



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA, DEPTO. DE PSICOLOGÍA
MÉDICA, PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL.

"EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES Y CAMBIOS EN EL ÍNDICE DE
MASA CORPORAL EN UNA MUESTRA DE POBLACION INFANTIL
CON TRATAMIENTO DE HALOPERIDOL Y RISPERIDONA EN EL
HOSPITAL PSIQUIATRICO INFANTIL DR. JUAN N. NAVARRO"

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

"ESPECIALIZACION EN PSIQUIATRIA INFANTIL Y DE LA
ADOLESCENCIA"

PRESENTA:

DRA. MARIBEL VELASCO ROBLES

ASESORES:

TUTOR TEÓRICO
DRA. SILVIA ORTIZ LEÓN

TUTOR METODOLÓGICO
DRA. ROSA ELENA ULLOA



MÉXICO, D.F.
FEBRERO DE 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



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.

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES

Por ser un ejemplo de superación en mi vida

A MIS HERMANOS

Por todo su apoyo incondicional
siempre

A MI PADRINO

Lic. Héctor Cacique Antonio
Por todo el cariño y apoyo de hija que
siempre me ha brindado

A MIS TUTORES Y ASESORES DE TESIS

Dra. Silvia Ortiz León
Dra. Rosa Elena Ulloa
Dra. Inés Nogales Imaca
Por apoyarme con sus conocimientos
en la realización de este proyecto

A LA DRA. GABRIELA SANTOS Y LA DOCTORA CÓRTEZ

Por apoyarme en la recolección de la
muestra de los pacientes

AL PERSONAL DE ENFERMERIA Y DE ARCHIVO CLINICO

Por apoyarme en la realización
de este proyecto

A MIS AMIGOS ENTRAÑABLES

Dr. Genaro Reyna Olivera
Por permitirme participar con él en este
maravilloso proyecto, pero sobre todo
por la amistad invaluable que nos une.

Dra. Liz Sosa Mora
Por brindarme su amistad y apoyo

A TODOS MIS MARAVILLOSOS PACIENTES

INDICE

1.- INTRODUCCIÓN	2
2.- ANTECEDENTES.	4
2.1 Efectos extrapiramidales	8
2.2 Sedación	10
2.3 Efectos metabólicos	11
2.4 Efectos cardiovasculares	13
2.5 Efectos endócrinos	14
2.6 Síndrome neuroléptico maligno	14
3.- PLANTEAMIENTO PROBLEMA	16
4.- JUSTIFICACIÓN	16
5.- HIPÓTESIS	17
6.- OBJETIVOS	17
6.1 Objetivo General	17
6.2 Objetivos Específicos	17
7.- MATERIAL Y MÉTODOS	18
7.1 Diseño	18
7.2 Sujetos	18
7.3 Instrumentos de Evaluación	19
7.4 Procedimiento	20
7.5 Medidas para evaluar los datos obtenidos	21
8.- RESULTADOS	22
9.- DISCUSIÓN	26
10.- CONCLUSIONES	27
11.- BIBLIOGRAFIA	28
12.- ANEXOS	31

SUMMARY

Objective. To determine extrapyramidal effects in an infantile population of Psychiatric Hospital infantile "Dr. Juan N. Navarro", that initiated medication with risperidone or haloperidol; using scales of evaluation for extrapyramidal symptoms (Di Mascio) and for tardive dyskinesia (AIMS), as well as IMC of the patients throughout the study.

Methods. A population of 20 patients selected during 3 months of pursuit, which initiated medication for the first time in their life with antipsychotics, two study groups were formed: patients with risperidone and patients with haloperidol, taking the IMC and application of scales Di Mascio and AIMS, having a pursuit to 2, 4, 8 and 12 weeks of the study.

Results: From the 20 patients selected, most of them 13 patients (65%) left the study during the pursuit weeks and 7 patients (35%) continued until the end, the abandonment causes were due to not taking the medication by the high cost from the medicine, 7 patients (54%) and by misses to the pursuit appointments, 6 patients (46%).

From the 7 patients that conclude the study, 6 of them (86%) were masculine and 1 was feminine (14%), no one present extrapyramidal symptoms during the pursuit weeks, all patients presented IMC variations.

These results were analyzed by statistical measures of central tendency.

Conclusions: The use of antipsychotics in children in the studied sample was apparently safe, The greater number of antipsychotics used in children in our study belonged to the group of the atypical ones with one dose/kg/day within the therapeutic minimum doses.

We conclude that the indication of antipsychotics in our study was the right one since the basal diagnoses more frequent was the autistic upheaval, were many studies revised from the bibliography have demonstrated that the antipsychotics are effective in the improvement of the symptomatology of that upheaval.

After observing the results of the 7 patients that conclude the study at the 12 weeks, we conclude that they did not present extrapyramidal symptoms.

In relation with the presented data of IMC increase in the population studied it was verified that this secondary effect by the antipsychotics use.

The present study had the objective to evaluate the existence of some of the principal secondary effects associated with the use of risperidone and haloperidol.

Due to the characteristics of the institution where the study was realized, it was found strong limitations that caused 65% from the patients to be excluded from the sample; the main reasons were the prolonged appointments of pursuit, the few psychoeducation to the patient and his relatives and high costs of medication.

With respect to the small number of the population studied combined to the high index of desertion of the study, the data are not considered reliable, reason why we suggested to continue with this study pilot, with the purpose of increasing the size of the population and giving pursuit to the patients already caught.

