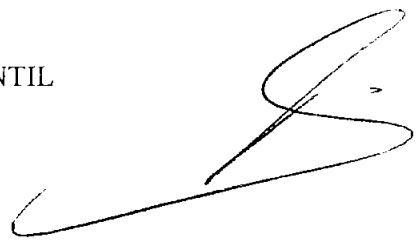


112396

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA MEDICA, PSIQUIATRÍA
Y SALUD MENTAL

ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA INFANTIL
Y DE LA ADOLESCENCIA

HOSPITAL PSIQUIATRICO INFANTIL
"DR. JUAN N. NAVARRO"

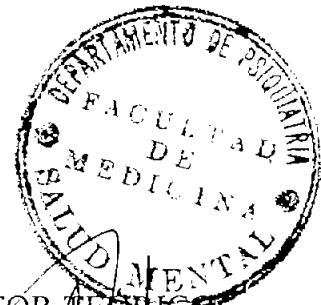


TITULO DE LA TESIS:

*"Efectos secundarios extrapiramidales inducidos por neuroléticos en
pacientes hospitalizadas en la Unidad de Adolescentes Mujeres"*

NOMBRE DE LA ALUMNA:

Dra. Claudia Ruvalcaba Navarro



TUTOR METODOLÓGICO:

TUTOR TÉCNICO:

Dr. Héctor Ortega Soto

Dr. Jesús del Bosque G.

DR. ALEJANDRO DIAZ MARTINEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CLAUDIA RIVALCABA
NAVARRO

3 MARZO 04



*Para ti que caminas con paso vacilante
apoyado en muletas invisibles
entre el delirio, la voz, la imagen,
y todo aquello que confunde los sentidos...*

*para que tu temblor sea
sólo de miedo o de frío.*

Dra. Claudia Ruvalcaba Navarro

Febrero 1998

INDICE

JUSTIFICACION.....	1
ANTECEDENTES.....	1
FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMICA.....	9
DISTRIBUCIÓN.....	10
METABOLISMO.....	12
EXCRECION.....	13
DEL NEUROLEPTICO.....	14
VIDA MEDIA.....	14
DOSIS.....	15
USOS.....	16
INTERACCIONES FARMACOLOGICAS....	16
EFFECTOS SECUNDARIOS.....	23
ALTERACIONES COGNOSCITIVAS Y CONDUCTUALES.....	23
SISTEMA CARDIOVASCULAR.....	24
EFFECTOS NEUROLOGICOS.....	25
REACCIONES PARKINSONICAS.....	25
ACATISIA.....	25
REACCIONES DISTONICAS AGUDAS.....	25
TICS.....	26
DISQUINESIA TARDIA.....	26
DISQUINESIA TARDIA DE ABSTINENCIA	28
S. TOURETTE TARDIO.....	30
T. DE CONEJO.....	30
CONVULSIONES.....	30
CATATONIA INDUCIDA POR NLP.....	30
SINDROME NEUROLEPTICO MALIGNO....	30

EFFECTOS ANTICOLINERGICOS.....	34
EFFECTOS ENDOCRINOS.....	35
SOBRE EL CRECIMIENTO.....	35
TALLA Y PESO.....	35
EFFECTOS HEPATICOS.....	36
EFFECTOS HEMATOLOGICOS.....	36
S. NEUROLEPTICO DE ABSTINENCIA.....	36
PROBLEMAS DE CONDUCTA DE REBOTE.....	36
SOBREDOSIS.....	37
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	39
HIPOTESIS.....	39
OBJETIVO GENERAL.....	39
OBJETIVO ESPECIFICO.....	39
METODO.....	40
CRITERIOS DE INCLUSION.....	40
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	40
CRITERIOS DE ELIMINACION.....	41
VARIABLES.....	41
ESCALA.....	43
RESULTADOS.....	46
GENERALES.....	46
APLICACIÓN DE ESCALA.....	50
IMPRESION CLINICA GLOBAL DEL	
PARKINSONISMO.....	54
SIN SINTOMAS EXTRAPIRAMIDALES.....	55
CON SINTOMAS EXTRAPIRAMIDALES.....	59
CONCORDANCIA INTEREVALUADOR.....	63
CORRELACION DE PEARSON.....	64

RESULTADOS Y DISCUSION.....	65
CONCLUSION.....	65
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	68

HOSPITAL PSIQUIATRICO INFANTIL

"DR. JUAN N. NAVARRO"

U.N.A.M.

TESIS

Título:

"Efectos secundarios extrapiramidales inducidos por neurolépticos en pacientes hospitalizadas en la Unidad de Adolescentes Mujeres"

Justificación:

Debido a la frecuencia con la que ocurren los efectos secundarios extrapiramidales, la cantidad de pacientes que son expuestos al riesgo de presentarlos, y a la relativa ausencia de datos a este respecto, se considera que es importante identificar la presencia de estos efectos para tener un punto de partida en la realización de trabajos posteriores.

Antecedentes:

Desde el inicio de la utilización de los fármacos antipsicóticos aproximadamente a finales de los años cuarentas y principios de los cincuentas, se les denominó *neurolépticos* por su capacidad para producir el síndrome neuroléptico, que consiste en una menor actividad motora espontánea, iniciativa deprimida, reducción del afecto, desinterés por el entorno y supresión de la conducta compleja. Actualmente se considera que los efectos neurolépticos son innecesarios, desagradables y una causa común

de que los pacientes interrumpan el tratamiento, pues hay nuevos agentes que parecen no producir este efecto (1).

Al principio quedó claro su eficacia en la utilización en pacientes psicóticos agitados, principalmente en esquizofrénicos. Posteriormente se descubrió su efecto en el tratamiento del trastorno esquizoafectivo, en los desórdenes del carácter con rasgos psicóticos y en las psicosis asociadas con trastornos cerebrales orgánicos, como el delirio. También se han tratado con éxito varios trastornos neuropsiquiátricos asociados con alteraciones de movimiento, como la enfermedad de Huntington, incluido el síndrome de Gilles de la Tourette en donde el haloperidol por décadas ha sido el tratamiento del mismo a dosis inicial de 0.5mg aumentando lentamente a 1 a 3 mg/ día (2) y la enfermedad de Huntington. Entre los usos no psiquiátricos tenemos que son útiles para evitar y controlar las náuseas y los vómitos, el hipo intratable y por su efecto antiprurito pueden aliviar el picor psicógeno, también se utilizan como auxiliares en la inducción de la anestesia y para algunas afecciones dolorosas crónicas (1).

Se ha demostrado que los agentes antipsicóticos son antagonistas de un subtipo de receptor dopaminérgico (D2), y esta propiedad es la responsable de muchos de los efectos de estas drogas, produciendo un efecto terapéutico y también efectos colaterales. La células que contienen dopamina se originan de un pequeño número de núcleo en el cerebro y sus proyecciones se dirigen hacia áreas remotas. Las células que contienen dopamina de la sustancia negra dirige proyecciones hacia los ganglios basales (contribuyen al control de el movimiento extrapiramidal). Las acciones terapéuticas involucran el antagonismo a la dopamina en esas áreas, mientras que los efectos extrapiramidales son el resultado del bloqueo de dopamina en los ganglios basales. Los efectos antieméticos son debidos al bloqueo de los receptores dopaminérgicos en el área posterior de la médula, la cual produce vómito por un mecanismo dopaminérgico (3).

Los principales **mecanismos de los efectos secundarios** son explicados debido a sus efectos antagonistas en una variedad de receptores de neurotransmisores, incluyendo dopaminérgicos (D2), muscarínicos, colinérgicos, alfa-adrenérgicos, e histamínicos (H1). Su influencia en los receptores alfa-adrenérgicos dan como consecuencia hipotensión postural; sus acciones antagonistas a los receptores histamínicos contribuyen a sus propiedades sedantes, y en algunos, por el bloqueo de canales de calcio (3).

Medicamentos antipsicóticos: perfiles de su potencia y efectos secundarios

Medicamento	Dosis aprox. en equivalentes (mg)	Efectos sedantes	Efectos hipotensores	Efectos anticolinérgicos	Efectos extrapiramidales
Fenotiazinas					
Alifática					
Clorpromacina	100	Alto	Alto	Medio	Bajo
Triflupromacina	30	Alto	Alto	Medio	Medio
Piperidinas					
Mesoridazina	50	Medio	Medio	Medio	Medio
Tioridazina	95	Alto	Alto	Alto	Bajo
Piperazinas					
Acetofenazina	15	Bajo	Bajo	Bajo	Medio
Flufenazina	2	Medio	Bajo	Bajo	Alto
Perfenazina	8	Bajo	Bajo	Bajo	Alto
Trifluoperazina	5	Medio	Bajo	Bajo	Alto
Tioxantenos					
Alifáticos					
Clorprotixeno	75	Alto	Alto	Alto	Bajo
Piperazínicos					
Tiotixeno	5	Bajo	Bajo	Bajo	Alto
Dibenzoxacepinas					
Loxapina	10	Medio	Medio	Medio	Alto
Butirofenonas					
Droperidol	1	Bajo	Bajo	Bajo	Alto
Haloperidol	2	Bajo	Bajo	Bajo	Alto
Indolonas					
Molindona	10	Medio	Bajo	Medio	Alto
Difenilbutilpiperidinas					
Pimozide	1	Bajo	Bajo	Bajo	Alto

Tomado de Handbook of Psychiatric Drug Therapy, Hyman y Arana, 1987, Cap. 2 p.7 (3)

Entre estos medicamentos señalados en la tabla anterior se encuentran incluido uno de depósito; recientemente se ha iniciado la presentación de decanoato de haloperidol que es un medicamento de depósito que actúa sobre del receptor D2 y, se han realizado estudios al respecto en adultos (4) pero no en adolescentes, donde su uso es poco frecuente.

AFINIDADES DE ALGUNOS NEUROLÉPTICOS POR DIVERSOS NEUROTRANSMISORES
RECEPTORES DEL CEREBRO HUMANO

Compuesto	Dopamina D2	Histamina H1	α -Adrenérgico	Muscarínico
Neuroléptico				
Cloropromacina	5.3	11	38	1.4
Mesoridazina	5.3	55	50	1.4
Tioridazina	3.8	6.2	20	5.6
Perfenazina	71	12	10	0.067
Trifluoperazina	38	1.6	4.2	0.15
Flufenacina	125	4.8	11	0.053
cis-Tiotixene	222	17	9.1	0.034
Clozapina	0.56	36	11	8.3
Loxapina	1.4	20	3.6	0.22
Haloperidol	25	0.053	16	0.0042
Molindona	0.83	0.00081	0.040	0.00026
Compuestos de Referencia				
Difenidramina		7.1		
Fentolamina			6.7	
Atropina				42

Neuroleptics in Pediatric Psychiatry, *Pediatric Psychopharmacology*, Vol 15, núm 1, marzo 1992, p. 258 (34)

Esto se puede observar en la siguiente expresión clínica:

Efecto de los neurolepticos debido al bloqueo del receptor

Receptor	Efecto terapéutico	Efecto secundario
Dopamina D2	Antipsicótico	Trastornos de movimientos extrapiramidales (disonía, parkinsonismo, acatisia, disquinesia tardía, y síndrome de conejo) Cambios endócrinos (elevación de prolactina), causando galactorrea, ginecomastia, cambios menstruales, y disfunción sexual
Histamina H1		Sedación, somnolencia, ganancia de peso, hipotensión
α 1-adrenérgico		Hipotensión postural, vértigo, taquicardia refleja
Muscarínico		Visión borrosa, boca seca, taquicardia sinusal, constipación, retención urinaria, problemas de memoria

Tomado de Neuroleptics in Pediatric Psychiatry, Whitaker y Rao, *Pediatric Psychopharmacology*, 15 (33) 1992, p. 247

La **risperidona**, un neuroléptico atípico, es un potente antagonista D2/serotonina 5-HT_{2a}. Leysen y col. (5) refieren que ha sido utilizada por sus conocidos pocos efectos secundarios y eficacia en el tratamiento de síntomas positivos en adultos, y se sugiere este mismo efecto para los niños y adolescentes; sin embargo Mandoki (6), en un estudio realizado a 10 niños y adolescentes refractarios al tratamiento con neurolépticos típicos, mostró que en 6 de los 10 niños se desarrollaron síntomas extrapiramidales, y cuatro requirieron el añadir un medicamento anticolinérgico para su control, a dosis de 2-6 mg diariamente. También cuatro pacientes desarrollaron humor disfórico y dos entraron a criterios de depresión mayor y requirieron de antidepresivo. Tres pacientes tuvieron significativo aumento de peso, Una paciente de tres tuvo galactorrea. Solamente dos pacientes estuvieron libres de efectos serios.

Sin embargo otro estudio realizado por Simeon y col. (7), en siete pacientes de edades entre 11 y 17 años resistentes al tratamiento con otros medicamentos, se observó que el uso de risperidona fue efectivo en seis de los siete adolescentes en una dosis de 1 a 4 mg diariamente, con una respuesta terapéutica significativa que apareció de 1 a 3 semanas. Duraron en tratamiento de 3 a 15 meses. Algo de sedación y somnolencia fue observado en dos pacientes en el máximo recomendado de 6 mg para adulto, pero se resolvió por la reducción de la dosis diarias. Y no encontraron otros efectos adversos significativos, incluyendo las reacciones extrapiramidales. Otro estudio con resultados similares fue el realizado recientemente por Armenteros y colaboradores (8) en donde los resultados fueron alentadores en cuanto a los efectos secundarios encontrados, en pacientes con esquizofrenia.

En otro estudio realizado también en el reciente año por Mc Dougle y col. (5) en 18 niños con autismo, trastorno desintegrativo, y Asperger, por sus resultados observaron que la risperidona es útil en algunos síntomas conductuales en niños con este tipo de trastorno, principalmente sobre los síntomas de agresión e impulsividad, así como conducta repetitiva.

La dosis óptima fue de 1.8 ± 1.0 mg/día, y el efecto secundario más común fue la ganancia de peso.

La **clozapina** es un neuroléptico atípico también, el cual se ha establecido su eficacia en adultos con esquizofrenia (9). El término atípico es originado de la primera descripción clínica de las propiedades “únicas” de la clozapina. En este sentido Meltzer refiere también que la clozapina parece ser efectiva tanto en síntomas negativos como positivos de esquizofrenia en adultos (9).

La clozapina parecer estar exenta de efectos antipsicóticos, con una pequeña o ausente producción de síntomas extrapiramidales o de disquinesia tardía (10) y en este sentido ha demostrado superioridad para el tratamiento crónico de esquizofrenia resistente a tratamiento convencional (11). La Clozapina ha sido descrita como un neuroléptico atípico porque tiene gran preferencia por los receptores dopamiérgicos D1 y menos afinidad por los receptores D2, también tiene altas afinidades con dopamina D4, 5-HT1, 5-HT2, α 1-adrenérgicos, muscarínicos y los receptores histamina H1. También se ha observado moderada actividad con los receptores de dopamina D3, D5, 5-HT31a, 5-HT3, y α 2- y β -adrenérgicos (9, 12).

