): "Schizophrenia with Childhood Onset". En *Comprehensive Textbook of Psychiatry/V*, Kaplan, H. & Sadock, B. (Ed.), William & Wilkins, Baltimore.- 8. KANNER, L: "Trastornos Autistas del Contacto Afectivo" articulo original KANNER, L:(1943): "Autistic disturbances of affective contact", traducido por Teresa Sanz Vicario, *Siglo Cero*. 149: 5-25. 1993. Editado por Conferencia Española de Federaciones y Asociaciones pro Personas Deficientes Mentales.- 9. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition DSM-IV*. Washington.- 10. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1992): *The CIE-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Ginebra.- 11. KOLVIN, Y., OUNSTED, C., HUMPHREY, M. & McNAY, A. (1971): "The phenomenology of childhood psychosis". *Br. J. Psychiatry* 118:407-414.- 12. GORDON, CH., FRAZIER, J., MCKENNA, K. *et al.* (1994): "Childhood-onset schizophrenia: An NIMH study progress". *Schizophrenia bulletin*, 20(4): 697-712.- 13. KAFANIARIS, V. (1996): "Diagnostic issues in childhood psychosis". *Current Opinion in Psychiatry* 9: 247-250.- 14. MCKENNA, K., GORDON, CH., LENANE, M. *et al.* (1994): "Looking for childhood-onset schizophrenia: the first 71 cases screened". *J. Am. Child Adolescent Psychiatry* 33: 636-644.- 15. REALMUTO, G., ERICKSON, W., YELLIN, A. *et al.* (1984): "Clinical comparison of thiothixene and thioridazine in schizophrenic adolescents". *Am. J. Psychiatry* 141: 440-442.- 16. MELTZER, H. (1994): "Clozapine and Other Atypical Neuroleptics: Efficacy, Side Effects, Optimal Utilization". *J Clin Psychiatry, Monograph Series 12*, N 2: 38-45.- 17. NABER, D & HIPPIUS, H. (1990): "The European Experience With Use of Clozapine". *Hosp. Community Psychiat.* 41: 886-890.- 18. MELTZER, H. (1992): "Dimensions of outcome with clozapine". *Br. J. Psychiatry* 160, suppl. 17: 46-53.- 19. LIEBERMAN, J., SAFTERMAN, A., POLLACK, S. *et al.* (1995): "Clinical Effects of Clozapine in Chronic Schizophrenia: Response to Treatment and Predictors of Outcome". *Am J Psychiatry* 151:12: 1744-1752.- 20. MELTZER, H. & COLA, P. (1994): "The Pharmacoeconomics of Clozapine: A Review". *J Clin Psychiatry* 55:9 Suppl B: 161-165.- 21. FRANKENBURG, F. (1993): "Is Clozapine Worth Its Cost?". *Pharmacoeconomics* 4: 311-314.- 22. ANDRIASEN, N. & OLSE, S. (1982): "Negative vs positive schizophrenia: definition and validation". *Arch. Gen. Psychiatry*, 39: 789-794.- 23. BALDESSARINI, R. & FRANKENBURG, F. (1991): "Clozapine a novel antipsychotic agent". *N. Eng. J. Med.* 324: 746-754.- 24. BYMASTER, F. (1997): "In vitro and in vivo biochemistry of olanzapine". *J. Clin. Psychiatry Monograph* 15:10-12.- 25. CUENCA, E., ALAMO, C. & COULLANT-JAUREGUI, J. (1997): "Perfil preclínico de un nuevo antipsicótico atípico: olanzapina". *Psiquiatría biológica*. 4: 22-28.- 26. MOORE, N. (1997): "Behavioral pharmacology of olanzapine". *J. Clin. Psychiatry Monograph*, 15: 13-15.- 27. BEASLEY, CH. (1997): "Safety of olanzapine". *J. Clin. Psychiatry Monograph*, 15: 19-21.- 28. GLAZER, W. (1997): "Olanzapine and the new generation of antipsychotic agents: patterns of uso". *J. Clin. Psychiatry Monograph* 15: 27- 29.