RESUMEN.

Objetivo. Determinar efectos extrapiramidales, en una población infantil del Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro", quienes iniciaron medicación con risperidona o haloperidol; utilizando escalas de evaluación para síntomas extrapiramidales (Di Mascio) y para disquinesia tardía (AIMS), así como índice de masa corporal de los pacientes a lo largo del estudio.

Métodos. Se seleccionó una población de 20 pacientes durante 3 meses de seguimiento, los cuales iniciaron medicación por primera vez en su vida con antipsicóticos, se formaron dos grupos de estudio: pacientes con risperidona y pacientes con haloperidol, se les realizó aplicación de escalas Di Mascio y AIMS, así como determinación de índice de masa corporal, teniendo un seguimiento a las 2, 4, 8 y 12 semanas del estudio.

Resultados. De los 20 pacientes seleccionados, la mayor parte de ellos 13 pacientes (65%), abandonaron el estudio durante las semanas de seguimiento y 7 pacientes (35%) continuaron hasta el final, las causas de abandono fueron debido a no tomar la medicación por el elevado costo del medicamento, 7 pacientes (54%) y por inasistencias a las citas de seguimiento, 6 pacientes (46%).

De los 7 pacientes que concluyeron el estudio, 6 de ellos (86%) fueron masculinos y 1 femenino (14%); ninguno presentó síntomas extrapiramidales durante las semanas de estudio, todos presentaron variación en el IMC.

Estos resultados fueron analizados por medidas estadísticas de tendencia central, así como frecuencias absolutas y relativas.

Conclusiones. El uso de antipsicóticos en niños en la muestra estudiada fue aparentemente seguro, el mayor número de pacientes recibieron un antipsicótico atípico, con una dosis por kilogramo de peso, por día, dentro de las dosis mínimas terapéuticas.

Concluimos que la indicación de los antipsicóticos en nuestro estudio fue la adecuada ya que el diagnóstico basal más frecuente fue el Trastorno autista, donde diversos estudios revisados en la bibliografía han demostrado que los antipsicóticos son eficaces en la mejora de la sintomatología de este trastorno.

Tras observar los resultados de los 7 pacientes que concluyeron el estudio a las 12 semanas, concluimos que no se presentaron síntomas extrapiramidales.

En relación con los datos presentados de aumento de IMC en la población estudiada se comprobó este efecto secundario por el uso de antipsicóticos.

El presente estudio tuvo como finalidad evaluar la presencia de algunos de los principales efectos secundarios asociados al uso de risperidona o haloperidol . Debido a las características de la institución donde fue realizado, se encontraron fuertes limitaciones que hicieron que se tuvieran que excluir el 65% de la muestra, las razones principales fueron las citas prolongadas de seguimiento, la poca psicoeducación hacía el paciente y sus familiares y los altos costos de los medicamentos.

Debido al pequeño número de la población estudiada, la dificultad para captar la muestra, aunado al alto índice de deserción del estudio, los datos no se consideran generalizables, por lo que sugerimos continuar con este estudio piloto, con la finalidad de aumentar el tamaño de la población y dar seguimiento a los pacientes ya captados.

1. INTRODUCCIÓN

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS ANTIPSICÓTICOS EN PAIDOPSIQUIATRIA

En niños y adolescentes los antipsicóticos son usados en la práctica clínica para una variedad de tratamientos de trastornos psicóticos y no psicóticos, algunos de ellos son la esquizofrenia de inicio en la infancia, trastorno autista, síndrome de Guilles de la Tourette y retardo mental asociado con problemas de conducta.

A la fecha son pocos los estudios que evalúan en forma sistemática el uso y la seguridad de los antipsicóticos en la población infantil. Anderson y colaboradores encontraron que el haloperidol es superior a placebo en el trastorno autista, en una muestra de 135 sujetos hospitalizados con un rango de edad de 2 a 8 años. (Anderson y col., 1984, 1989; Campbell y col., 1978; Cohen y col., 1980). Otro agente antipsicótico, la olanzapina ha sido empleado en caso de trastornos generalizados del desarrollo con retardo mental (Horrigan y col., 1997).

Spencer y Campbell, (1994) reportaron que el haloperidol fue superior al placebo para Esquizofrenia cuando fue evaluado durante 10 semanas en niños y adolescentes de edades de 5 a 12 años hospitalizados. El efecto adverso más común fue la sedación y el parkinsonismo.

Shapiro y col. (1989) realizaron un estudio doble ciego, aleatorizado con grupo control en 57 sujetos entre los 8 y 46 años de edad con síndrome de Guilles de la Tourette, utilizando haloperidol (n=20), pimozide (n=18) y placebo (n=19), encontrando que ambos antipsicóticos fueron superiores al placebo.

El haloperidol fue superior al placebo para reducir los síntomas de agresividad severa y explosividad en una muestra de niños hospitalizados con trastorno de conducta, siendo los efectos adversos más comunes la sedación excesiva y el parkinsonismo (Campbell y col. 1984)

En el retraso mental, los estudios de Aman y col. (1989-1991) muestran que el haloperidol y la tioridazina son eficaces en disminuir la frecuencia y severidad de las estereotipias y la hiperactividad.

Los síntomas de impulsividad e hiperactividad extremas asociadas al trastorno por déficit de atención e hiperactividad han sido tratados con antipsicóticos encontrándose un efecto superior a placebo con clorpromazina (Rapoport y col., 1971,) tioridazina (Gittelman-Klein y col., 1976) y haloperidol (Werry, 1975).