El estudio realizado por Remschmidt (9) con 36 adolescentes con esquizofrenia tratados en estudios abiertos con clozapina, después de la falla con por los menos 2 neurolépticos convencionales, demostraron que el 75% mostraron una notable mejoría sintomática. Cuatro adolescentes (11%) mostraron una completa remisión de los síntomas. La mayoría de los paciente fueron capaces de participar en un comprensivo programa de rehabilitación. Los síntomas positivos de esquizofrenia respondieron más a clozapina cuando tenían síntomas negativos, pero ciertos síntomas negativos mostraron una mejoría modesta. Tres pacientes (8%) no respondieron a clozapina y 6 pacientes (17%) requirieron suspender el tratamiento debido a efectos adversos; uno desarrolló estupor y empeoraron sus síntomas, en dos pacientes apareció leucopenia sin agranulocitosis, dos pacientes demostraron hipertensión, taquicardia y anormalidades EEC. Un adolescente mostró

marcada elevación de transaminasas hepáticas, sin hepatitis. Un total de 25 % de adolescentes no respondieron al tratamiento con clozapina. Leucopenia (sin agranulocitosis) fue observada en 8% (3 pacientes), los cuales tienen hallazgos que concuerdan con los adultos, sin embargo en 11,555 adultos quienes recibieron clozapina en E.U. la incidencia fue de 0.91% en 5 años (13), y los valores normales sanguíneos se volvieron a establecer unas semanas después de las discontinuación/inuación de la clozapina. Inesperadamente, algunos síntomas extrapiramidales fueron observados, en 4 pacientes se observó acatisia después de varios meses de tratamiento y en uno se observó temblor. En el estudio de Schmidt y col. (14), de un total de 56 pacientes reportaron un paciente que desarrolló acatisia, 6 pacientes desarrollaron temblor de manos y dos adolescentes desarrollaron otros síntomas extrapiramidales. En vista de estos hallazgos estos autores comentan que está claro que los efectos extrapiramidales son más raros con clozapina que con otros medicamentos neurolépticos. La dosis promedio fue de 330 mg diarios (rango 50-800mg diariamente) y el promedio de duración de estos estudios abiertos fue de 154 días. Además la clozapina produjo cambios en el EEG en 44% de los adolescentes de este estudio. Este riesgo es conocido, ya que la clozapina induce convulsiones en adultos. En general, parece que la clozapina disminuye la actividad alfa, aumenta las ondas lentas, e incrementa la actividad rápida beta en adultos y adolescentes.

Judith Rapoport (11) refiere que la respuesta clínica en adolescentes que fueron previamente refractarios con esquizofrenia, a la administración de clozapina es convincente, y que esto además da una esperanza en la posible utilización para trastornos de inicio en la infancia, y en pacientes con síndrome de Tourette, sin embargo se desconoce lo que pueda influir el hecho de que el receptor bloqueado sea mayormente el D1 que el D2 en esta enfermedad. También comenta un poco de lo caro que puede resultar este tratamiento (\$6,000 al año).

Recientemente se publicó un artículo en donde se comenta la posible interacción adversa en la combinación de clozapina (12.5 mg 3 veces al día) con ampicilina en un

paciente de 17 años con probable esquizofrenia que además padecía sinusitis, presentando somnolencia, distractibilidad, lentitud en la realización de sus rutinas e hipersalivación, sin delirio u otros signos neurotóxicos o autonómicos o desregulación metabólica y esta sintomatología desapareció al reemplazar la ampicilina con otro antibiótico químicamente no relacionado. Esta interrelación se corroboró *in vitro* con la ampicilina así como penicilina G, sugiriendo la posibilidad de interacciones entre clozapina y algunos antibióticos (15).

Las **indicaciones clínicas** en el uso de neurolépticos o drogas antipsicóticas **en la infancia y adolescencia** han sido muy flexibles. Su principal indicación es en estados psicóticos agudos en adultos y adolescentes tardíos, en ciertos desórdenes neuropsiquiátricos degenerativos tales como síndrome de Tourette, enfermedad de Huntington, y trastornos de movimientos coreiformes; estos trastornos parecen involucrar los ganglios basales y produce característicos disturbios en los movimientos y la conducta (16).

Otras indicaciones establecidas en niños incluyen autismo o otras alteraciones del desarrollo, agitación y agresividad en severo retraso mental, náusea y vómito, hipo intratable. Las indicaciones probables incluyen severo descontrol conductual, incluyendo uso por razón necesaria, agresividad intratable, trastorno intermitente explosivo, trastorno por déficit de atención e hiperactividad: cuando responde pobremente a otros medicamentos, trastornos de personalidad borderline, psicosis reactivas breves, trastorno de personalidad esquizotípica, sedación preoperatoria. Los usos controversiales incluyen trastorno de ansiedad generalizada, refiere Teicher y Glod (17).

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA EN LOS NIÑOS Y ADOLESCENTES

La farmacocinética en los niños y adolescentes es diferente a la de los adultos. Diversos estudios han encontrado diferencias en niveles plasmáticos de neurolepticos y su relación con su efecto terapéutico, como los realizados por Morselli y col. (18-19). En principio los niveles plasmáticos del haloperidol varían enormemente (arriba de 10 a 15 veces) entre niños de la misma edad que están tomando la misma cantidad de medicamento. Segundo: la edad influye en el efecto y los niveles plasmáticos. En el paciente joven, se han observado niveles plasmáticos menores después de administrarle la dosis. Esto es probablemente debido a la biotransformación hepática rápida y depuración del medicamento. Los niños y los adolescentes parecen tener eliminación y vida media de haloperidol más rápida (4-16hrs vs. 16-24 hrs.), y se hidroxila más velozmente. Sin embargo sus efectos terapéuticos dependen también de la sensibilidad del paciente. En general los niños y los adolescentes requieren niveles plasmáticos menores para obtener efectos terapéuticos con la menor cantidad de efectos secundarios (17).

Para ahondar un poco más al respecto recordaremos que la farmacocinética y la farmacodinámica en el niño y el adolescente, responden a más de un factor, por ejemplo, se ha visto que el niño tiene menos diversidad en la flora intestinal, por ello las fenotiazinas pueden ser absorbidas o metabolizadas en la pared intestinal, y esto puede ayudar a explicar porqué algunos niños son resistentes a la administración de fenotiazinas o que requieren sorprendentemente una dosis oral mayor, según los hallazgos encontrados por Taylor E. (20). Otro elemento que hay que considerar es que la absorción en el tránsito intestinal es más corta en los niños más pequeños. Además se ha visto que medicamentos ácidos son absorbidos lentamente en el estómago del niño (20). Sin embargo a pesar de lo anteriormente mencionado, no hay datos que indiquen una reducción general de la absorción oral de los medicamentos administrados en los niños. Información anecdótica y la experiencia clínica sugiere que la absorción de ciertos medicamentos psicotrópicos puede ser

aún más rápida en niños que en los adultos. Esta rápida absorción, sin embargo, puede ser menos deseable debido a que da como resultado mayores fluctuaciones en los niveles sanguíneos, y un alto nivel plasmático seguido de una rápida absorción podría teóricamente ayudar a explicar la toxicidad cardíaca observada en niños con ciertos medicamentos psicotrópicos (21).

En cuanto a la **distribución** del medicamento, numerosos factores físicos pueden afectarla: el tamaño de los compartimientos de agua y los depósitos de tejido adiposo, impulso cardíaco, flujo regional sanguíneo, perfusión del órgano, permeabilidad de la membrana celular, equilibrio ácido base, y la unión a proteínas plasmáticas. Cada uno de estos factores pueden cambiar durante el desarrollo, dando como resultado en cambios de distribución del medicamento, y subsecuentemente, cambios en su efecto farmacológico (21).

El volumen de distribución de drogas altamente lipofílicas, las cuales incluyen algunos neurolepticos y antidepresivos, es afectado substancialmente por la proporción de las grasas corporales. La proporción de grasa corporal es mayor en el primer año de vida, seguida por un estado de decremento hasta incrementar en la prepubertad. Por lo tanto, los niños y los adolescentes en diferentes edades tienen variación en cuanto al grado de grasa corporal que posean. En general, no obstante, Brown (22) refiere que los niños tienen una proporción de grasas corporales menores que la encontrada en adultos. Por lo tanto, en los niños, uno podría esperar encontrar una mayor concentración de plasma con medicamentos lipofílicos cuando lo comparamos con los adultos después de algunos ajustes en cuanto a la dosis por peso. Ha sido demostrado, no obstante, que los niños actualmente exhiben una *menor* concentración plasmáticas que los adultos bajo esas condiciones. Por lo tanto, otros mecanismos (tales como un metabolismo incrementado) debe explicar la baja concentración plasmática de los medicamentos lipofílicos en niños.

La alta sensibilidad a los agentes antipsicóticos en los animales inmaduros en el laboratorio nos lleva a la evidencia clínica de que los niños están protegidos por una depuración metabólica más eficiente de los agentes psicotrópicos que en los adultos (23). Además, los poderosos cambios del desarrollo en la función cerebral contribuyen a alterar la farmacodinámica de los agentes antipsicóticos, probablemente bajo una disminución de la maduración en cuanto a la sensibilidad a los neurolépticos (23). Cambios relevantes en la madurez del cerebro de rata incluyen la elevación postnatal de la abundancia de receptores dopaminérgicos hacia la adolescencia, con algunas disminuciones posteriores, particularmente en los ganglios basales extrapiramidales (24). Hay unos cambios complejos en la sensibilidad de los agonistas dopaminérgicos entre la rata joven y la madura. En parte, esto refleja pérdida en la eficiencia del metabolismo, como también ocurre en los humanos (25), así como disminución en la potencia de los agonistas dopaminérgicos a los autoreceptores que modulan la producción y liberación de dopamina en el cerebro en desarrollo de la rata. No obstante, mecanismos fisiológicos para el ajuste de las acciones de los neurolépticos en los sistemas cerebrales dopaminérgicos son más efectivos con la maduración (23).

El volumen relativo de agua extracelular es alto en los niños y tiende a disminuir con el desarrollo. Por ejemplo, el agua total corporal disminuye gradualmente cerca del 85% del peso corporal en el niño prematuro a cerca de 70% en el niño a término cerca de 60% en el infante de un año a un nivel que generalmente se mantiene a través de la edad adulta. Similarmente, el agua extracelular disminuye gradualmente de cerca de 40% a 50% del peso corporal en cerca del 15% a 20% de los niños para las edades de 10 a 15 años, según refiere Yaffe y col. (26). Entonces, los medicamentos que son primariamente distribuidos por el agua corporal (por ejemplo el litio) podríamos esperar que tuviera una menor concentración plasmática en la población pediátrica comparada con adultos debido a que el volumen de distribución es alto en los niños.

Después de la absorción y el primer paso a través del hígado, los medicamentos son transportados en la circulación general en dos formas, las cuales conservan un equilibrio dinámico: ligadas a las proteínas plasmáticas o libres. Solamente las fracciones libres son usualmente capaces de atravesar la membrana celular, para su efecto farmacológico, metabolismo y excreción. Aunque la fracción unida a las proteínas suele ser reducida en el niño pequeño (21), esto no parece ser un importante factor del desarrollo en niños más grandes y en los adolescentes. Por ejemplo, en un estudio de niños de 7 a 10 años de edad, la proporción de unión a proteínas plasmáticas de imipramina fue de 78% a 95%, niveles comparables con los reportados en adultos de 77% al 95% (21). Los clínicos, sin embargo, mantienen en la mente que las influencias medioambientales pueden afectar grandemente el equilibrio con la unión a proteínas, por ejemplo, una enfermedad febril y un tratamiento antimicrobiano, muy comunes en los niños, pueden afectar el porcentaje del medicamento ligado a proteínas.

Una consideración final en los niños y adolescentes es la *relativa permeabilidad de la barrera hematoencefálica* comparada con la de los adultos. Este aumento de la permeabilidad puede dar como resultado un incremento en la biodisponibilidad de los medicamentos en el sistema nervioso central, refiere Taylor E. (26).

En cuanto al **metabolismo** recordemos que los medicamentos pasan por una serie de reacciones metabólicas, incluyendo hidroxilación, reducción e hidrólisis, para convertir a los medicamentos en formas más sencillas de eliminarse (fase 1) y generalmente estos son menos tóxicos. En la fase dos los metabolitos generados de la fase uno se conjugan con el ácido glucurónico, sulfatos o glicina y son excretados en la orina o en otros fluidos corporales (21).

Las enzimas hepáticas microsomales son responsables por el metabolismo de la mayoría de los medicamentos psicotrópicos y son influenciados por varios factores medioambientales, como algunos estados morbosos y la concomitante administración del medicamento. Medicamentos tales como el fenobarbital, fenitoína, carbamacepina, alcohol, y el cigarro, clásicamente inducen a las enzimas microsomales, dando como resultado una disminución en la concentración plasmática de otras drogas metabolizadas por las mismas enzimas. Por otro lado, drogas comúnmente usadas, como la fluoxetina, paroxetina, cimetidina, B bloqueadores, fenotiazinas y ácido valproico, todas inhiben las enzimas microsomales, dando como resultado una alta y potencialmente tóxica concentración plasmática de otros medicamentos que usan el mismo camino metabólico (21).

La relativamente más alta dosis requerida de la mayoría de los medicamentos psicotrópicos en los niños, es más comúnmente explicada por la aumentada capacidad metabólica hepática. En general, los mecanismos metabólicos de funcionamiento de muchas sustancias tienen un nivel bajo durante el periodo perinatal, madura cerca de los seis meses de edad, tiene su pico entre las edades de uno y cinco años, y declina gradualmente a los valores de adulto cerca de los 15 años de edad (21).

El peso del hígado es proporcionalmente mayor en niños que en adultos. Por ejemplo, el hígado de un niño de dos años pesa cerca del 40% o 50% corporal, o un gramo de hígado por kilogramo del peso corporal basal que un adulto, el peso del hígado de un niño de 6 años es cerca del 30% más, puntualiza Alvarez y colaboradores (27). Entonces, en los niños, se necesitan relativamente mayores dosis de miligramos por kilo para compararlo con los niveles plasmáticos.

En cuanto a la **excreción**, el hígado es el órgano más importante para la excreción de medicamentos. Tres son los mecanismos involucrados en la excreción renal de éstos: el filtrado glomerular, secreción tubular por mecanismos de transporte activo y la reabsorción. La solubilidad al agua es el factor más importante en la capacidad del riñón para excretar un

medicamento. En contraste con la función hepática, *el funcionamiento renal en los niños es similar al de los adultos* (21).

Todo esto en relación con los **neurolépticos** vemos que la eliminación de los mismos es afectado por el metabolismo hepático. El niño que recibe una dosis constante de la fenotiazina clorpromacina muestra una disminución de los niveles plasmáticos con el tiempo, sugiriendo una autoinducción de enzimas hepáticas, según ha descrito Rivera-Camilin y colaboradores (28). Faulanut y col. (21) han demostrado que una corta vida media plasmática de la clorpromacina en el niño es comparada con la que se encuentra previamente en el adulto. Esto ha sido replicado de los hallazgos tempranos de Rivera-Camilin (29). Hallazgos similares se han encontrado con las butirofenonas, haloperidol y droperidol (30).

Se ha demostrado también, no obstante, que los niños actualmente requieren mayores dosis por kg. de peso de neurolépticos que los adultos para alcanzar el mismo efecto terapéutico. Por lo tanto el niño, cuando es comparado con el adulto, requiere una dosis aumentada de mg. por kg. para alcanzar el mismo efecto. *Este hecho sugiere que hay una diferencia farmacodinámica en el nivel del desarrollo cerebral, más que una diferencia farmacocinética.* De hecho, esta diferencia ha sido demostrada por Seeman y colaboradores (31), quienes han encontrado que los niños tienen *una mayor densidad de receptores de dopamina D-1 y D-2 que los adultos.*

Esto sugiere que el niño puede ser más sensitivo a los efectos de los neurolépticos que los adultos, y que este fenómeno ha sido observado clínicamente (32).