- 29. SHOPSIN, B., KLEIN, H., AARONSON, M. *et al.* (1979): "Clozapine, chlorpromazine, and placebo in newly hospitalized, acutely schizophrenic patients". *Arch. Gen. Psychiatry* 36: 657-664.- 30. FRAZIER, J., GORDON, CH., MCKENNA, K. *et al.* (1994): "An open trial of clozapine in 11 adolescents with childhood-onset schizophrenia". *J. Am. Acad. Child Adolescent Psychiatry* 33: 658-663.- 31. KOWATCH, R., SUPPES, T., GILFILLAN, S. *et al.* (1995): "Clozapine treatment of children and adolescents with bipolar disorder and schizophrenia: A clinical case series". *J. Child and Adolescent Psychopharmacology*. 5: 241-253.- 32. KUMRA, S., FRAZIER, J, JACOBSEN, L. *et al.* (1996): "Childhood-onset Schizophrenia: A Double-blind Clozapine-Haloperidol Comparison". *Arch. Gen. Psychiatry*; 53: 1090-1097.- 33. KREJENKAMP, P., TROTT, G. & NISSEN G. (1993): "Clozapine in child and adolescent Psychiatry. Findings from drug monitoring over 10 years". *Pharmacopsychiatry*. 26:172.- 34. KOWATCH; R., GILFILLAN, S., FUENTES, T. *et al.* (1994): "Clozapine treatment of children and adolescent". *Biological Psychiatry* 35: 747.- 35.- SCHMIDT, M., TROTT, G., BLANZ, B. & NISSEN, G. (1989): "Clozapine medication in adolescents". Trabajo presentado en el VIII Congreso de Psiquiatría en Atenas, publicado por *Excerpta Médica*, Amsterdam, 1990.- 36. JACOBSEN, L., WALKER, M.,

- EDWARDS, J. *et al.* (1994): "Clozapine in the treatment of a young adolescent with schizophrenia". *J. Am. Child Adolescent Psychiatry* 33: 645-650.- 37.-TOWBIN, K., DYKENS, E. & PUGLIESE, R. (1994): "Clozapine for early developmental delays with childhood onset schizophrenia: Protocol and 15-month outcome". *J. Am. Acad. Child Adolescent Psychiatry* 33: 651-657.- 38. MOZES, T., TOREN, P., CHERNAUZAN, N. *et al.* (1994): "Clozapine treatment in very early onset schizophrenia". *J. Am. Child and Adolescent Psychiatry*. 33:65-70.- 39. LEVKOVITCH, Y., KRONENBERG, J., KAYSER, N. *et al.* (1995): "Clozapine for tardive dyskinesia in adolescents" *Brain and Developmental* 17: 213-215.- 40. McEWAN, T. & MORTON, M. (1996). "Use of clozapine in a child with treatment-resistant schizophrenia". *British Journal of Psychiatry* 168: 376-378.- 41. CARPENTER, W., CONLEY, R., BUCHANAN, R. *et al.* (1995): "Patient response and resource management: another view of clozapine treatment of schizophrenia". *Am. J. Psychiatry* 152: 827-832.- 42. BIRMAHER, B. (1996): "Clozapine for child and adolescent schizophrenia". *Child and adolescent Psychopharmacology News*. 1: 1-4.- 43. KANE, J., HONIGHELD, G., SINGER, J. *et al.* (1988): "Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic". *Arch. Gen. Psychiatry* 45: 789-796.- 44. KING, R. & NOSHPITZ, J. (1991): Schizophrenia in childhood and adolescence with an overview of childhood psychosis. En *Pathways of Growth: essentials of child Psychiatry: Psychopathology*: vol 2. Noshpitz (Ed.) J. Wily & Sons. New York. pp 96-97.- 45. VALVERDE, J. (1997): "Esquizofrenia de comienzo temprano: aspectos clínicos de una casuística institucional". Tesis Doctoral Universidad Peruana "Cayetano Heredia." Lima, Perú.