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANTIPSICÓTICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Los efectos adversos tempranos más comunes de los antipsicóticos en niños son las distonías agudas, el parkinsonismo y la sedación excesiva. En niños preescolares se ha encontrado que el parkinsonismo es raro cuando se administra el antipsicótico en dosis

terapéuticas (Anderson y col., 1984), y es más común en pacientes escolares y adolescentes (Campbell y col., 1984). Al igual que en los adultos, las distonías agudas son más comunes con el uso de antipsicóticos de alta potencia como el haloperidol.

Los antipsicóticos atípicos se asocian con diferentes efectos secundarios que los típicos, su uso en niños y adolescentes es limitado y existen pocos estudios en niños que los reporten. Armenteros y col. (1997), encontró que la clozapina se asocio con sedación, neutropenia y crisis convulsivas. Un estudio de Kumra (1996) encontró una mayor frecuencia de efectos extrapiramidales con el uso de risperidona.

En niños y adultos el aumento de peso se asocia con la administración de antipsicóticos, especialmente del grupo de los atípicos (Armenteros y col., 1997), se ha reportado casos de hepatotoxicidad asociados al uso de clozapina y risperidona la galactorrea en niños a diferencia de los adultos es rara (Kumra y col., 1997).

El síndrome neuroléptico maligno es el efecto adverso más raro con el uso de antipsicóticos, pero es una urgencia médica y grave. (Kumra y col., 1996).

Dentro de los efectos adversos a largo plazo, la disquinesia tardía es la más frecuente, los reportes indican que del 12 al 33.9% de los niños que reciben antipsicóticos por largo tiempo la desarrollan. (Armenteros y col., 1995)

La clozapina que es un antipsicótico atípico se ha asociado con una menor frecuencia de disquinesias tardías o residuales en comparación con otros antipsicóticos, (Kane 1995), en el caso de la risperidona son pocos los reportes de disquinesia tardía asociados al uso de este medicamento (Buzan y col., 1996).

Los ensayos clínicos para la comercialización de fármacos antipsicóticos no incluye a pacientes menores de 18 años, sin embargo no existe otro tratamiento para los trastornos psicóticos en estos pacientes, por lo que estos fármacos son utilizados empíricamente, sin tener una seguridad y adecuado conocimiento sobre los efectos adversos específicos en la población infantil.

Este estudio piloto pretende identificar y reportar la presencia de algunos de los efectos secundarios más frecuentemente asociados al uso de antipsicóticos y su posible combinación con valproato en una población infantil del Hospital Psiquiátrico “Dr. Juan N. Navarro”.

2. ANTECEDENTES

Los antipsicóticos son medicamentos que reducen los síntomas como alucinaciones o delirios que caracterizan a la psicosis, son también usados en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia desde hace más de 45 años. 17 antipsicóticos son comercializados comúnmente en México, 10 son considerados antipsicóticos “típicos”, (clorpromazina, perfenazina, levomepromazina, pipotiazina, trifluoperazina, flufenazina, haloperidol, flupentixol, zuclopentixol y penfluridol), existiendo un segundo grupo, los antipsicóticos atípicos, (clozapina, sulpiride, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprazidona y aripiprazol), los cuales son igual de efectivos en su capacidad para reducir síntomas psicóticos, pero con un riesgo reducido o ausente de efectos secundarios extrapiramidales en comparación con los típicos. (Findling, R.L., Schulz, S. H. 1998)

La historia de los hallazgos en el campo de los antipsicóticos resulta de una combinación entre investigación científica y serendipia. El primer antecedente importante se ubica en la India, país en el que los curanderos empleaban por tradición milenaria una planta la “Rauwolfia serpentina”, y especialmente uno de sus alcaloides, la reserpina, como tranquilizante para diversas condiciones mórbidas. La descripción de los efectos antipsicóticos de esta sustancia data de 1948, y al principio de los cincuenta su uso en el manejo de desórdenes mentales comienza a difundirse. Sin embargo, sus efectos depresores e hipotensores le hacían una alternativa poco práctica.

Alrededor del año 1950, la investigación y el desarrollo de sustancias antihistamínicas comenzaban a producir importantes dividendos, y era por lo tanto muy activa. Día a día se ensayaban y desarrollaban nuevas moléculas y una de ellas la clorpromacina, mostraba propiedades débiles como antihistamínico y a la vez resultaba ser un sedante potente pero diferente de los hasta entonces disponibles, ya que esta sedación no era profunda, no implicaba “paralización” de las funciones corticales, como la provocada por los barbitúricos o los opiáceos, y era fácilmente reversible. En 1952 Jean Delay y Paul Deniker, farmacólogo el primero y psiquiatra el segundo, decidieron probar la sustancia en enfermos mentales. El resultado como ya se sabe fue impresionante ya que el fármaco mostraba especificidad para revertir los delirios y alucinaciones, efecto que originalmente no esperaban los investigadores, estos resultados y la clorpromacina se habían difundido ampliamente por todo el mundo y miles de enfermos se encontraban ya bajo tratamiento y al mismo tiempo la ocupación de muchos hospitales psiquiátricos disminuía. Fue entonces necesario desarrollar un modelo explicativo de este efecto antipsicótico, considerando que existen compuestos químicos que modifican la enfermedad.