La observación de la vida media sérica en los psicotrópicos en cuanto a sus diferencias entre niños y adultos es muy ilustrativa, y en general señala vidas medias significativamente menores, como vemos a continuación en el siguiente cuadro:

Vida media sérica de varios psicotrópicos (en horas)

Medicamento	Vida media en adultos	Vida media en niños	Rango de edad en niños	Referencia
Psicoestimulantes				
Dextroanfetamina	10.25	6.8±0.5	5-12	8
Metilfenidato	2-7	2.5-3.4	6-13	32
Pemolina	12	7.05±1.99	8.0±1.4	13
Antidepresivos				
Clorimipramina	24	5-17	1-9	15
Mianserina	32±6	10±2	6-12	88
Nortriptilina	24	20.8±7.2	5-12	23,34
		31.1±19.8	13-16	
Neurolépticos				
Cloropromacina	16-37	7.74±0.65	0.3-17	21
Droperidol	103-127t	101.5±26.4t	3.5-12	30
Haloperidol	24.1±8.9	18.6±12.2	2-10	91
Anticonvulsivantes				
Carbamacepina	26*/5&	32*/3&	-	42ç
Valproato	9*/15&	5*/14&	-	42ç
Otros				
Clonidina	12-16	8-12	-	34ç
Diacepam	15-60	15-21	-	45ç, 49ç
Difenidramina	9.2±2.5	5.4±1.8	8.9±1.7	74
Litio	24	17.9±7.4	9-12	82

ç la referencia citada procede de un artículo de revisión

Tomado de Pharmacokinetics in Children and Adolescents (21)

t Vida media en minutos

* Vida media al inicio del tratamiento

& Vida media después de la administración por largo tiempo

- Vida media determinada del compuesto de varias fuentes

La dosis usual de medicamentos antipsicóticos varía de 3.0 y 6.0 mg/kg/día para las fenotiazinas de baja potencia y entre 0.1 y 0.5 mg/kg./día para las fenotiazinas de alta potencia, butirofenonas, tioxantenos y los derivados indol. La dosis de clozapina es de 3.0 a 5.0 mg/kg./día; la dosis de risperidona es arriba de 85 ug/kg/día. Los medicamentos antipsicóticos tienen una vida media relativamente larga, por lo tanto no se debería administrar más de dos veces diariamente (33).

Los neurolépticos atípicos, clozapina y risperidona tienen menos efectos secundarios extrapiramidales y un riesgo más reducido de inducir disquinesia tardía como se ha comentado anteriormente. Mandoki (6) sugiere que los pacientes pediátricos pueden tolerar menos bien la risperidona que los adultos. La clozapina tiene una alta afinidad por receptores D-4 con alta especificidad por los tractos mesolímbicos y mesocorticales. Por lo tanto estos componentes carecen de efectos extrapiramidales agudos y puede ser efectivo en el tratamiento de casos resistentes en niños quienes desarrollan disquinesia tardía. En los Estados Unidos así como Europa, tienen una considerable experiencia con clozapina en adolescentes (32), mostrando el mismo riesgo relacionado con la dosis de convulsiones y un riesgo incrementado de leucopenia y agranulocitosis, similar a los adultos, requiriendo un monitoreo constante.

Los usos de los neurolépticos han sido discutidos constantemente y se sugiere esta tentativa clasificación que puede ser útil para su administración racional (34):

Usos de los neurolépticos en psiquiatría pediátrica.

Indicaciones firmes	Indicaciones probables	Indicaciones posibles
<ul style="list-style-type: none"> • Delirios • alucinaciones • conducta desorganizada en esquizofrenia y manía. • Tics motores y vocales en el síndrome de Tourette. 	<ul style="list-style-type: none"> • conducta estereotipada • autoagresión • conducta agresiva • hiperactividad en autismo infantil, retraso mental con o sin síntomas autistas 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperactividad en el trastorno por déficit de atención • Conducta agresiva en el trastorno de conducta • Anorexia nervosa • Inestabilidad emocional en trastornos de personalidad

Tomado de Neuroleptics in Pediatric Psychiatry, *Pediatric Psychopharmacology*, 15 (1), p. 258 marzo 1992, (34)

En cuanto a las **interacciones farmacológicas**, Milton y Jann (35) comentan que se sabe que los neurolépticos tienen interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con otras drogas. La tabla siguiente muestra una lista de posibles interacciones farmacocinéticas que pueden ocurrir cuando se administran neurolépticos de manera concomitante con otros medicamentos.

Interacciones entre antipsicóticos al ser administrado concomitantemente con otros medicamentos

Medicamento concomitante	Alteración en las concentraciones plasmáticas del antipsicótico
Antidepresivos	
Nortriptilina	Clorpromazina ▲ por 50%
Fluoxetina	Haloperidol ▲ por 20%
Agentes ansiolíticos	
Alprazolam	Clorpromazina ▲ Haloperidol ▲ Perfenazina ▲
Buspirona	Haloperidol ▼ por 26%
Anticonvulsivantes	
Carbamacepina	Haloperidol ▼
Fenitoína	Haloperidol ▼
Acido Valproico	Clorpromacina ▲
Sedantes	
Fenobarbital	Haloperidol ▼ Clorpromazina ▼
Litio	Molindona ▲
Anticolinérgicos	
Trihexifenidilo	Clorpromazina ▼
Bifedrin	Haloperidol (permanece igual)
Cimetidina	Clorpromazina ▼

Simbolos: ▼ indica que disminuye la concentración plasmática
▲ indica que aumenta la concentración plasmática

Tomado de Emergency Treatment of Psychotic Symptoms, Milton y Jann, *Pharmacokinetics-Therapeutics*, 1991, 28(6), p. 501 (35)

Los antiácidos reducen la absorción de los antipsicóticos, pero no tiene este efecto si se administra dos horas después de la dosis del antipsicótico (36). El fumar cigarro incrementa la depuración de haloperidol y flufenazina en un 44 a 67% (35). Estimulantes y depresores del sistema nervioso central interactúan con los antipsicóticos farmacodinámicamente causando exacerbación o atenuación de los síntomas antipsicóticos respectivamente (35). Los antipsicóticos y algunas otras drogas son metabolizados por algunas enzimas hepáticas. La CYP2D6 es una isoenzima del citocromo P450 del sistema enzimático responsable del metabolismo de desbrisoquina (37). Algunos antidepresivos

tricíclicos (desipramina, nortriptilina, clorimipramina), antipsicóticos (perfenazina, haloperidol), antiarrítmicos (encainide, mexiletine), bloqueadores β -adrenérgicos (metropolol, timolol), analgésicos (codeína), antitusivos (destrometorfán), y selectivos serotoninérgicos (5-indroxitriptamina, 5-HT), inhibidores de la recaptación (fluoxetina, norfluoxetina, paroxetina, sertralina) son metabolizados por esta enzima (38). Si un antipsicótico es administrado con cualquier de estos medicamentos, el medicamento con alta afinidad por la enzima será metabolizado rápidamente dejando alta concentraciones plasmáticas del medicamento con baja afinidad por la enzima y con la posibilidad de severos efectos secundarios.

La perfenazina compete con la imipramina, nortriptilina y desipramina por la enzima, deja concentraciones incrementadas de estos antidepresivos (39). Además, los medicamentos como quinidina inhiben el CYP2D6, dejando concentraciones incrementadas del substrato del medicamento cuando es administrada concomitantemente. También el CYP2D6 también exhibe un polimorfismo genético. Aproximadamente 15% de los orientales y 3% de los caucásicos no tienen CYP2D6 debido a un defecto genético, y entonces son pobres metabolizadores de medicamentos que son metabolizados por este sistema enzimático. Si el paciente es conocido por ser un pobre metabolizador, debe tenerse precaución para administrar perfenazina o haloperidol. En pobres metabolizadores, los valores de la C_{max} para perfenazina son 3 o 4 veces mayores y por lo tanto la dosis de perfenazina deberá ser ajustada apropiadamente (35). Por otra parte, estos individuos quienes son pobres o normales metabolizadores, tienen las mismas concentraciones plasmáticas de haloperidol, pero el $t_{1/2\beta}$ y la depuración del medicamento es al doble en los metabolizadores pobres (40). Los metabolizadores pobres también tienen significativamente altas concentraciones plasmáticas de haldol reducido que los metabolizadores normales (41).

Spina y col. (42) comenta que la carbamacepina y/u otros anticonvulsivos inductores enzimáticos pueden acelerar el metabolismo y causar una disminución clínicamente

significativa en la concentración plasmática de un número de antipsicóticos, incluyendo el haloperidol, clorpromacina, mezoridazina (el metabolito activo de la tioridazina), clopenthixol, flupentixol y clozapina (34). También se ha observado la interacción de carbamacepina con litio, en algunos casos con efectos de intoxicación. En este rubro se realizó un ensayo clínico controlado en México de carbamacepina vs haloperidol en el tratamiento del episodio maniaco agudo en adultos, en donde concluyen que el efecto antimaniaco de la carbamacepina es similar al del haloperidol en el manejo de trastorno bipolar en fase maniaca por lo que sugieren como tratamiento único y de primera elección a la CBZ por la severidad de los efectos secundarios de los neurolépticos (43).

La interrogante acerca de la interacción tóxica entre litio y haloperidol ha sido debatida en el contexto del tratamiento de episodios maniacos con pacientes bilopares tratados a largo plazo con litio (44). Una revisión hecha por Schou (45) concluye que la reacción adversa raramente puede ocurrir, y que esta especialmente ocurre cuando los antipsicóticos son dados en dosis altas. Se ha observado en adultos que la combinación de litio con neuroléptico fue asociada con alta prevalencia de efectos secundarios extrapiramidales. La presencia de DT en pacientes tratadas con litio sin ser tratadas con neuroléptico por los menos durante 6 meses, es consistente con la hipótesis de que el litio puede exacerbar la vulnerabilidad de los pacientes con trastornos afectivos para desarrollar disquinesias (46, 47). Finalmente, se ha visto que las concentraciones plasmáticas de haloperidol pueden ser incrementadas 20% con la administración de fluoxetina, sin embargo sin apreciable incremento sobre los efectos secundarios extrapiramidales (44). Observaciones similares se han realizado con otros antipsicóticos dados con antidepresivos y alprazolam. Hay que recordar sin embargo que las concentraciones de antidepresivos tricíclicos pueden ser incrementadas marcadamente con la ingesta simultánea de fenotizainas. Esto puede dar como resultado algunos casos de sobredosis peligrosa (44).

En resumen tenemos que (17):

Los neurolépticos pueden potencializar los efectos de los siguientes medicamentos:

- *Depresores del Sistema Nervioso Central:* incluyendo etanol, barbitúricos y opiáceos
- *Antidepresivos:* incluyendo los IMAO. Los neurolépticos pueden algunas veces marcadamente (y a veces peligrosamente) aumentar los niveles de antidepresivos tricíclicos (por inhibición de su metabolismo) o interferir con su acción terapéutica.
- *Agentes anticolinérgicos:* Por incremento de sus efectos antimuscarínicos, los neurolépticos pueden inducir confusión, alucinaciones, pesadillas, incrementar la temperatura del cuerpo, e íleo paralítico.
- *Fenitoína:* Los neurolépticos inhiben el metabolismo de la fenitoína pudiendo dar como resultado toxicidad.
- *Beta-bloqueadores:* Los neurolépticos pueden incrementar los niveles de estos medicamentos por inhibición de su metabolismo.
- *Tetraciclina y otros antibióticos:* pueden incrementar la fotosensibilidad y el riesgo de daño fotoquímico intraocular.
- *Diuréticos tiazidas:* pueden potenciar intoxicación de agua por hiponatremia.
- *Medicamentos que bajan la presión sanguínea:* Los neurolépticos que inducen hipotensión pueden producir hipotensión severa y síncope postural.
- *Relajantes musculares quirúrgicos:* los NLP pueden incrementar el bloqueo neuromuscular (por reducción de la actividad colinesterasa en la sangre)
- *Quinidina:* Las fenotiazinas pueden incrementar los efectos depresores cardiacos; el pimozide puede inducir prolongado intervalo QT e incrementar el riesgo de arritmias cardiacas.

Los neurolépticos pueden reducir los efectos de los siguientes medicamentos:

- *Litio*: Las fenotiazinas pueden incrementar la depuración renal del litio (incrementados niveles de litio pueden ser vistos con la abstinencia a fenotiazinas); también, algunos síntomas tempranos de toxicidad del litio (náusea, vómito) pueden ser enmascarados por algunas fenotiazinas.
- *Anticonvulsivantes*: (incluyendo los barbitúricos). El control de las convulsiones puede aparecer menos efectivo debido al bajo umbral convulsivo inducido por las fenotiazinas.
- *Antibióticos*: Síntomas de ototoxicidad, incluyendo tinnitus, vértigo y mareo puede ser enmascarados; con tetraciclina, la fotosensibilidad y el daño intraocular fotoquímico puede incrementarse.
- *Guanetidina*: y otros agentes bloqueadores postgangliónicos. Los neurolépticos pueden reducir los efectos antihipertensivos.
- *L-dopa*: Los neurolépticos pueden reducir los efectos antiparkinsonianos y también pueden incrementar la agitación por psicosis.
- *Metildopa*: Administrada con ciertos neurolépticos, y incremento paradójico de la presión sanguínea puede resultar.
- *Agentes hipoglicemiantes*: Los neurolépticos pueden incrementar los niveles de glucosa sanguínea y reducir el control de la diabetes.

Los siguientes medicamentos pueden incrementar los efectos de los neurolépticos:

- *Antidepresivos*: incluyendo los IMAO pueden incrementar los niveles sanguíneos de los neurolépticos.
- *Beta-bloqueadores*: puede disminuir el metabolismo e incrementar los niveles sanguíneos de los neurolépticos (especialmente tioridazina).
- *Barbitúricos*: incrementa el metabolismo de la clorpromazina.
- *Metildopa*: incrementa el efecto hipotensor.

Los siguientes medicamentos pueden reducir los efectos de los neurolépticos:

- *Litio*: puede disminuir la absorción gastrointestinal de clorpromazina y reducir los niveles sanguíneos de la clorpromazina hasta en un 40%.
- *Cimetidina*: puede reducir la absorción gastrointestinal de clorpromacina.
- *Medicamentos antidiarreicos*: (tipos absorbentes) pueden reducir la absorción de fenotiazinas, especialmente clorpromazina y tioxantenos (esta interferencia puede ser reducida por administración de los dos medicamentos en tiempos espaciados).
- *Antiácidos*: (que contengan sales de aluminio o magnesio) pueden inhibir la absorción de fenotiazinas orales, especialmente clorpromacina .
- *Agentes anticolinérgicos*: pueden reducir la absorción gastrointestinal de fenotiazinas.

EFFECTOS SECUNDARIOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Los efectos secundarios encontrados en niños y adolescentes incluyen la sedación y fatiga. La sedación es particularmente un problema en niños y adolescentes con esquizofrenia quienes generalmente muestran síntomas negativos y estos pueden ser exacerbados por neurolepticos (17).