Además de múltiples sustancias análogas a la clorpromacina, conocidas de manera genérica como fenotiacinas, se inició el desarrollo de otros fármacos antipsicóticos, destacando el trabajo de Paul Jansen y su grupo, que en 1958 describieron el efecto antipsicótico de una sustancia desarrollada a partir de moléculas con estructura de difenilpropilaminas modificadas, el haloperidol, con propiedades similares a la clorpromacina pero al menos veinte veces más potente miligramo a miligramo.

Más adelante aparece la clozapina, que por sus características contraviene los modelos hasta entonces desarrollados, la clozapina fue la primera sintetizada en 1959, la ventaja en

este tipo de medicamentos es que tenían efectos en disminuir la sintomatología psicótica y presentar nulos o mínimos efectos extrapiramidales. El alcance y la importancia de las diferencias entre la clozapina y otros antipsicóticos atípicos no fueron apreciados hasta 1988, seguido por la demostración de su eficacia en al menos 30% de los pacientes quienes tuvieron fallas para responder al menos en 3 pruebas de drogas antipsicóticas de diferentes clases.

Actualmente los antipsicóticos atípicos están comenzando a suplantar a los antipsicóticos tradicionales y son frecuentemente administrados a niños y adolescentes pacientes de diversas patologías, pese a que estas drogas no estén aprobadas por la FDA (Food and Drug Administración) para su uso en niños, las guías para el uso de estos agentes han sido desarrolladas empíricamente. (Benassini, F. O. 2002, Bloom, F. E. 1995, Jefferson, A., Markowitz, J. S. 1998)

Por otro lado las intervenciones farmacológicas han llegado a ser modalidades terapéuticas principales para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos de la niñez, por ejemplo se ha triplicado el incremento en el uso de drogas psicotrópicas en niños preescolares de edades de 2 a 4 años, (Zito y col., 2000). Muchos de estos medicamentos no han sido probados en jóvenes para su seguridad a corto o largo plazo. (Jensen y col., 1999). Así como el impacto de la medicación psicotrópica en el desarrollo y coordinación de la pubertad, crecimiento físico y desarrollo cognitivo no es bien conocido. (Greenhill, L.L., Vitiello, B. 2003)

Cuando se colectan datos de seguridad en pediatría, se encuentran cambios metodológicos especiales, no existen estándares para colectar eventos adversos en niños y adolescentes. (Greenhill, L.L., Vitiello, B. 2003)

No ha habido manejos empíricos de estandarización de métodos para colectar datos de seguridad y no existen estándares de oro, esto ha resultado en una heterogeneidad extrema entre las bases de datos de seguridad de fármacos, ejemplificado por amplios rangos de efectos colaterales reportados en pacientes tratados con placebo. Esta heterogeneidad presenta un mayor obstáculo para conducir un meta-análisis, los cuales son necesarios para detectar efectos colaterales que son serios pero infrecuentes porque el tamaño de la muestra en alguna prueba individual no tiene suficiente poder para detectar tales eventos. Esto nuevamente fortalece la necesidad para desarrollar métodos estandarizados y validados en cuanto a seguridad acerca de la medicación psicotrópica en jóvenes. (Greenhill, L.L., Vitiello, B. 2003)

En cuanto al uso de antipsicóticos en pediatría, el estudio de Campbell, M. Y Rapoport, J., en 1999 muestra que estos son comúnmente prescritos por psiquiatras a niños y adolescentes, demostrándose que más del 50% de los medicamentos administrados a pacientes psiquiátricos internados y más de una tercera parte de los medicamentos administrados a pacientes psiquiátricos ambulatorio, son antipsicóticos.

Como en los adultos, la farmacocinética presenta variabilidad intersujeto e intrasujeto. Los niños eliminan los agentes psicoactivos más rápidamente que los adultos y debido a esto pueden requerir dosis ajustadas al peso. Existe poca información en relación entre dosis o

concentración y respuesta clínica de los antipsicóticos en los niños. Para la Clozapina, la respuesta clínica fue asociada con niveles en plasma de 40 a 80ng/mL en un estudio de Rivera y col.,1979, para Haloperidol de 2.3 a 6.3ng/mL en Síndrome de Tourette en un estudio de Singer y col., 1981.

Otros estudios han probado su efectividad en algunos de estos trastornos, así como en síntomas blanco como: agresividad, irritabilidad, hiperactividad, conducta impulsiva, conductas de auto daño, manía, psicosis y asilamiento social, como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 1. Uso de antipsicóticos en niños

AUTOR	FARMACO	TRASTORNO	RESULTADOS	E. ADVERSOS
Campbell, M., 1996	Haloperidol, dosis de 0.25mg/día a 4mg/día	Autismo en niños de 2.3 a 8 años	Reducción de la hiperactividad y problemas de comunicación	Sedación
Cohen, L., 2003	Quetiapina dosis 150mg/día. Risperidona dosis 0.25mg/día	Trastorno obsesivo compulsivo, en un niño de 10 años	Disminución de Tics, conducta agresiva, y de síntomas impulsivos	Sin reportes
Croonenberghs, J., 2005	Risperidona uso por un año a dosis de 1.6mg/día	Trastorno de conducta disruptiva, 73 niños de 5 a 14 años	Disminución importante de la conducta disruptiva	Somnolencia, rinitis, cefalea e incremento transitorio de prolactina
Goffney, G., 2002	Risperidona uso por 8 semanas a dosis de 0.03mg/kg/día	Síndrome de Tourette en 21 sujetos de 7 a 17 años	Disminución de la puntuación en la escala "Yale Global Tic Severity Scale" y de los síntomas compulsivos	Sedación
Kranzler, H., 2005	Clozapina uso por 12 a 24 semanas a dosis de 68mg/día	Esquizofrenia de inicio en la infancia, 37 niños y adolescentes	Disminución de la conducta agresiva	Algunos problemas de neutropenia
Malone, R., 2001	Olanzapina uso por 7 semanas a dosis máxima de 20mg/día	Trastorno autista en 12 niños de 7.8+-2.1 años	Disminución de la hiperactividad, agresividad	Sedación y ganancia de peso