También se observan **alteraciones cognoscitivas** las cuales refiere Platt y colaboradores (48) que cuantitativamente los efectos del haloperidol en esta área son mínimos, **y los conductuales** que incluyen sedación, problemas para la lectura, fobia escolar, ansiedad de separación y disforia han sido observados después de semanas o meses de tratamiento con haloperidol y pimozide en el síndrome de Tourette, desaparecen con la suspensión del tratamiento (34). Los neurolepticos de baja potencia son altamente sedantes en este grupo de edad, pero aún los neurolepticos de alta potencia tales como el thiothixene causa sedación más comunmente en niños y en adolescentes que en adultos. Como la sedación puede interferir en el aprendizaje y con las relaciones sociales puede resultar un efecto secundario inaceptable para el tratamiento de sostén. Además Serrano (46) señala que también el haloperidol provoca un efecto inicial de somnolencia. La sedación típicamente aparece durante las primeras cuatro semanas de tratamiento y raramente persiste después de las 12 semanas (49). De cualquier manera, Campbell insiste que estos efectos deben ser cuidadosamente monitorizados, tanto en la dosis de incremento, como en la de sostén

Los efectos sobre el aprendizaje no han sido evaluados adecuadamente (34). En paciente hiperactivo y agresivo, el haldol ha facilitado el desarrollo de un número de mediciones laboratoriales, mientras que altas dosis producen deterioro de la memoria a corto plazo (48, 50) Campbel y col. (51) ha demostrado en niños autistas, que bajas dosis de haldol facilita la adquisición del lenguaje y la discriminación de la lectura, aunque en estudios

más recientes esto no ha sido corroborado. Anderson (52) refiere además que en estos niños y adolescentes autistas el haloperidol disminuye las estereotipias, hiperactividad, negativismo, irritabilidad, aislamiento, y relaciones anormales de objeto. Los hallazgos sobre los efectos de la administración crónica de neurolépticos en el desarrollo cognoscitivo en los pacientes con retraso mental son inconsistentes (34).

Se presenta además efectos sobre el **sistema cardiovascular y respiratorio** como hipotensión en neurolépticos de baja potencia (17) y puede ser minimizada por la administración del neuroléptico dividido en dosis bajas, la administración solamente antes de acostarse, o por el uso de neurolépticos de alta potencia. Cuando la hipotensión es severa, es necesario mantener en posición horizontal al paciente e incluso administrar solución intravenosa para expandir el volumen vascular. También se han asociado los neurolépticos con muerres repentinas aunque una revisión extensa no ha establecido esto con certeza (34).

Un posible mecanismo podrían involucrar anormalidades en la repolarización cardíaca, especialmente con los de baja potencia como la tioridazina (34). El pimozide produce cambios en el ECG en un 25% de niños y adultos tratados por el síndrome de Tourette, observándose una inversión de la onda T, ondas U, prolongación del segmento QT y bradicardia, todo esto identificable desde la primera semana de tratamiento (53), lo cual es particularmente importante debido a que se puede incrementar el riesgo de arritmias potencialmente fatales (17). Después de la discontinuación de la administración de este medicamento en la primera semana el EEG se normaliza (53). Puede haber fotosensibilidad y visión borrosa principalmente con la administración de neurolépticos de baja potencia, debido a la midriasis incrementada y los problemas de acomodación, también puede haber un depósito de pigmentación en la retina, cornea y conjuntiva, concomitantemente con la pigmentación de la piel. La retinopatía pigmentaria puede resultar de la administración e dosis mayores de 800mg/día de tioridazina (34).

En los efectos secundarios **neurológicos** encontramos los síntomas extrapiramidales inducidos por estos medicamentos, los cuales son relativamente raros en los niños preescolares (52, 54).

Las reacciones parkinsonianas (como rigidez muscular, temblor de manos y dedos, acinesia y rigidez facial) y las distonías empiezan a aparecer con un pico en los 10 a los 19 años de edad, seguida por un decremento de la incidencia hasta los 40 a 49 años de edad, en donde se vuelve a incrementar la incidencia. Son poco frecuentes en niños preescolares pero es común en niños escolares y adolescentes (34). Salivación aumentada es común en los niños (49). Profilaxis con anticolinérgicos ha sido efectiva en adolescentes esquizofrénicos (34). El antagonismo de la dopamina en la vía nigroestriatal da los síntomas extrapiramidales, incluyendo el pseudoparkinsonismo, distonías y acatisias, mientras que el bloqueo a largo plazo produce disquinesia tardía (55).

La acatisia, caracterizada por displacer en piernas, agitación, disforia o irritabilidad, e incapacidad para estar quietos, muchos pacientes relatan que sus músculos de sus piernas están a punto de “salir de su piel”, tiene un curso diferente, con la posibilidad de ser confundido este síntoma con agitación (17) con un pico de incidencia en los 20 y 30 años de edad. Este síntoma puede responder a la reducción de la dosis o a la administración e diferentes tipos de medicamentos (β bloqueadores, anticolinérgicos, y benzodiazepinas). En un estudio abierto, el clonacepan fue moderadamente más efectivo en el tratamiento de acatisia en 10 adolescentes esquizofrénicos (34). La profilaxis ha demostrado ser efectiva en los adolescentes esquizofrénicos (56).

Las reacciones distónicas agudas, que son contracciones involuntarias musculares tónicas, ocurren típicamente durante los primeros días de haber iniciado el tratamiento, al incrementar la dosis o al iniciar con un neuroléptico de alta potencia. Las formas más

comunes (tortícolis, opistótonos, crisis oculógiras y espasmos de la lengua) son frecuentemente aterradoras aunque el paciente raramente peligre su vida, a excepción de la distonía laríngea, la cual puede dar un compromiso respiratorio fatal (57). Estas reacciones son más comunes con los de alta potencia que con los de baja, y ocurren más frecuentemente en adolescentes que en niños, y más en niños que en niñas (56). Cuando los neurolépticos de alta potencia son necesarios, la profilaxis con agentes anticolinérgicos es indicada en adolescentes (56), pero no en los niños prepuberales (54).

Los tics han sido reportados en asociación con terapia neuroléptica aguda y a corto plazo en niños tan jóvenes como de 9 años de edad (58) y en un niño con tioridazina y metilfenidato (59), y cesan a la semana de suprimir del tratamiento (34).

La disquinesia tardía es un trastorno de los movimientos que surge después de suspender el tratamiento a largo plazo de neurolépticos. Es caracterizado por movimientos involuntarios, repetitivos, sin intencionalidad e hiperkinéticos (60). La topografía de esos movimientos anormales en los niños es similar a los de los adultos (61). Los signos orofaciales son más frecuentes, incluidos la protusión de la lengua y los movimientos vermiculares, chasquido de labios, fruncimientos, así como movimientos rápidos oculares y blefaroespasmo. También se describen movimientos coreoatetósicos de extremidades y movimientos rotatorios de las caderas. La causa de las disquinesias tardías es desconocida y la hipersensibilidad a la dopamina juega un rol importante, aunque no se ha establecido con certeza (34).

Los tres prerequisites aceptados para el diagnóstico de disquinesia tardía incluyen:

- 1.- Exposición acumulativa de neuroléptico de por lo menos 3 meses
- 2.- Por lo menos movimientos anormales involuntarios moderados en dos o más áreas del cuerpo, y
- 3.- La ausencia de otras condiciones (62) que puedan dar disquinesia involuntaria hiperquinética (34), ver tabla siguiente.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE DISQUINESIA TARDIA

Disquinesia Idiopática (espontánea)

Estereotipias asociadas con psicosis, autismo, retraso mental
Síndrome de Tourette Idiopático
Disquinesia orofacial espontánea
Síndrome distónico de Blefaroespasmos-romandibular
Movimientos orofaciales relacionados con otros problemas dentales

Otros Síndromes Extrapiramidales Inducidos por Neurolépticos

Síndrome de Tourette Tardío
Síndrome de conejo

Otras Disquinesias Inducidas por Medicamentos

Benzodiacepinas
Antidepresivos
Antihistamínicos
Anticonvulsivantes
Narcóticos
Medicamentos antipalúdicos

Enfermedad Sistémica Hereditaria Asociada con Disquinesias

Enfermedad de Huntington
Enfermedad de Wilson
Hipertiroidismo
Hipoparatiroidismo
Lupus Eritematoso Sistémico
Púrpura de Henoch-Schonlein
Encefalitis

Tomado de Neuroleptics in Pediatric Psychiatry, *Pediatric Psychopharmacology*, 15 (1) p.260 1992, (34)

Después de que estos criterios son cumplidos, para esta clasificación, la disquinesia tardía puede tener subtipos de acuerdo al estado del medicamento (mantenimiento, inicio, abstinencia) y de acuerdo al tiempo (transitoria, persistente o irreversible). Un tiempo arbitrario de 12 (a veces 16) semanas es usado para clasificar como transitoria o persistente. La designación de disquinesia tardía que persiste por más de 12 meses como irreversible, ha sido criticada, particularmente en personas jóvenes (60); sin embargo es importante establecer criterios diagnósticos más uniformes que den mayor validez al diagnóstico (63), aunque es difícil y riesgoso ser rígido en este sentido como podremos ver al analizar el diagnóstico diferencial de este trastorno.

Wolf y colaboradores (64) mencionan que los rangos de disquinesia tardía durante el tratamiento se presentan en un promedio de 1 a 4.8% (comparado con cerca de 20% en los adultos) y el promedio de disquinesia tardía por abstinencia es aproximadamente 22% (comparado con el 34% en adultos). No hay casos documentados de disquinesia tardía permanente.

La disquinesia tardía de abstinencia debe ser distinguida de la reemergencia de estereotipias y manierismos, los cuales son comunes en los niños psicóticos, autistas y retrasados mentales, y cuando frecuentemente suspenden la medicación neuroléptica (34). En general los movimientos son más coreicos “quebrados”, menos rítmicos y menos repetitivos que las estereotipias y menos dócil a las intervenciones medioambientales. Además, los movimientos típicos bucolinguimasticatorios y faciales, no son comúnmente encontrados. Campbell (65) encontró que entre los niños autistas tratados con haloperidol, 30% desarrollaron disquinesia tardía. De estos que tenían disquinesia tardía, 20% tuvieron tratamiento de mantenimiento y 80% desarrollaron disquinesias tardías de abstinencia, las cuales emergieron 14 días después de la suspensión del medicamento o después de una disminución significativa de la dosis, y persistió de 4 a 225 días con un promedio de 28 días. Disquinesia irreversible fue observada también en este estudio.

Los estudios prospectivos se realizan en base a la impresión de que la disquinesia de abstinencia es más común que en el inicio del tratamiento de mantenimiento en niños y adolescentes y que la mayoría de éstas en este grupo de edad es reversible. Los factores de riesgo para el desarrollo de D.T. en niños y adolescente, son desconocidos lo suficiente como para guiar la práctica clínica. En el estudio de Gualtieri (61), bajo C.I. fue asociado con el desarrollo de moderadas y severas formas de T.D., pero esto puede ser confundido con la exposición acumulativa. No hay todavía un consenso sobre el rol que ejercen los anticolinérgicos en la etiología de la disquinesia tardía (60).

En los pacientes pediátricos mentalmente retrasados (66) el inicio de DT con el tratamiento de sostén suele ser más severo y persistente que la DT de abstinencia. La

Asociación Americana Psiquiátrica (APA) y la Tardive Dyskinesia Task Force Report recomiendan dosis graduales de reducción hacia la dosis mínima efectiva en tratamiento a largo plazo. Diversas instituciones de retardados mentales recomiendan días anuales de descanso aunque todavía no se sabe con certeza de su efectividad, pues se sabe, como anteriormente se ha señalado, de la presencia de formas irreversibles de DT que se desarrollan con la abstinencia (34). En el estudio realizado para comparar el efecto de continuidad contra el tratamiento discontinuo con neuroléptico sobre la emergencia de DT en niños, Perry y colaboradores (67) encontraron que el discontinuar el haloperidol (dos días a la semana sin medicamento) daba una menor presencia de disquinesias que el tratamiento continuo en niños con autismo.

Se han reportado casos de disquinesia tardía persistente en dos neonatos (68) quienes fueron hijos de madres que tomaban neurolépticos. Una madre tenía esquizofrenia y tomaba clorpromazina, tioridazina y trifluoperazina. Veinticuatro horas después de nacer presentó llanto, nistagmus, temblor de gran amplitud y movimientos de "bateo" con sus manos. Disminuyeron al tratar con fenobarbital pero persistieron hasta los 3 meses de edad. A los 22 meses el examen neurológico fue normal. El segundo niño exhibió sintomatología similar, pero su examen neurológico fue normal a los 18 meses. También se han descrito dos casos de disquinesia tardía por abstinencia en neonatos (64).

Mohamed y col. (69) realizó un estudio a 12 niños y adolescentes con movimientos sugestivos de disquinesia tardía y los comparó con 49 pacientes sin disquinesia tardía quienes recibían tratamiento neuroléptico, y encontró que el diagnóstico de disquinesia tardía fue significativamente asociado con una historia de complicaciones en el embarazo y el parto, sugiriendo que estos eventos pueden incrementar el riesgo de desarrollar disquinesia tardía en el tratamiento con neurolépticos. Aquí también se analiza la influencia de la plasticidad cerebral y el CI como factores a considerar en este problema, mismos que no quedan claros, pero queda la invitación a profundizar más en estos hallazgos.

El síndrome de Tourette Tardío con el tratamiento prolongado con neurolépticos ha sido asociado con múltiples tics y vocalizaciones parecidas al Síndrome de Tourette (4), los casos reportados con este síndrome en niños y adolescentes incluyen pacientes (todos niños) tratados con neurolépticos por esquizofrenia (70), autismo (71) y problemas de conducta agresiva.

Otros síndromes Tardíos. La distonía tardía ha sido descrita en niños tan jóvenes como de 5 años de edad (72). La acatisia Tardía ha sido descrita en adultos pero todavía no en niños y adolescentes.

El síndrome de conejo es un movimiento rápido con los labios y áreas periféricas el cual mejora con agentes anticolinérgicos (34).

Convulsiones. Los neurolépticos, particularmente, los agentes de baja potencia, pueden inducir convulsiones por bajar el umbral convulsivo; los pacientes que tienen trastornos neurológicos preexistentes con paroxismos registrados en el EEG tienen un riesgo mayor (73). Los niños que se conoce que convulsionan pueden requerir un anticonvulsivante en combinación con un antipsicótico de alta potencia. Bennet y col. (17), encontraron que el haloperidol en dosis clínicas óptimas incrementan la frecuencia de paroxismos y disturbios EEG en niños con un EEG anormal de base. Por todo esto es recomendable realizar un EEG basal antes de iniciar tratamiento con neurolépticos.

Catatonía inducida por neurolépticos. Catatonía con parkinsonismo ha sido notada en pacientes esquizofrénicos tan jóvenes como de 15 años quienes estaban recibiendo neurolépticos de alto potencia. Los síntomas inician gradualmente, responden lentamente a la abstinencia del neuroléptico o al uso de agentes anticolinérgicos, pero se ha visto que responden rápidamente a la amantadina (74) o al loracepam intravenoso (75).

Síndrome neuroléptico maligno. es una complicación que atenta contra la vida, caracterizada por fiebre, rigidez, conciencia alterada, e inestabilidad autonómica. Es

típicamente iniciada con signos neurológicos (rigidez, acinesia, disquinesia) las cual es precedida o acompañada de fiebre (arriba de 42°C). Disfunción autonómica (taquicardia, hipotensión, diaforesis) también puede ser precedida por fiebre. Ha habido casos en adolescentes y en individuos jóvenes de 12 años de edad (34).