Masi, 6., 2001	Risperidona uso por 16 semanas a dosis de 0.5mg/día	Trastornos generalizados del desarrollo en 24 niños de 3.6 a 6.6 años	Disminución y desaparición de conductas disruptivas e hiperactivas	Sedación e hiporexia
Mozes, T., 2003	Olanzapina uso por 12 semanas a dosis máxima de 20mg/día	Esquizofrenia de inicio en la infancia resistente a tratamiento en 9 niños de 11 a 14 años	Mejoría importante de la psicopatología	Ganancia de peso
Pappadopulos, E., 2003. Schur., B., 2003	Grupo de antipsicóticos atípicos	Tratamiento de la agresividad en 100 pacientes de 10 a 18 años	Mejoría en la agresión en jóvenes	Sedación, ganancia de peso, algunos efectos extrapiramidales
Scahill, L., 2003	Risperidona uso por 8 semanas a dosis de 2.5+-0.85mg/día	Síndrome de Tourette en 34 sujetos de 6 a 62 años	Reducción de la severidad de los tics	Aumento de peso
Snyder, R., 2002	Risperidona uso por 6 semanas a dosis de 0.02mg/kg/día	Trastorno de conducta disruptiva en niños con IQ subnormal, en 110 niños de 5 a 12 años	Reducción de los problemas de conducta, agresión, impulsividad y desafío	Aumento de apetito y dispepsia
Stephens, R., 2004	Olanzapina uso por 8 semanas a dosis de 14,5mg/día	Síndrome de Tourette en 10 sujetos de 7 a 15 años.	Significativa disminución de la agresividad y severidad de los tics	Ganancia de peso
Wheatley, M., 2004	Clozapina uso por 6 meses a dosis de 400mg/día	Trastorno de estrés postraumático y síntomas psicóticos en 6 sujetos adolescentes	Disminución de la sintomatología psicótica (alucinaciones)	Sialorrea, mareo, ganancia de peso

El uso racional de antipsicóticos en niños y adolescentes con psicosis puede ser resumida bajo cuatro apartados: evaluación de base, elegir el fármaco y la dosis, monitoreo de la respuesta clínica; y el manejo de los efectos adversos.

La evaluación basal de los pacientes es esencial para descartar la presencia de problemas médicos previos, para establecer un estatus de base en los sistemas corporales y riesgos para efectos adversos de la medicación y evaluar el adecuado metabolismo renal y hepático, esto puede incluir cuantificación de células sanguíneas blancas, hemoglobina, plaquetas, electrolitos, pruebas de función renal y hepática, índices tiroideos, tamizaje de drogas en la orina y tomografía computarizada de cráneo, los niveles de base de prolactina son importantes, debido a la propensión de los agentes antipsicóticos tradicionales y de la risperidona a elevar la prolactina sérica. El aumento de peso es una problemática de los efectos colaterales de la medicación, un peso base y medidas de peso deben ser adecuadamente documentadas en los efectos adversos, sin embargo la Olanzapina y la Clozapina se han visto asociadas con casos de inicio de diabetes en adultos (Wirshing y col., 1998), por lo que es importante monitorear la glucosa sérica en el ambiente pediátrico hasta que no existan más datos en esta población. (Bryden, K.E., Carrey, N.J. 2001)

El examen físico también deberá incluir una evaluación basal de los síntomas extrapiramidales, ya que altos rangos de anormalidades motoras preexistentes en jóvenes y adultos psicóticos se han demostrado (Kopala y col.,1997). Estas anormalidades de base pueden conferir un gran riesgo para síntomas extrapiramidales agudos y tardíos en algunos pacientes. Hay evidencias que sugieren que la esquizofrenia de inicio en la infancia esta asociada con una gran sensibilidad para efectos colaterales extrapiramidales (Campell y Spencer 1988), Estos hallazgos subrayan la importancia de garantizar una evaluación de base utilizando el uso de escalas apropiadas tales como la Escala de síntomas extrapiramidales, antes del inicio del tratamiento con fármacos antipsicóticos. (Bryden, K.E., Carrey, N. J. 2001)

Aunque estas drogas se encuentran indicadas en los Estados Unidos y en México primeramente como tratamiento para psicosis en los adultos, los antipsicóticos son recetados en jóvenes quienes presentan una amplia variedad de diagnósticos. Los diagnósticos y síntomas blanco para los cuales los antipsicóticos son prescritos por psiquiatras en niños y adolescentes son variados dentro de los cuales podemos citar: esquizofrenia, trastornos del estado de ánimo, depresión con síntomas psicóticos, trastorno bipolar con psicosis y sin psicosis, trastornos de conducta, trastornos disruptivos, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos generalizados del desarrollo, trastorno autista, retardo mental, tics y síndrome de Tourette, trastornos de personalidad y anorexia nervosa. (Findling, R. L., Schulz, S. H. 1998)

Los efectos adversos son comunes con la terapia antipsicótica, una evaluación de los determinantes de los efectos adversos de estos medicamentos puede ser de utilidad para tomar decisiones acerca de los tratamientos.