Criterios para síndrome neuroléptico maligno

Criterio I (Levenson 1985)

1. Síntomas mayores
 - a. Fiebre
 - b. Rigidez
 - c. Elevada CPK
2. Síntomas menores
 - a. Taquicardia
 - b. Elevada presión sanguínea
 - c. Taquipnea
 - d. Alterado estado mental
 - e. Diaforesis
 - f. Leucocitosis
3. El paciente presenta tres síntomas mayores o dos mayores y cuatro síntomas menores

Criterio II (Pope y col. 1986)

1. Síntomas mayores
 - a. Hipertermia
 - b. Disfunción autonómica
 - c. Síntomas extrapiramidales severos-
2. Síntomas menores
 - a. Confusión mental
 - b. Leucocitosis
 - c. CPK mayor de 1000 U/I
3. El paciente debe tener tres síntomas mayores
4. Pacientes con dos síntomas mayores y uno menor son candidatos al diagnóstico.

Criterio III (Caroff y col. 1980)

1. Tratamiento con neuroléptico en los siete últimos días
2. Hipertermia
3. Rigidez
4. Tres de los siguientes:
 - a. Estado mental alterado
 - b. Taquicardia
 - c. Hiper o hipotensión
 - d. Taquipnea o hipoxia
 - e. Elevada CPK
 - f. Leucocitosis
 - g. Acidosis metabólica
5. Los síntomas no son debidos a enfermedad sistémica

Tomado de Neuroleptic Malignant Syndrome: Review of Experiencie with children and Adolescents, *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2 (3), p. 186 (78) 1992.

En la tabla anterior podemos observar algunos criterios que con el tiempo se han utilizado para diagnosticar síndrome neuroléptico maligno.

Este síndrome aparece dentro de las dos semanas de haber iniciado el tratamiento con neuroléptico o al incrementar la dosis. También puede ocurrir después de meses de un tratamiento estable. Los episodios ocurren de 24 a 72 horas y hasta 5 a 10 días del medicamento oral. El diagnóstico diferencial es difícil e incluye (76, 77):

1. otros síndromes catatónicos inducidos por neurolépticos
2. causas médicas de síndrome catatónico
3. mutismo acinético e hipertermia central de una lesión del sistema nervioso central
4. golpe de calor
5. hipertermia maligna y
6. catatonía aguda letal

En la revisión realizada por Steingard y col. (78), se analizaron los casos de 35 niños y adolescentes reportados en la literatura y encontró que es más frecuente en hombres que mujeres, la mayoría de los pacientes habían estado expuestos a neurolépticos de alta potencia y frecuentemente con más de un solo medicamento. El uso de litio concomitantemente no pareció ser un factor significativo en la etiología del trastorno en niños. El haloperidol fue el medicamento más comúnmente usado (57%). La esquizofrenia y el trastorno bipolar fueron los diagnósticos más frecuentes. Todos presentaron fiebre, la elevación de CPK fue notada en el 50% de los casos reportados, y en general se observó que el cuadro clínico de los niños y adolescentes es similar al de los adultos. El 85% de los pacientes se recuperaron, con mejoría al ser tratados con terapia de sostén, discontinuación de medicamentos y terapia concomitante. Solamente 9 pacientes fueron tratados solamente por medidas de sostén, y la terapia electroconvulsiva fue eficaz en 3 pacientes. Seis pacientes fueron reportados que habían tratado exitosamente de nuevo con neurolépticos, sin presentar alteraciones. Cinco pacientes murieron (3 hombres, 2 mujeres, rango de edad

de 2.5-18 años). Dos de las muertes ocurrieron después de una sola exposición a neurolépticos y sucedieron en los niños más jóvenes (2.5 y 3 años), y uno de ellos fue por ingesta accidental (2.5). La administración simultánea de neurolépticos tiene un limitado beneficio clínico y puede ser un factor de riesgo para desarrollar síndrome neuroléptico maligno en niños y adolescentes.

El primer paso del tratamiento es la discontinuación del neuroléptico. Tratamiento agresivo de sostén es necesario, incluyendo reducción de la temperatura por medios físicos y antipiréticos, así como restauración de fluidos y balance electrolítico. Una variedad de tratamientos farmacológicos han sido intentados, con bromocriptina muestra ya gran promesa (79, 80).

En un estudio realizado por Peterson y col. (81) en tres adolescentes (14, 16 y 17 años de edad) que desarrollaron síndrome neuroléptico maligno encontraron que la fenomenología del mismo es similar a los adultos, como lo hemos señalado antes, los tres presentaron rigidez muscular, hipertermia y elevación de la CPK y una variada constelación de otras anomalías. Los factores de riesgo incluyeron ser del sexo masculino, presentar organicidad, y el uso de neurolépticos de alta potencia. Todos los jóvenes habían sido tratados con haloperidol y usaban concomitantemente otros medicamentos psiquiátricos (anticolinérgicos, carbonato de litio, desimipramina y otros neurolépticos de baja potencia que fueron suspendidos inmediatamente antes de iniciar haloperidol, como tioridazina, mesoridazina, trifluoperzina, y algunas benzodiazepinas como loracepam).

Entre los diagnósticos que tenían estos tres pacientes figuraba el trastorno esquizofreniforme con trastorno de conducta, esquizofrenia, y trastorno esquizofreniforme con depresión. El tratamiento consistió en suspender el haloperidol y tratamiento de sostén. Adicionalmente todos los jóvenes fueron tratados con agonistas dopaminérgicos como la amantadina (100mg hasta tres veces al día) y bromocriptina (10 mg dos veces al día) y en un caso además se utilizó dantrolene (100 mg cada 6 horas), basados en el estudio prospectivo de Sakkas y col. (82) en el que se documenta la eficacia de agonistas dopaminérgicos como

bromocriptina, amantadina y levodopa para disminuir la morbilidad y mortalidad, y un joven además recibió un relajante de músculo esquelético, la dantrolina (100 mg cada 6 horas), este último junto con benzodiazepinas, los cuales son utilizados para la relajación muscular y los anticolinérgicos para el síntomas extrapiramidales (81). No obstante, la dantrolina puede exacerbar el compromiso hepático y los agentes anticolinérgicos pueden interferir con el funcionamiento del sistema nervioso central. La salvedad y eficiencia de estos medicamentos para tratar jóvenes con SNM todavía no es clara. Todos se recuperaron de sus severas formas de síndromes neuroléptico maligno. Dentro de unos pocos días de disminuir la gravedad del mismo, dos jóvenes les iniciaron nuevamente con antipsicóticos de baja potencia sin recurrencia de SNM.

Efectos anticolinérgicos. Periféricos: sequedad de piel, dilatación de pupilas con dificultad para la acomodación visual, e incremento de la presión intraocular, sequedad de boca, espesamiento de las secreciones pulmonares, aumento del gasto cardiaco, disminución de la motilidad intestinal con potencial constipación, problemas para orinar, y eyaculación retardada y retrógrada. Algún grado de tolerancia se desarrolla para estos efectos durante semanas y meses. Puede ser útil reducir la dosis del agente de alta potencia. Chicles para la sequedad de boca, y laxantes para la constipación pueden aliviar algunos síntomas. Agentes activos periféricos parasimpaticomiméticos tales como bethanechol pueden ser necesarios en algunos casos (83). Central, raramente los neurolépticos producen confusión, problemas de memoria y delirium. Fisostigmina intravenosa 1 a 2 mg en una dosis única puede darse, pero solamente en un lugar en donde el monitoreo cardiaco y respiratorio de soporte sea posible (34).

Harper y col. (84) reportaron un caso de una paciente de 7 años de edad con antecedentes al nacimiento de importante atresia congénita yeyunal, la cual fue reparada en el periodo neonatal. Al presentar agresividad importante más síntomas psicóticos relacionados con un abuso sexual sufrido, y paranoia, se le inicia tratamiento con perfenazina 8mg dos veces al día, incrementando hasta 3 veces al día, momento en el cual disminuyó la paranoia, y se añadió Mesilato de Bensotropina 0.5 mg dos veces al día al mismo tiempo

Efectos secundarios hepáticos. Los neurolépticos de baja potencia ocasionalmente producen un síndrome de vesícula colestática, probablemente como resultado de una combiación de un efecto tóxico directo y reacción alérgica (34). La hepatotoxicidad parece ser rara en niños y adolescentes (49). No obstante, es recomendada que la función hepática sea evaluada antes de iniciar tratamiento con neurolépticos, y después anualmente. Un estudio realizado por Kumbra y col. (88) de dos casos de 2 niños tratados con Risperidona durante 3 años, observaron anormalidades de las enzimas hepáticas, corroborándose el diagnóstico de daño hepático, y este fue reversible durante la discontinuación del tratamiento.

Efectos secundarios Hematológicos. Los neurolépticos de baja potencia parecen ser rápidamente tóxicos para algunos elementos de la médula ósea, especialmente a las células granulocíticas. Muchos pacientes tratados muestran leucopenia transitoria, pero el mismo sistema celular es capaz de compensar esto. Cerca de 1 de 3,000 a 4,000 adultos tratados con clorpromazina, no obstante, desarrollan agranulocitosis (34) dentro de los primeros 10 a 90 días de tratamiento (89) y recientemente también se ha encontrado esto con clozapina. La ocurrencia de estos eventos hematológicos parecen ser menos comunes en niños pero su vigilancia continua siendo requerida (49).

Evaluaciones sanguínea de rutina son improbables que detecten el inicio abrupto de agranulocitosis. El clínico requiere de un conteo de células blancas con diferencial si hay algún signo de infección, fiebre, durante los primeros tres meses de tratamiento. Si el conteo es bajo, el neuroléptico debe ser discontinuado inmediatamente y el paciente debe ser aislado para prevenir infecciones. En ausencia de infección, el conteo normal de sangre usualmente regresa en una a 3 semanas. Puede haber supervivencia a la infección, pero hay una mortalidad importante (34).

Síntomas neurolépticos de abstinencia. Fenómeno de rebote autonómico: tolerancia completa o parcial puede desarrollarse hacia la sedación y alguna cantidad e

tolerancia puede desarrollarse para la hipotensión y los efectos anticolinérgicos. Sin embargo, cuando el medicamento es discontinuado, reacciones de rebote pueden ocurrir. Estas reacciones pueden incluir insomnio, pesadillas, y otros disturbios del sueño así como rebote colinérgico con salivación incrementada, dolor abdominal y diarrea (34); en este sentido hay diferencias con los síntomas de abstinencia encontrados en adultos en donde predominan el insomnio, la ansiedad y la tensión emocional (90). Vómito: persistente después de la discontinuación del neuroléptico ha sido descrito en niños (91) y adolescentes (92).

Problemas de conducta de rebote y psicosis supersensible. En niños y adolescentes no psicóticos y mentalmente retardados, una exacerbación de los problemas de conducta, incluyendo irritabilidad y agresión, pueden ocurrir dentro de dos semanas siguientes de suspender del neuroléptico (66). Similarmente, en individuos con psicosis, la discontinuación del neuroléptico puede dar un episodio de psicosis dentro de la primera semana (93).

Sobredosis. La sobredosis en niños puede ocurrir debido a una ingestión accidental, o cuando los padres administran inapropiadamente su propio neuroléptico al niño (94). En adolescentes, las sobredosis es más probablemente que ocurra en el contexto de un intento de suicidio. Debido a que los neurolépticos tienen un alto índice terapéutico, la sobredosis de neuroléptico es raramente letal. Excepciones importantes son las tioridazina y la mesoridazina, las cuales tienen efectos cardiotóxicos en exceso (95).

En resumen tenemos que los efectos secundarios **frecuentes** en niños son la sedación, el deterioro cognoscitivo, la fatiga, hipotensión, ganancia de peso, acatisia y síntomas parkinsonianos (17).

Los efectos secundarios **poco comunes** pero potencialmente serios en niños y adolescentes incluyen el síndrome neuroléptico maligno, agranulocitosis, trastornos de la

conducción cardíaca, reacciones distónicas agudas, disquinesia tardía y de abstinencia, convulsiones y retinitis pigmentaria, las cuales hemos analizado previamente.

Y finalmente los efectos secundarios **ocasionales** incluyen fobia social, ansiedad de separación, disforia y evitación de la escuela en pacientes con S. de Tourett., y desaparecen después de retirar el medicamento. Irregularidades o ausencia de menstruación, galactorrea, ginecomastia, lactancia e impotencia, así como fotosensibilidad han sido reportados.

RESULTADOS

Los criterios de validez y control de calidad se calcularon con el coeficiente de concordancia interevaluador a través del coeficiente de correlación de Pearson.

Se conformó una base de datos para analizarlos a través del programa de cómputo SYSTAT. Se calcularon los estadísticos de resumen, de asociación, y de contraste pertinentes a la índole de cada variable.

El total de casos evaluados fueron 30 con 3 eliminaciones.

Tabla 1

	Equivalentes NLP-HLP
Número de casos	27
Mínimo	0
Máximo	30
Promedio	2.963
Desviación estándar	6.107

El número de casos fue de 27 con una administración mínima de 0 meq de NLP y un máximo de 30mg, con un promedio en la muestra total de 2.963.

En cuanto a las variables como menarca, edad, tiempo de administración de neuroléptico (días) y anticolinérgico, encontramos que el promedio de edad fué 15 años, la menarca tuvo su media a los 11 años de edad, el promedio de tiempo de administración de neuroléptico fué de 20 días, el promedio de dosis de biperidén fue de 0.8, de carbamacepina 300, de antidepresivo 78.70, y de clonacepam fue de 1 mg, en la muestra total.

Tabla 2

	Edad	Menarca	Eq-Nlp-Hlp	Tiempo (días)	BDZ CLN	BPD	CBZ	ADT
Número de casos	27	25	27	27	27	27	27	27
Mínimo	12	10	0	0	0	0	0	0
Máximo	17	14	30	99	4	4	900	200
Promedio	15.148	11.760	3.246	20.111	1	0.815	300	78.70
Desviación estándar	1.433	1.052	6.107	27.249	1.109	1.495	349.725	87.90
Media	15	12	1	13	1	0	0	50

BDZ/CLN: Benzodiazepinas convertidas en mEq de clonacepam

BPD: Biperidén

CBZ: Carbamacepina

ADT: Antidepresivos convertidos en mEq de imipramina

Total 30

La **utilización de neurolépticos** en nuestra muestra se ejemplifica en la siguiente tabla en donde se observa la frecuencia de los neurolépticos utilizados, en el total de la población estudiada, siendo el más frecuente el Haloperidol, con un porcentaje de 20%.

Frecuencia de NLP:

Tipo	0	HLP	LVP 2	LVP 12.5	LVP25	NC	PFZ	RISP	SULP	TFZ	TIOR
Frecuencia	10	6	1	1	1	3	4	1	1	1	1

Total:30

Porcentaje de NLP:

Tipo	0	HLP	LVP 2	LVP 12.5	LVP25	NC	PFZ	RISP	SULP	TFZ	TIOR
Porcentaje	33.33	20.00	3.33	3.33	3.33	10.00	13.33	3.33	3.33	3.33	3.33

La **frecuencia de biperidén** en el total de la muestra fue que en 20 pacientes no se administró, y en cuatro se administro en dosis de 4mg y 2mg en 3 pacientes, con un total de siete pacientes con este medicamento.

Dosis BPD	.	0	2	4	Total
Frecuencia	3	20	3	4	30

La utilización de antidepresivo en dosis expresadas en mEq de imipramina fue la siguiente en el total de la muestra, observándose que 13 no recibieron ADT, y 14 sí la recibieron siendo más frecuentes las dosis de 200 mEq (8) y 100 mEq en 4:

Dosis ADT	.	0	50	75	100	200	Total
Frecuencia	3	13	1	1	4	8	30

La frecuencia de CBZ (y trileptal convertido a mEq de CBZ) en el total de la muestra fue la que sigue, observándose que en doce pacientes se utilizó este medicamento y la dosis más frecuente fue de 600 mg

Dosis	0	600	800	900
Frecuencia	3	15	8	3
				1
				Total 30

RESULTADOS DE LA APLICACION DE LA ESCALA

El puntaje necesario que indica que una paciente presenta parkinsonismo en los subros siguientes de Parkinsonismo I y Parkinsonismo II, fué mayor o igual de 15 en el apartado de Parkinsonismo I y mayor o igual de 4 en el apartado de parkinsonismo II, encontrando las siguientes frecuencias y porcentajes:

Frecuencias Parkinsonismo I

Puntaje	13	14	15	16	17	18	19	20	23	24	25	26	27	33
Pacientes	3	4	3	3	1	2	3	3	1	2	1	1	1	1

Total 30

Porcentaje Parkinsonismo I

Puntaje	12	13	14	15	16	17	18	19	20	23	24	25	26	27	33
Pacientes	10	13.33	10.0	10.0	3.33	6.67	10.0	10.0	3.33	6.67	3.33	3.33	3.33	3.33	3.33

Total 100% N 30

Frecuencias Parkinsonismo II

	0	1	2	3	4	5	8	9	10	12	14	15	20	21	22	25	26	27	33	35	37	40	
	3	2	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1

3 pacientes eliminadas Total: 30

Porcentajes Parkinsonismo II

	0	1	2	3	4	5	8	9	10	12
	10.00	6.67	3.33	3.33	3.33	6.67	6.67	3.33	3.33	3.33

	14	15	20	21	22	25	26	27	33	35	37	40
	3.33	3.33	6.67	3.33	3.33	3.33	3.33	3.33	3.33	3.33	6.67	3.33

Total 100.00 N 30

En este apartado anterior de Parkinsonismo I hubo 10 pacientes sin parkinsonismo y en el de Parkinsonismo II observamos ocho, identificándose dos menos. Se observa por lo tanto, que una evaluación general permite detectar mayor proporción de pacientes con efectos secundarios que la observación simple.

ACATISIA

En cuanto a la Acatisia, encontramos las siguientes frecuencias y porcentajes. En cuanto a frecuencia vemos que estuvo presente en 21 pacientes y ausente en 9, siendo los puntajes más importantes del 2 al 6, en el cual hay una severidad importante (8).

Frecuencias de Acatisia:

Puntajes	0	1	2	3	6
Frecuencia	3	6	13	3	4

Total: 30

Porcentajes de Acatisia:

Puntajes	0	1	2	3	6
Porcentaje	10.00	20.00	43.33	10.00	13.33

Total: 100.00

DISTONÍA AGUDA

Frecuencias de DISA:

Puntajes		0	1	2	3
Frecuencia	3	22	1	3	1
					Total: 30

Porcentajes de DISA:

Puntajes		0	1	2	3
Porcentajes	10.00	73.33	3.33	10.00	3.33
					Total: 100.00 N 30

En resumen observamos que la presentaron solamente 5 pacientes.

DISTONIA NO AGUDA O CRONICA O TARDIA (DIST)

Frecuencias de DIST:

Puntajes		0.000
Frecuencia	3	27
		Total: 30

Porcentajes de DIST:

Puntajes		0.000
Porcentajes	10.00	90.00
		Total: 100.00 N 30

MOVIMIENTOS DISQUINETICOS

Frecuencia MOVD:

Puntaje		0	1	3	4	5	8
Frecuencia	3	8	8	6	1	3	1
							Total 30

Porcentajes de MOVD:

Puntaje		0	1	3	4	5	8
Porcentaje	10.00	26.67	26.67	20.00	3.33	10.00	3.33
							Total: 100.00 N 30

IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE LA DISQUINESIA

Frecuencias de ICGD:

Puntaje		0	1	2	3
Frecuencia	3	1	14	10	2
					Total:30

Porcentajes de ICGD:

Puntaje		0	1	2	3
Frecuencia	10.00	3.33	46.67	33.33	6.67
					Total 100.00 N 30

Aquí vemos que 14 pacientes estuvieron en puntaje 1 (ausente) y 10 en el puntaje 2 (en el límite y 3 pacientes en el puntaje 3 (muy leve), en general no se observó sintomatología importante en este rubro.

IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DEL PARKINSONISMO (ICGP)

Este apartado es el más importante puesto que los resultados en este rubro indicaron la frecuencia de parkinsonismo al presentar un puntaje mayor de 4, dando un total de 12 pacientes con parkinsonismo, 15 sin presencia del mismo y 3 pacientes que no cooperaron. El significado del puntaje 4 es leve y encontramos aquí a 6 pacientes (20%), en el 5 es moderado y se localizaron en este 3 pacientes (13.33%), el del 6 es moderadamente grave con una frecuencia de 2 pacientes (6.67%) y el del 7 es marcada, y lo presentó solamente una paciente (3.33%).

Frecuencias ICGP:

Puntaje	1	2	3	4	5	6	7	
Frecuencia	3	9	2	4	6	3	2	1

Total:30

Porcentajes ICGP:

Puntaje	1	2	3	4	5	6	7	
Porcentajes	10.00	30.00	6.67	13.33	20.00	10.00	6.67	3.33

Total:100.00 N:30.00

SIN SINTOMAS EXTRAPIRAMIDALES

El número de pacientes que no tuvieron síntomas extrapiramidales fueron 18 y restando 3 que fueron eliminadas dan un total de 15 con tratamiento con neuroléptico. La dosis promedio de NLP-HLP es de 1.083, es decir, baja.

	<u>Equivalentes NLP-HLP</u>
Número de casos	15
Mínimo	0
Máximo	10
Promedio	1.083
Desviación estándar	2.777
	Total 15

Las observaciones en cuanto a la edad y menarca de las 18 pacientes sin síntomas extrapiramidales son las siguientes: un promedio de edad de 14.8 años, con la presentación de su menarca en promedio a los 11.7 años.

	<u>EDAD</u>	<u>MENARCA</u>
Numero de casos	15	15
Mínimo	12	10
Máximo	17	14
Promedio	14.867	11.733
Desviación estándar	1.506	1.100
Mediana	15.000	11.00

La Frecuencia de **utilización de neuroléptico** en estas pacientes que no tuvieron síntomas extrapiramidales se observa como sigue:

Frecuencias de NLP utilizado

Tipo	0	HLP	LVP 2	LVP 12.5	LVP 25	NC
Frecuencia	10	2	1	1	1	3
Total 18						

Porcentaje de NLP utilizado

Tipo	0	HLP	LVP 2	LVP 12.5	LVP 25	NC
Frecuencia	55.56	11.11	5.56	5.56	5.56	16.67
Total 100.00						

Sólo se administró en 6 pacientes de las cuales el más utilizado el haloperidol, en diez no se utilizó y 3 no cooperaron, y recordando el cuadro anterior mencionaremos que el mínimo de dosis fue 0 y el máximo 10, con el promedio de 1.083..

La frecuencia en la **administración de biperidén** en estas pacientes fué la que sigue, es decir, en ninguna se administró biperidén.

Frecuencia

Dosis	.	0.000
Frecuencia	3	15
		Total 18

La frecuencia de **Benzodicepina/Clonacepam (BDZ/CNZ)** en las pacientes sin sintomas extrapiramidales fue la siguiente: 7 no recibieron , 3 recibieron a dosis de 1 mEq y 5 a dosis de 2 mEq:

Frecuencia

	0.000	1.000	2.000
3	7	3	5
			Total 18

Porcentaje

	0.000	1.000	2.000
16.67	38.89	16.67	27.78
			Total 100.00 N 18

Los **diagnósticos finales** encontrados en las pacientes sin síntomas extrapiramidales son los siguientes.

Dx	DIS+TAME	IS	NC	R-TDIS+RBL	T. COND	TDIST+TC	TCM	TDDIS+TD
Frecuencia	1	1	3	1	1	1	1	1

Dx	TDM+D	TDM+I	TDM+IS+D	TDMM	TDMM+DIS	TDR+I	TDR+IS+TC
Frecuencia	1	2	1	1	1	1	1

DIST+TAME: Distimia más trastorno afectivo mixto de las emociones

Total 18

IS: intento suicida; NC: no cooperaron; R+TDIS+RBL: Reingreso, T. Disocial más Rasgos Borderline;

TCOND: T de conducta; TDIS+TC: T distímico más T. de conducta; TCM: T. de conducta moderado;

TDDIS+TD: T. depresivo más distimia más disocial; TDM+D: T depresivo mayor más distimia;

TDM+I: T depresivo mayor más intento suicida; TDM+IS+D: T depresivo mayor más intento de suicidio

más distimia; TDMM: T depresivo mayor moderado; TDMM+DIS: T depresivo mayor moderado más distimia; T. depresivo reincidente más intento suicida; TDR+IS+TC: T depresivo reincidente más intento suicida más T de conducta.

Aquí observamos que la mayor frecuencia de diagnóstico fue el trastorno depresivo mayor con intento suicida, y el resto de los diagnósticos están directamente relacionados con un sustrato depresivo (T. depresivos, distímicos, de conducta, intentos de suicidio, solos o en combinación). La mayoría tomaba antidepressivo, cuatro CBZ y ansiolítico y/o clonacepam, algunas en combinación. Una tomaba 10 mg de haloperidol combinado con 600mg de CBZ (R-TDIS+RBL), sin embargo tenía apenas 3 días de iniciación del haloperidol.

CON EFECTOS SECUNDARIOS EXTRAPIRAMIDALES

Con efectos extrapiramidales= ICGPA mayor de 4

	Edad	Menarca	Eq. NLP-HLP	Tiempo (días)	Biperidén (mg)
Número de casos	12	10	12	12	12
Mínimo	12	10	1.000	1	0
Máximo	17	13	30.000	64	4
Promedio	15.5	11.800	5.313	26.167	1.833
Desviación estándar	1.314	1.033	2.15	17.461	1.801
Media	16	12	2.000	28	2

De las 12 pacientes con síntomas extrapiramidales, la cantidad mínima de equivalentes de Haloperidol fue de 1 y la máxima de 30, con un promedio de 5.313 y una desviación estandar de 8.215, y las cantidad de biperidén fue de un mínimo de 0 a un máximo de 4 con un promedio de 1.833, relativamente bajo si consideramos que fue la parte de la muestra que tuvo efectos secundarios.

<u>Equivalentes de Haloperidol</u>	
Número de casos	12
Mínimo	1.000
Máximo	30.000
Promedio	5.313
Desviación estándar	2.15
Media	2000

La **frecuencia de CBZ** (y trileptal convertido a mEq de CBZ) en los pacientes con síntomas extrapiramidales fué la que sigue, observándose que 4 no recibían, y 6 recibían dosis de 600 mg por día, siendo esta la frecuencia mayor, una tenía una dosis de 800mg y otra de 900mg, siendo un total de 8 de las 12 a las que se les administraba CBZ en la muestra total.

Dosis	0	600	800	900
Frecuencia	4	6	1	1

La **relación entre la dosis de CBZ y el puntaje de parkinsonismo** en las pacientes que presentaron síntomas extrapiramidales fue la que sigue, observándose que 4 pacientes no recibían CBZ y las que presentaban puntaje 4 (leve) fueron las que más recibieron CBZ (5). Las que tenían puntaje de 5 (moderado) una recibió CBZ, del puntaje 6 (moderadamente grave) una recibió CBZ y en el puntaje 7 (marcado) una recibió CBZ. La dosis con mayor frecuencia utilizada fue de 600mg (6), con un total de 8 pacientes que recibieron CBZ, de las 12 que recibieron CBZ en la muestra, como podemos ver a continuación.

Puntaje ICGPA	4	5	6	7	Total
Dosis					
0	1	2	1	0	4
600	4	1	0	1	6
800	0	0	1	0	1
900	1	0	0	0	1
Total	6	3	2	1	12

La relación entre las pacientes que tuvieron síntomas extrapiramidales en cuanto a la **utilización de dosis de NLP con la dosis de CBZ** se observó que cuatro pacientes no recibían carbamacepina, y en dosis de 1 mEq de NLP tres pacientes recibieron CBZ, y en dosis mayores de uno hasta 30 se encontró a 5 pacientes que recibieron CBZ.

Dosis CBZ	0	600	800	900	Total
Dosis NLP					
1	1	2	0	1	4
1.750	1	0	0	0	1
2	0	2	0	0	2
4	1	0	0	0	1
5	0	2	0	0	2
10	1	0	0	0	1
30	0	0	1	0	1
Total	4	6	1	1	12

La relación entre utilización de **NLP** y **Benzodiacepinas** expresadas en mEq de clonacepan en las pacientes con efectos secundarios fue la siguiente: en seis no se administraron BZD junto con neuroléptico y en dosis de 1 a 30 mEq de NLP se administraron benzodiacepinas en 6 pacientes, siendo más frecuente en las dosis entre 1 y 5 mg (5), con una dosis de mEq de clonacepan más frecuente fue de 2 mg (5):

Dosis BZPCNZ	0	2	4	Total
Dosis NLP				
1	1	2	1	4
1.750	0	1	0	1
2	0	2	0	2
4	1	0	0	1
5	2	0	0	2
10	1	0	0	1
30	1	0	0	1
Total	6	5	1	12

Los siguientes **diagnósticos** estuvieron relacionados con la presencia de efectos secundarios extrapiramidales, observándose la predominancia de trastornos psicóticos o relacionados con trastorno de conducta grave e incluso un trastorno disocial más farmacodependencia. La paciente con RMS+ Psic. Orgánica recibió HLP 30mg, 4mg de BPD y 800mg de CBZ, con puntaje de 6 (moderadamente grave) en ICGP.

RMM + Psicosis	RMS + Psic. Orgánica	RMS+ Psic. sec a CPC	RMS + Psicosis	Psicosis Post-parto	Psicosis Inespecífica AV
1	1	1	1	1	2

Psicosis Afectiva Org.	TOC	Esquizofrenia	TDM Recurr.+ IS	TDM+ DIS +Farmacod.
1	1	1	1	1
Total 12				

De estos pacientes con síntomas extrapiramidales la **concordancia** con respecto a la presencia de síntomas extrapiramidales por ambos evaluadores, en el primer rubro de este apartado fué de 0.961, y en el segundo rubro fué de 0.920, y en cuanto a la Impresión Global de la Gravedad del Parkinsonismo fue de 0.906, siendo en general alta en un total de 12 casos con síntomas extrapiramidales.