2.1 EFECTOS COLATERALES EXTRAPIRAMIDALES.

Probablemente la problemática más común que interfiere significativamente con la terapia antipsicótica son los efectos colaterales extrapiramidales, los cuales típicamente ocurren durante las primeras semanas de terapia antipsicótica, incluyen reacciones distónicas, acatisia y parkinsonismo. Durante el curso del tratamiento largo los pacientes pueden desarrollar diskinesia tardía.

La acatisia es el más frecuente de los efectos extrapiramidales siendo presentado hasta en un 50% de los pacientes con régimen de tratamiento con antipsicóticos típicos, sin embargo se ha encontrado con el uso de risperidona y olanzapina.

Se caracteriza por una sensación subjetiva de inquietud que lleva al paciente a caminar, cambiar el peso del cuerpo de un pie al otro al estar de pie, dar golpecitos con los pies o moverlos constantemente y que aparecen en las primeras horas o días de haber iniciado o incrementado la dosis del medicamento.

La sensación es en general de bajo riesgo para la integridad del paciente, sin embargo la acatisia grave ha resultado en actos agresivos y suicidas, debido a la ansiedad e irritabilidad que llega a causar. Es por ello que representa también la principal causa de abandono terapéutico. (Conley, K., Kelly, D., 2004; Ortega, H., Valencia, M., 2001)

La fisiopatología de la acatisia la relaciona con un bloqueo dopaminérgico en la vía mesocortical, presentándose generalmente cuando existe un bloqueo del 60 al 65% de los receptores D2, mencionando el efecto antipsicótico con un bloqueo del 65 a 75%. (Pies, R, 2000.)

Las distonías se presentan de 24 a 96 horas después de la administración de la primera dosis o incremento de los antipsicóticos típicos ocurriendo hasta en un 20% de los pacientes llegando a presentarse incluso con atípicos.

Se caracteriza por el espasmo de músculos de la cabeza, cuello, extremidades o tronco que incluye blefaroespasma, disartria, disfagia laríngea, protusión lingual, tortícolis y trismos que se muestran de aparición brusca, intensa y de corta duración.

La presenta del 7 al 20% de los pacientes que reciben antipsicótico, siendo los principales factores de riesgo el ser joven, de sexo masculino y estar recibiendo antipsicóticos potentes. La tensión emocional es un factor desencadenante que prolonga la duración del espasmo muscular. Aún se desconoce el mecanismo neuroquímico que lo causa. (Conley, K., Kelly, D., 2004; Ortega, H., Valencia, M., 2001).

El Pseudoparkinsonismo, es un efecto común que se caracteriza por simular la enfermedad de Parkinson idiopática. Ocurre en el 10% de los pacientes encontrándose de manera general una o dos semanas después del inicio o incremento del manejo con antipsicóticos. (Conley, K., Nelly, D., 2004)

Los factores de riesgo incluyen la edad mayor, sexo femenino, la administración de dosis altas y la presencia de síntomas depresivos. Los datos observados son:

a) Aquinesia, bradicinesia o disminución de la actividad motora: que incluye dificultad para iniciar el movimiento, lentitud extrema, expresión facial de máscara, micrografía, lenguaje lento y disminución en el balanceo de los brazos.

b) Temblor: conocido como del tipo de contar píldoras, predomina en reposo, disminuye en movimiento y generalmente involucra los dedos y las manos.

c) Rigidez de rueda dentada: que consiste en sacudidas de los miembros cuando el examinador las mueve pasivamente.

d) Anormalidades posturales e inestabilidad al cambiar la posición del cuerpo, y una marcha lenta y vacilante o festinada.

e) Síntomas vegetativos: sialorrea, intolerancia al calor, seborrea. (Conley, K., Kelly, D., 2004; Ortega, H., Valencia, M., 2001)

La fisiopatología se asocia a un bloqueo dopaminérgico D2 en el sistema nigroestriado. El mecanismo propuesto para explicar los pocos efectos extrapiramidales de los antipsicóticos atípicos se asocia a su pobre antagonismo D2. (Camprullos, M., 2000; Apiquián, G. R., Fresán, A., 2000)

La disquinesia tardía es un síndrome caracterizado por movimientos anormales coreiformes o atetoides que ocurren de forma tardía en relación con el inicio del tratamiento antipsicótico. Se desarrolla posterior a por lo menos tres meses del consumo del antipsicótico típico con una incidencia del 5% y una prevalencia de 20%, siendo con los antipsicóticos atípicos una incidencia menor al 2% (Conley, K., Kelly, D., 2004)

La disquinesia tardía es reversible en un 30% a 50% de los casos cuando se suspende el uso del antipsicótico.

Los factores de riesgo incluyen edad mayor, duración prolongada del tratamiento antipsicótico, abuso de sustancias y trastornos del estado de ánimo. Los síntomas presentados involucran comúnmente síndrome masticatorio-orolingual o movimientos orofaríngeos, otros movimientos incluyen parpadeos, gestos, tics; si bien no es común, se puede llegar a observar movimientos del tronco y extremidades al progresar.