Parkinsonismo I	Parkinsonismo II	Impresión Global del Parkinsonismo
0.961	0.920	0.920

La **concordancia interevaluador** con respecto a los rubros de Acatisia (Akat) fue buena, Disonía Aguda a la Torsión (DISA) alta , Disonía No Aguda o Crónica o Tardía (DIST) excelente, Movimientos Disquinéticos (MOVD) buena, Impresión Clínica Global de la Disquinesia Tardía moderada, como se observa en los siguientes resultados:

AKAT	DISA	DIST	MOVD	ICGD
0.819	0.920	1.000	0.767	0.691

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se evaluó a un total de 30 pacientes hospitalizadas en la Unidad de Adolescentes Mujeres, elegidas como ya mencionamos anteriormente. Se les aplicó la escala de Chouinard (ESRS) por dos evaluadores cuyas valoraciones fueron independientes, con desconocimiento del diagnóstico y tratamiento de las pacientes. De estas 3 tuvieron que ser eliminadas del estudio por su condición psicótica que no permitió la colaboración en el mismo. Las dosis de antipsicótico se convirtieron a mEq de haloperidol, y la dosis promedio de antipsicótico fue de 2.963 y de clonacepam 1. En este mismo rubro se observó que el promedio de edad fué de 15 años, que el promedio de la menarca fue de 11 años, y los días de administración del psicofármaco fué de 20 días promedio. En el apartado de síntomas parkinsonianos de las 30 pacientes el 39.96% tuvieron síntomas extrapiramidales (12), y 60.4% no presentaron estos efectos (18 pacientes, incluyendo las 3 que no cooperaron). Los neurolepticos utilizados fueron Haloperidol (6), Levomepromazina (3), Perfenazina (4), Risperidona (1), Sulpiride (1), Trifluoperazina (1) y Tioridazina (1). Por lo tanto el neuroleptico más utilizado fué el haloperidol (20%), y el segundo la perfenazina (13.3%) y el 33% restante de la población general no recibió neuroleptico (10).

En las pacientes que no tuvieron síntomas extrapiramidales (18, menos 3=15), el promedio de dosis de NLP fué de 1.083, ninguna recibió biperidén, observando que la dosis de neuroleptico fue baja. En las pacientes que tuvieron síntomas extrapiramidales (12) la cantidad mínima de neuroleptico fué de 1 y la máxima de 30, con un promedio de 5.133, una desviación estándar de 8.215, una cantidad mayor que la del grupo anterior, con una dosis promedio de biperidén de 1.833..

Dentro de los apartados desglosados observamos los siguientes resultados. Se registró Acatisia en el 26.6% del total de las paciente (5); Distonía aguda en el 26.6% del total de las pacientes (5); no hubo presencia de disquinesia tardía. En cuanto a la impresión global del

parkinsonismo en el 30% estuvo ausente (9); el 6.67% presentó en el límite (2); 13.33% tuvieron síntomas muy leves (4); el 20% mostró síntomas leves (6); 10% moderados (2) y 3.3% marcado (1). En cuanto a movimientos disquinéticos 3 fueron eliminadas (10%); 26.6% estaba ausente (8); 26.6% en el límite (8); 20% muy leve (6); 10% leve (3) y 3.3% moderado (un caso). En cuanto a la impresión clínica global de la disquinesia se encontró que 3 se eliminaron, 3.3% no la presentaron; 46.67% estuvieron en el límite (14); 33.33% muy leve (7) y 6.67% fué leve (dos casos).

En cuanto a los diagnósticos encontramos que 16 pacientes tenían sintomatología básica relacionada directamente con la depresión, 9 con la psicosis y un (TOC) entre estas dos.

Los diagnósticos que no presentaron síntomas extrapiramidales fueron básicamente los que tenían depresión como base. En cuanto a la concordancia interevaluador con la presencia de síntomas extrapiramidales se observó en Parkinsonismo I 0.961, Parkinsonismo II 0.920, y en la impresión global del parkinsonismo 0.920, mostrando una buena concordancia, Acatisia 0.819, Distonia aguda 0.920, Distonia de torsión 1.000 e Impresión clínica global de la disquinesia 0.691, comportándose la escala de manera aceptable, con elementos que sugieren buena reproducibilidad, como se observa en la correlación de Pearson.


En general se corroboró la hipótesis inicial y se observó también que la dosis promedio para los que presentaron síntomas extrapiramidales (5.133) siendo relativamente baja, sugiriendo la ya conocida sensibilidad de la población adolescente para presentar efectos secundarios de los neurolépticos, por la farmacodinámica que se modifica al acercarse a la edad adulta, así como la velocidad del metabolismo hepático, pues el promedio de edad fue de 15 años, o sea adolescencia media. La relevancia de este estudio radica pues, en que es el primero en realizarse en la población adolescente y dará pauta para estudios posteriores.

CONCLUSIONES

Los efectos secundarios extrapiramidales en las pacientes que reciben NLP, la severidad de estos efectos relacionados con la dosis y la frecuencia de estos efectos secundarios en pacientes que reciben antipsicóticos es alta.

El hecho que mayor cantidad de pacientes con síntomas extrapiramidales reciban CBZ sugiere que el medico busca alternativas para mejorar la condición general del paciente que al mismo tiempo también puede presentar efectos secundarios y podría pensarse que con la utilización de dosis más bajas de NLP se podrían lograr los mismos efectos terapéuticos con menores efectos secundarios y así evitar la administración de un psicofármaco adicional, pero esta idea requiere de la realización de un estudio dirigido para explorar esta hipótesis.

Las dosis de biperidén observadas podrían resultar insuficientes para mejorar los síntomas secundarios, por lo tanto también debería realizarse un estudio encaminado a evaluar el efecto terapéutico del biperidén en este grupo de pacientes.



*Están los que suspendidos en agua llegan
y los que sumergidos en el agua se alejan*

*los que se van y ya no regresan
los que se pierden para siempre ...*

Adiós Boskil

Referencias bibliográficas:

1. Barry H., Huan-Kwang Ferng, Martin Pszuba, Steven Rieheimer: *Guía Farmacológica en Psiquiatría*. Primera edición p. 164-266, 1993.
2. Cohen, Riddle, and Leckman: Pharmacotherapy of Tourette's syndrome and associated disorders. *Psychiatric clinics of North America, Pediatric Psychopharmacology*, 15 (1) p. 109-129, 1992.
3. Steven, Hyman, Arana: *Handbook of Psychiatric Drug Therapy*, First Edition, p5-36, 1987.
4. Nyberg et al: D2 Dopamine Receptor Occupancy During Low-Dose Treatment With Haloperidol Decanoate. *American Journal of Psychiatry*, 152 (2) p. 173-178, 1995.
5. Mc Dougle et al: Risperidone Treatment of Children and Adolescents With Pervasive Developmental Disorders: A Prospective, Open-Label Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 35 (5) p 685-693, 1997.
6. Mandoki: Risperidone Treatment of Children and Adolescents: Increased Risk of Extrapyramidal Side Effects?. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 5 (1), p 49-67, 1995.
7. Simeon J. et al: Risperidone Effects in Treatment-Resistant Adolescents: Preliminary Case Reports. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 4(1) p. 69-79, 1995.
8. Armenteros et al; Risperidone in Adolescents With Schizophrenia: An Open Pilot Study; *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 36 (5), p. 694-700, 1997.
9. Remschmidt, Schultz, and Martin: An Open Trial of Clozapine in Thirty-six adolescents with Schizophrenia. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*; 4 (1) , p. 31-41 1994.
10. Bunney B: Clozapine: A Hypothesized mechanism for its unique clinical profile. *Br. J. Psychiatry*; 160 (suppl. 17):17-21, 1992.
11. Rapoport J: Clozapine and Child Psychiatry. (Editorial) *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 4 (1), p. 1-3, 1995.
12. Farde et. al, PET analysis indicates atypical central dopamine receptor occupancy in clozapine-treated patients. *Br J. Psychiatry*; 160 (Suppl 17):30-33.1992.
13. Meltzer HY: The effect of clozapine and other atypical antipsychotic drugs on negative symptoms. In: *Negative versus Positive Schizophrenia*. Edited by Marneros A. Andersen NC; New York. p.365-376, 1991.
14. Schmidt, Trott, Blanz, Nissen: Clozapine medication in adolescents. In: *Psychiatry: A World Perspective*, Vol 1. Edited by Stefanis CN, Amsterdam-New York-Oxford, Excerpta Médica, p. 1100-1104, 1990.
15. Csík y Molnár: Possible Adverse Interaction between Clozapine and Ampicillin in an Adolescent with Schizophrenia. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*; 4 (2) p. 123-128, 1994.
16. Baldessarini, Cohen, Teicher; Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses; *Arch Gen Psychiatry*; 45:79-91,1988.
17. Teicher: Neuroleptic Drugs: Indications and Guidelines for Their Rational Use in Children and Adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 1(1) p.33-56, 1990.
18. Morselli et al; Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs in children. *Pediatric Pharmacology*; p.149-156, 1983.
19. Morselli et al; Haloperidol plasma level monitoring in pediatric patients. *Therapeutic Drug Monitoring* 1:35-46, 1979
20. Taylor E, Physical treatments; In Rutter M (de); *Children and Adolescent Psychiatry*. Cambridge, p880-889, 1994.
21. Clein P., Riddle M: Pharmacokinetics in Children and Adolescents. *Child and Adolescent Psychiatric clinics of North America*. 4 (1) p 59-95, 1995.
22. Brown CS: Treatment of attention deficit hyperactivity disorder: A critical review. *Ann Pharmacother*; 25:1207-1213, 1991.
23. Baldessarini and Teicher: Dosing of Antipsychotic Agents in Pediatric Populations. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*; (Editorial) 5 (1) p. 1-4, 1995.

24. Gebrad y col: Postnatal development of dopamine D1 and D2 receptor sites in rat striatum., *Dev Brain Res* 49:123-136, 1989.
25. Campbell, Baldessarini: Effect of age on behavioral responses and tissue levels of apomorphine in rat. *Neuropharmacology* 23:725-730, 1984.
26. Yaffe et al: Perinatal pharmacology; *Ann Rev Pharmacol* 14:219-238, 1974.
27. Alvarez y col: Drug metabolism in normal children, lead poisoned children and normal adults. *Clin Pharmacol Ther* 17:179-183, 1975.
28. Rivera-Calimlim; Problems in therapeutic monitoring of chlorpromazine. *Tehr Drug Monit* 4:41-49, 1982.
29. Rivera-Calimlim: Plasma chlorpromazine concentrations in children with behavioral disorders and mental illness. *Clin Pharmacol Ther* 26:114-121, 1979.
30. Yoshida et al: Acute accidental overdosage of haloperidol in children; *Acta Paediatr* 82:877-880, 1993.
31. Seeman et al: Human brain dopamine receptors in children and aging adults. *Synapse* 1:399-404, 1987.
32. Rapoport J: Clozapine and child psychiatry; *Child Adolesc Psychopharmacol* 4:1, 1994.
33. Spencer, Wilens, Biederman: Psychotropic Medication for Children and Adolescents. *Child and Adolescent Psychiatric clinics of North America*. 4 (1), p 98-121, 1995.
34. Whitaker, Rao U: Neuroleptics in Pediatric Psychiatry. *Psychiatric clinics of North America*, Pediatric Psychopharmacology, 15 (1), p. 243-276, 1992.
35. Milton and Jann M: Emergency Treatment of Psychotic Symptoms; *Clin. Pharmacokinet*, 28 (6), p. 494-504, 1995.
36. Verguese et al: Pharmacokinetics of neuroleptics; *Psychopharmacol Bull* 27:557-563, 1991.
37. Mahgoub: Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man; *Lancet*; 2:584-6, 1977.
38. Moltke: Cytochromes in psychopharmacology, *J. Clin Psychopharmacol*; 14:1-4, 1994.
39. Gram: Drug interaction: inhibitory effect of neuroleptics on metabolism of tricyclic antidepressants in man. *BMJ*; 1:463-465, 1972.
40. Llerena et al: Haloperidol disposition is dependent on the debrisoquine hydroxylation phenotype. *Ther drug Monit*, 14: 93-97, 1992.
41. Llerena et al. Haloperidol disposition is dependent on the debrisoquine hydroxylation phenotype: increased plasma levels of reduced metabolite in poor metabolizers. *Ther Drug Monit*; 14:261-41, 1992.
42. Spina, Pisani and Perucca; Clinically Significant Pharmacokinetic Drug Interactions with Carbamazepine. *Clin. Pharmacokinet*; 31(3), p. 198-214, 1996.
43. Ortega-Soto, Hernández: La carbamazepina vs. el haloperidol en el tratamiento del episodio maniaco agudo: resultados de un ensayo clínico controlado; *Salud Mental*; 16 (2), p.44-50, 1993.
44. Balant-Gorgia, Balant and Andreoli: Pharmacokinetic Optimisation of the Treatment of Psychosis; *Clin. Pharmacokinet*; 25 (3) p. 217-236, 1993.
45. Schou: Adverse lithium-neuroleptic interactions-are there permanent effects?; *Human Psychopharmacology*; 5: 263-265, 1990.
46. Chouinard, Ghadirian: Across-sectional study of parkinsonism and tardive dyskinesia in lithium-treated affective disordered patients. *J Clin Psychiatry*; 57 (1) p. 22-28, 1996.
47. Silva: Avaliacao da eficacia e seguranca da risperidona em pacientes cronicos; *Psiquiatria biológica* 5 (2), p. 99-104, 1997.
48. Platt et al. Cognitive effects of lithium carbonate and haloperidol in treatment-resistant aggressive children. *Arch Gen Psychiatry*;41:657-662, 1984.
49. Engelhardt, Polizos; Adverse effects of pharmacotherapy in childhood psychosis. In *Ed. Psychopharmacology: A Generation of Progress*. New York Raven Press, P. 1463-1469, 1978.
50. Werry, Aman; Methylphenidate and haloperidol in hyperactive children. *Acta Paedopsychiatr* (Basel) 42:26-40, 1975.
51. Campbell, Anderson et al: The effects of haloperidol on learning and behavior in autistic children. *J Autism Dev Disord* 12:167-174, 1982.
52. Andersen, Campbell; Haloperidol in infantile autism: Effects on learning and behavioral symptoms. *Am J Psychiatry* 141:1195-1202, 1984.
53. Young JC; Tourette's syndrome and tic disorders; In *Werry JM (de): Diagnoses and Psychopharmacology of Childhood and Adolescent Disorders* New York, Wiley, p. 216-147, 1985.