Dentro de su fisiopatología se teoriza la hipersensibilidad a dopamina de los receptores D2 del núcleo estriado, así mismo, se incluye la depleción de GABA, por pérdida de células productoras del mismo (Conley, K., Kelly, D., 2004; Ortega, H., Valencia, M., 2001; Pies, R. 2000).

En el curso del tratamiento temprano, los efectos extrapiramidales pueden ser muy problemáticos, las distonías agudas son dolorosas, estresantes y raramente amenazan la vida. Cuando los jóvenes desarrollan parkinsonismo, los pacientes son a menudo descritos como “zombies”, esto frecuentemente ridiculiza a los pacientes con sus pares. La acatisia al igual que las reacciones distónicas agudas pueden ser estresantes y ser totalmente incómodas. Los jóvenes pacientes pueden tener un riesgo particularmente alto para estos efectos extrapiramidales, sin embargo la causa para esta predisposición en los jóvenes aún

no esta claramente delineada. Los efectos extrapiramidales son el resultado del compromiso del receptor D2, como ya se mencionó anteriormente.

Para prevenir los efectos extrapiramidales en el curso de la terapia con fármacos antipsicóticos típicos, se considera necesario un balance entre el bloqueo de los receptores D2 y los receptores muscarínicos. Controversialmente, los antipsicóticos atípicos tienen bajo riesgo de producir efectos extrapiramidales, pero existen reportes donde se mencionan estos efectos (Feeney y col., 1996, Malcom D. Roberts 1999, Lindsey y col.,2003, Charfi y col., 2004).

Cuando los efectos extrapiramidales se desarrollan, las opciones terapéuticas incluyen reducción de dosis, cambiar a un agente antipsicótico con baja potencia de inducir síntomas extrapiramidales esto en caso de estar usando un antipsicótico típico, iniciar fármacos anticolinérgicos por vía oral o intramusculares y en algunos casos severos la discontinuación de la medicación.(Charfi, F., 2004; Feeney, D. J. 1996; Findling, R. L. 1998; Roberts, M. D. 1999)

2.2 SEDACION

Uno de los efectos colaterales no neurológicos más comunes reportados para jóvenes tratados con antipsicóticos típicos y atípicos es la sedación. Estos efectos adversos son frecuentemente mediados en parte por los bloqueadores de los receptores H1, con altos rangos de sedación vistos con drogas de baja potencia, las implicaciones de la sedación son importantes entre los jóvenes porque interfiere con el aprendizaje, con el área escolar, con el desempeño laboral y las interacciones sociales. La tolerancia a los efectos sedantes de los antipsicóticos se desarrolla en muchos pacientes después de 4 a 12 semanas de tratamiento. (Bryden, K. E. 2001; Fildling, R. L. 1998)

2.3 EFECTOS METABOLICOS.

Varias líneas de evidencias indican que la obesidad, diabetes o hiperglucemia y dislipidemia se desarrollan o incrementan, el riesgo de presentarse con el uso de antipsicóticos y particularmente con los antipsicóticos atípicos de la clase de las dibenzodiazepinas, como la Clozapina y la Olanzapina, algunos reportes indican que del 2 al 36% de los individuos que usan estos agentes desarrollan alteraciones metabólicas.(Nasrallah, H. A., Newcomr, J. W. 2004)

Los mecanismos que subrayan tales efectos no están bien definidos pero pueden ser mediados por decremento en los serotoninérgicos 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, lo cual influencia el apetito, la ingesta calórica, la actividad física, el funcionamiento pancreático y la velocidad metabólica. Así mismo el antagonismo de la dopamina (receptores D₂) y noradrenalina a nivel del hipotálamo lateral afecta la saciedad. La Histamina al ser antagonizada (receptores H₁) estimula la ingesta de calorías centralmente lo que aumenta el apetito. Por otro lado, los efectos anticolinérgicos como la sed inducida por sequedad oral, que se ve saciada con

bebidas dulces y constipación también se han asociado al aumento del peso agregándose pobre actividad por sedación. (Bryden, K. E. 2001; Conley, K. 2004; Findling, R.L. 1998)

La obesidad que comienza en la niñez o la adolescencia tiende a permanecer a lo largo de la vida, 75% de los adolescentes con sobrepeso continúan con sobrepeso en la edad adulta. Como en los adultos, la obesidad en los adolescentes no es sólo un factor de riesgo para futura comorbilidad sino que puede también estar complicada por diabetes tipo II, hipertensión, hipertrigliceridemia, hígado graso e hipotensión en adolescentes y adultos jóvenes.

En este grupo de edad, también tiene un impacto deletéreo en la imagen corporal y la autoestima, lo cual se exagera en la enfermedad psiquiátrica, y pueden tener deficiencias en las habilidades de las interacciones sociales. Tal complicación es común entre los pacientes adolescentes con terapia antipsicótica, la medicación induce ganancia de peso lo cual puede hacer especialmente probable la discontinuación de la terapia. (Ratzoni, G., Gothele, D. 2002)

La medicación antipsicótica atípica con risperidona y olanzapina está gradualmente reemplazando a los viejos antipsicóticos, porque producen menos síntomas extrapiramidales y pueden ser más efectivos para mejorar los síntomas negativos de la esquizofrenia. (Gianfrancesco, F., White, R. 2003)