54. Campbell: On the use of neuroleptics in children and adolescents. *Psychiatric Annals* 15:104-107, 1985.
55. McClellan and Werry: Schizophrenia; *Psychiatric clinics of North America*, Pediatric Psychopharmacology, 15 (1) p. 131-148, 1992.
56. Keepers et al; Initial anticholinergic prophylaxis for neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes. *Arch Gen Psychiatry* 40:1113-1117, 1983.
57. Koek: Acute laryngeal dystonic reactions to neuroleptics. *Psychosomatics* 30:359-362, 1983.
58. Gualtieri. Neuroleptic-induced tics in two hyperactive children. *Am J Psychiatry* 143: 1176-1177, 1986.
59. Casat, Wilson: Tics with combined thioridazine-methylphenidate therapy: case report; *J. Clin Psychiatry* 47:44-45, 1986.
60. Casey: Tardive Dyskinesia: *The third generation of Progress*, New York, Raven Press, 1411-1419, 1987.
61. Gualtieri; Tardive dyskinesia and other clinical consequences of neuroleptic treatment in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 141:20-23, 1984.
62. Casey; The differential diagnosis of tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand Suppl*; 63:71-87, 1981.
63. Ortega Soto: Criterios Diagnósticos para Investigación. *Salud Mental*; 19, suplemento p. 31-36, Julio 1996.
64. Wolf D., Dineen K.: Tardive Dyskinesia, Tardive Dystonia, and Tardive Tourette's Syndrome in Children and Adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 3 (4) p.175-198, 1993.
65. Campbell: Tardive and withdrawal dyskinesia in autistic children: A prospective study. In *Diagnosis and Psychopharmacology of Childhood and Adolescent Disorders*. Edited by Werry Jm. New York. p. 114-150, 1985.
66. Gualtieri; Tardive Dyskinesia in young mentally retarded individuals. *Arch Gen Psychiatry* 43:335-340, 1986.
67. Perri, Campbell: Long-term efficacy of haloperidol in autistic children: continuous versus discontinuous drug administration. *J. Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28:87-92, 1989
68. Hill, Desmond: Extrapyramidal dysfunction in an infant of a schizophrenic mother. *J. Pediatr* 69: 589-595, 1966.
69. Mohamend et al; Tardive Dyskinesia and Pregnancy and Delivery Complications. *Child Psychiatry and Human Development*; 26 (3), p. 151-157, 1996.
70. Lal, Ansari: Tourette-like syndrome following one dose short-term neuroleptic treatment. *Can J Neurol Sci* 13:125-128, 1986.
71. Perry, Campbell; Tourette-like symptoms associated with neuroleptic therapy in an autistic child: Case Study. *J. Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28:87-92, 1989.
72. Burkle et al: Tardive dystonia: late onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs; *Neurology* 32:1335-1346, 1982.
73. Logothetis: Spontaneous epileptic seizures and electroencephalographic changes in the course of phenothiazine therapy; *Neurology* 17: 869-877, 1967.
74. Gelenberg: Catatonic reactions to high potency neuroleptic drugs; *Arch Gen Psychiatry* 33:579-581, 1977.
75. Frichhione, Cassem et al: Intravenous lorazepam in neuroleptic induced catatonia; *Clin Psychopharmacol* 3: 338-342, 1983.
76. Kaufmann: Neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress* New York, Raven Press, p. 1421-1430, 1987.
77. Caroff, Mann: Neuroleptic malignant syndrome: Diagnostic issues; *Psychiatry Annals* 21:130-147, 1991.
78. Steingard et al: Neuroleptic Malignant Syndrome: Review of Experience with Children and Adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2 (3) p. 183-197, 1992.
79. Tenenbein: The neuroleptic malignant syndrome: occurrence in a 15-year-old boy and recovery with bromocriptine therapy, *Pediatr Neurosci* 12:161-164, 1985-86.
80. Addonizio: The pharmacologic basis of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatry Annals* 21:152-156, 1991.
81. Peterson S. and et al: Neuroleptic Malignant Syndrome: Three Adolescents with Complicated Courses *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 5 (2). p. 139-148, 1995.

82. Sakkas Davis: Pharmacotherapy of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiat Ann* 21:157-164, 1991a
83. Campbell, Samall, Green: Lithium and haloperidol in hospitalized aggressive children. *Psychopharmacology* 18:126-130, 1983.
84. Harper, Dawes, Azlin and Fishman: Small Bowel Obstruction in a Child on an Antipsychotic. *Journal*
85. Gualtieri: The influence of neuroleptic drugs on prolactin secretion in children; *Dev Med Child Neurol* 22:515-524, 1980.
86. Apter, Dickerman, Gonen, et al: Effect of chlorpromazine on hypothalamic-pituitary-gonadal function in 10 adolescent boys. *Am J Psychiatry* 140:1588-1591, 1983.
87. Simeon: Neuroleptic drug effects on children's body weight and height; *Psychopharmacol Bull* 13:50-53, 1977.
88. Kumbra et al; Case Study: Risperidone-Induced Hepatotoxicity in Pediatric Patients. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 36 (5) p. 701-705, 1997.
89. Levinson, Simpson: Serious nonextrapyramidal adverse effects of neuroleptics: Sudden death, agranulocytosis, and hepatotoxicity. *The Third Generation of Progress. New York, Raven Press*, p. 1431-1436, 1987..
90. Chouinard G, Ross Chouinard; Withdrawal symptoms after long-term treatment with low-potency neuroleptics. *Clin. Psychiatry*; 45 (12), p. 500, 1984.
91. Yeppe: Vomiting during neuroleptic withdrawal in children; *Am J Psychiatry* 134:574, 1977.
92. Grob: Persistent supersensitivity vomiting following neuroleptic withdrawal in an adolescent. *Biol Psychiatry*, 21:398-401, 1986.
93. Chouinard G.; Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: clinical and pharmacologic characteristics. *American J. Psychiatry*: 137 (1) p.16-21, 1980.
94. Poznanski: Nonprescriptive abuse of neuroleptics by parents (letter to editor); *J Am Acad Child Psychiatry* 22:208, 1983.
95. Donlon, Tupin: Successful suicides with thioridazine and mesoridazine; *Arch Gen Psychiatry* 34:955-957, 1977.
96. Lara, Ortega Soto: ¿La clinimetría o la psicometría? Medición en la práctica Psiquiátrica. *Salud Mental*; 18 (4), p.33-40, 1995.
97. Ortega-Soto, Jasso: La validez y la reproducibilidad de dos escalas para evaluar los síntomas extrapiramidales inducidos por neurolepticos. *Salud Mental*; 14 (3) p.1-5,1991.
98. Eberhard-G: The extrapyramidal symptoms rating scale (ESRS) and its use in the evaluation of risperidone. *J Drug Dev Clin Pract* 7 (4), p. 269-279, 1996.
99. Simpson, Lindenmayer: Extrapyramidal symptoms in patients treated with risperidone; *J Clin Psychopharmacol*; 17 (3) p. 194-201, 1997.
100. Caetano, Versini: Tratamento a longo prazo de pacientes psicoticos com a risperidona: um estudio Brasileiro multicentrico aberto. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 44 (5), p. 251-262, 1995.
101. Jalenques: Approche psychopharmacologique des symptomes negatifs dans les schizophrenies; *Encephale* 21/Spec, issue III p. 35-40, 1995.
102. Dollfus: Symptomes depressifs et symptomes negatifs au cours des schizophrenies; *Encephale* 21/spec issue III p.23-27, 1995.
103. Langlois: Comparaison de deux echelles de depression et leurs rapports avec la symptomatologie negative et akinetique chez des schizophrenes stabilises; *Encephale* 20 (5), p. 487-493) 1994.
104. Kopala, Honer: The use of risperidone in severely demented patients with persistent vocalizations; *Int J Geriatr Psychiatry* 12 (1), p. 73-77, 1997.
105. Dollfus: Negative symptoms in schizophrenia: Their evolution during an acute phase. *Schizophr-res* 17 (2) p. 187-194, 1995.
106. Peuskens et al: Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: A multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol; *British Journal of Psychiatry* 166/june p. 712-726, 1995.

VISITA (DIA ___)

ESCALA DE EVALUACION DE SINTOMAS EXTRAPIRAMIDALES (ESRS, G. CHOUINARD, A. ROSS- CHOUINARD, 1980)				
<i>I PARKINSONISMO, DISTONIA Y DISKINESIA:</i> <i>Cuestionario y escala de comportamiento</i> <i>Conteste las preguntas marcando el cuadro apropiado</i>				
	AUSENTE	LEVE	MODERADO	SEVERO
1.- Impresión de enlentecimiento o debilidad, dificultad para realizar nuevas tareas	()	()	()	()
2.- Dificultad para caminar y mantener el equilibrio	()	()	()	()
3.- Dificultad para hablar o tragar	()	()	()	()
4.- Rigidez, postura rígida	()	()	()	()
5.- Dolor o calambres en miembros, cuello o espalda	()	()	()	()
6.- Inquieto, nervioso, incapaz de mantenerse quieto	()	()	()	()
7.- Temblores, agitaciones	()	()	()	()
8.- Crisis oculogiras, postura anormal mantenida	()	()	()	()
9.- Aumento de la salivación (sialorrea)	()	()	()	()
10.- Movimientos involuntarios anormales de las extremidades y tronco (diskinesia)	()	()	()	()
11.- Movimientos involuntarios anormales de la lengua, mandíbula, labios o cara (diskinesia)	()	()	()	()
12.- Vértigo en bipedestación (especialmente por las mañanas)	()	()	()	()

**II PARKINSONISMO - Examen realizado por el médico,
Introducir la puntuación adecuada a cada item.**

<p>1.- EXPRESION AUTOMATICA MOVIMIENTOS (Expresión facial, habla)</p>	<p>()</p>	<p>0: Normal 1: Disminución muy leve de expresividad facial 2: Leve disminución de expresividad facial 3: Sonrisa espontánea extraña, descenso de párpados, voz ligeramente monótona. 4: Ausencia de sonrisa espontánea, mirada fija, habla baja y monótona, acción y efecto de mascullar. 5: Expresión facial marcada, incapacidad de expresión, habla farfullante. 6: Expresión facial extremadamente severa con habla inteligible.</p>
<p>2.- BRADIKINESIA</p>	<p>()</p>	<p>0: Normal 1: Impresión global de enlentecimiento en los movimientos 2: Enlentecimiento definido en movimientos 3: Dificultad muy leve para iniciar movimientos 4: Dificultad leve a moderada para iniciar movimientos 5: Dificultad para comenzar o finalizar cualquier movimiento, o paralización al iniciar un acto voluntario. 6: Movimiento voluntario extraño, casi completamente inmóvil</p>
<p>3.- RIGIDEZ brazo derecho brazo izquierdo pierna derecha pierna izquierda</p>	<p>() () () ()</p>	<p>0: Tono muscular normal 1: Muy apenas perceptible 2: Leve (alguna resistencia a movimientos pasivos) 3: Moderado (resistencia definida a movimientos pasivos) 4: Moderadamente grave (resistencia moderada pero aún resulta fácil mover los miembros) 5: Grave (resistencia marcada con dificultad definida al movimiento de miembros) 6: Extremadamente grave (prácticamente paralizado)</p>

<p>4.- MARCHA Y POSTURA</p>	<p>()</p>	<p>0: normal 1: leve disminucion del movimiento pendular del hombro 2: moderada disminucion del movimiento pendular del brazo, pasos normales 3: ausencia de movimiento pendular del brazo, cabeza flexionada, pasos más o menos normales 4: postura rigida (cuello y espalda), paso corto (arrastrando pies) 5.- mas marcado, apresurado o incapacidad para girar 6.- flexion triple, practicamente incapaz de caminar</p>
------------------------------------	------------	--

5.- TEMBLOR				ocasional	frecuente	constante casi constante
brazo derecho	()					
brazo izquierdo	()					
pierna derecha	()					
pierna izquierda	()	Ninguno	0			
cabeza	()	En el limite	1			
mandibula/barbilla	()	Amplitud pequeña		2	3	4
lengua	()	Amplitud moderada		3	4	5
labios	()	Gran amplitud		4	5	6

6.- AKATISIA	()	0: ausente 1: parece inquieto, nervioso, impaciente, incomodo 2: necesita mover al menos una extremidad 3: a menudo necesita mover una extremidad o cambiar de posición 4: mueve una extremidad casi constantemente, si se encuentra sentado, o mueve los pies cuando este de pie 5: incapaz de mantenerse sentado por mas de un corto periodo de tiempo 6: se mueve o camina constantemente
7.- SIALORREA	()	0: ausente 1: muy leve 2: leve 3: moderada: deteriora el habla 4: moderadamente grave 5: grave 6: extremadamente grave: babeo
8.- ESTADO POSTURAL	()	0: normal 1: vacilación al empujarle, pero no aparece retropulsion 2: retropulsion pero se recupera sin ayuda 3: retropulsion exagerda sin caer 4: ausencia de respuesta postural, podria caer si no le sujeta el examinador 5: inestable mientras se encuentra de pie, aunque no se le empuje 6: incapaz de mantenerse de pie sin ayuda

III DISTONIA : Examen realizado por el médico
introducir la puntuación adecuada para cada ítem

1.- DISTONÍA AGUDA A LA TORSION:

brazo derecho	()	cabeza	()	0: ausente
brazo izquierdo	()	mandíbula	()	1: muy leve
pierna derecha	()	lengua	()	2: leve
pierna izquierda	()	labios	()	3: moderada
				4: moderadamente grave
				5: grave
				6: extremadamente grave

2.- DISTONÍA NO AGUDA O CRONICA O TARDIA

brazo derecho	()	cabeza	()	0: ausente
brazo izquierdo	()	mandíbula	()	1: muy leve
pierna derecha	()	lengua	()	2: leve
pierna izquierda	()	labios	()	3: moderada
				4: moderadamente grave
				5: grave
				6: extremadamente grave

IV MOVIMIENTOS DISKINETICOS: Examen realizado por el médico
Ebcierre en un círculo la puntuación adecuada para cada ítem.

	0	1	2	3	4	5	6
1.-MOVIMIENTOS LINGUALES (laterales o de torsión)							
Ninguno	0						
En el límite	1						
Claramente presentes			2	3	4		
Con protusión parcial ocasional			3	4	5		
Con protusión completa			4	5	6		
2.-MOVIMIENTOS EN LA MANDIBULA (movimiento lateral, de mascar, morder, apretar)							
Ninguno	0						
En el límite	1						
Claramente presente, pequeña amplitud			2	3	4		
Amplitud moderada, pero sin abrir la boca			3	4	5		
Gran amplitud, con boca abierta			4	5	6		

3.-MOVIMIENTOS BUCOLABIALES (fruncimiento, enfurullamiento, chasqueado)				
Ninguno	0			
En el límite	1			
Claramente presente, pequeña amplitud		2	3	4
Amplitud moderada, movimientos de labios hacia adelante		3	4	5
Gran amplitud, chasquido de labios marcado y sonoro		4	5	6
4.-MOVIMIENTOS DEL TRONCO				
Ninguno	0			
En el límite	1			
Claramente presente, Amplitud moderada		2	3	4
Gran amplitud,		3	4	5
		4	5	6
5.-EXTREMIDADES SUPERIORES (únicamente movimientos coreoatetósicos (brazos, muñecas, manos, dedos)				
Ninguno	0			
En el límite	1			
Claramente presente, pequeña amplitud o movimientos de un miembro		2	3	4
Amplitud moderada, movimientos de un miembro o movimientos de pequeña amplitud implicando a los dos miembros		3	4	5
Mayor amplitud, movimiento implicando dos miembros		4	5	6
6.-EXTREMIDADES INFERIORES (unicamente movimientos coreoatetósicos: piernas, rodillas, tobillos y dedos)				
Ninguno	0			
En el límite	1			
Claramente presente, pequeña amplitud o movimientos de un miembro		2	3	4
Amplitud moderada, movimientos de un miembro o movimientos de pequeña amplitud implicando a los dos miembros		3	4	5
Mayor amplitud, movimiento implicando dos miembros		4	5	6
7.-OTROS MOVIMIENTOS INVOLUNTARIOS (tragar, respiración irregular, ceño fruncido, parpadeo)				
Ninguno	0			
En el límite	1			
Claramente presente, Amplitud moderada		2	3	4
Gran amplitud,		3	4	5
		4	5	6

**ESCALA DE EVALUACION DE SINTOMAS EXTRAPIRAMIDALES
(CONTINUACION)**

V IMPRESION CLINICA GLOBAL DE LA GRAVEDAD DE LA DISKINESIA

Considerando su experiencia clínica, ¿Qué grado de severidad posee la diskinesia en este momento?

- Ausente
- En el límite
- Muy leve
- Leve
- Moderado
- Moderadamente grave
- Marcada
- grave
- Extremadamente grave

IMPRESION CLINICA GLOBAL DE LA GRAVEDAD DEL PARKINSONISMO

Considerando su experiencia, ¿qué grado de severidad posee el parkinsonismo en este momento?

- Ausente
- En el límite
- Muy leve
- Leve
- Moderado
- Moderadamente grave
- Marcada
- grave
- Extremadamente grave

FIRMA DE EL INVESTIGADOR

FECHA