Muchos médicos recomiendan el uso de los antipsicóticos atípicos en la niñez y la adolescencia, sin embargo el de peso es el mayor efecto secundario de estos medicamentos, como se concluye en un estudio de Ratzoni y col.,2002, donde se evaluó la ganancia de peso asociada con el uso de olanzapina, risperidona y haloperidol en una población adolescente, donde se concluye que la ganancia de peso asociada a olanzapina y risperidona esta asociada con extremo aumento de peso en adolescentes, mucho más alto que lo reportado en adultos.(Ratzoni, G., Gothele, D. 2002)

Así mismo en otro estudio de Woods y col.,2002, de Efectos colaterales desarrollados con olanzapina en niños y adolescentes, donde se observa que el riesgo para ganancia de peso fue de 4.3 veces más alto para niños que en adultos y de 3.2 veces más alto para adolescentes que en adultos.(Woods, S.W., Martin, A. 2002)

En un reciente consenso de evaluación de la American Diabetes Association se reconoció la preponderancia de estudios que evidencian que la olanzapina y la clozapina están asociadas con altos niveles de ganancia de peso; y la ziprazidona y el aripiprazol exhiben los más bajos niveles de aumento de peso.

Así mismo también aparecen importantes diferencias con los antipsicóticos atípicos con respecto al riesgo relativo de incrementar los niveles de lípidos y triglicéridos, hiperglicemia e inicio de diabetes tipo II, el riesgo elevado para cada una de estas condiciones es más vinculado con el uso de clozapina y olanzapina, en seguimientos estrechos de los efectos diferenciales de aumento de peso con los antipsicóticos atípicos.

De acuerdo al reciente reporte analizado por la FDA y MedWatch Drug Surveillance System por Koller y col., entre 1990 y Marzo 2001, había habido 384 casos reportados de pacientes normoglicémicos quienes reportaron hiperglicemia después de comenzar la terapia con clozapina y 289 casos reportados con olanzapina (de 1994 a Febrero del 2002), en contraste solo 138 casos de hiperglicemia han sido reportados con el inicio de risperidona (de 1993 a Febrero del 2002), la regulación de las anomalías de la glucosa están estrechamente relacionadas con los antipsicóticos, por lo que tales anomalías usualmente se resuelven con la discontinuación de los medicamentos y reaparecen con la restauración de la medicación. (Courvoisier, H. E. 2004; Nasrallah, H. 2004)

El mecanismo de la alteración de la glucosa asociada a los antipsicóticos ha sido discutido en la literatura, se explica que el centro de la regulación de la glucosa sanguínea es controlada por el hipotálamo y los antagonistas dopaminérgicos hipotalámicos (D2) por algunos antipsicóticos influyen para la desregulación del control de la glucosa sanguínea. Otros receptores también se han postulado estar asociados con la diabetes inducida por los antipsicóticos, incluye los 5HT1A y 5HT2C y H1.

Una investigación clínica por Newcomer y col., provee evidencia de un posible efecto directo de los antipsicóticos atípicos en la regulación de la glucosa, estudiando pacientes esquizofrénicos no diabéticos y otros factores relevantes, aumentaron rápida y significativamente los valores de glucosa en plasma en pacientes que estaban recibiendo clozapina y olanzapina, en comparación con los controles sanos y otros pacientes con antipsicóticos típicos. (Gianfrancesco, F. 2003; Nasrallah, H. A. 2004)

Mayer y col., encontraron que después de un año de terapia con ambas olanzapina y risperidona, se incrementaba significativamente la glucosa en sangre y los niveles de triglicéridos fueron vistos con olanzapina en comparación con risperidona, patrones similares de perfiles de lípidos sericos de base se han reportado con clozapina y olanzapina, algunos estudios han demostrado que la quetiapina, y la risperidona parecen tener un bajo grado de provocar riesgo de hiperglicemia y dislipidemia que se ha visto con clozapina y olanzapina, aunque estos datos aún no son concluyentes.

Durante la terapia antipsicótica atípica inicios de diabetes han sido asociados con pocos pero serios riesgos de descompensación aguda metabólica, entre pacientes con inicios de diabetes, con o sin antipsicóticos atípicos, relatan aumento de peso, cetoacidosis diabética, así como la presentación de sintomatología de diabetes mellitus o pancreatitis ha ocurrido, usualmente en los primeros 3 a 6 meses del tratamiento psicótico atípico.

En un número de casos donde los antipsicóticos atípicos se han usado, la cetoacidosis diabética y la pancreatitis han sido fatales, en un estudio de un total de 45 pacientes con diabetes o cetoacidosis diabética fueron descritas de los cuales 19 pacientes presentaron potencialmente cetoacidosis diabética; 39 habían sido tratados con clozapina y olanzapina. En otro reporte Koller y col., identificaron 72 casos de pancreatitis con monoterapia con clozapina, 62 con monoterapia con olanzapina, en contraste con 31 con risperidona; 22 de los pacientes que murieron, 9 estaban recibiendo olanzapina, en contraste hay pocas evidencias de alteraciones metabólicas agudas de la regulación de la glucosa tales como la

cetoacidosis diabética, pancreatitis o riesgos mortales con otros antipsicóticos atípicos tales como la ziprazidona y el aripiprazol.(Nasrallah, H. A., Newcomr, J. W. 2004)

En la población infanto-juvenil existen pocos estudios al respecto, como el de Woods y col.,2002 de efectos adversos de la olanzapina en población de niños y adolescentes, donde concluye que el riesgo de presentar diabetes mellitus en niños y adolescentes es menos frecuente que en adultos. Y el caso reportado por Liebert en 2004 de un niño de 7 años tratado con olanzapina quien desarrollo diabetes mellitus y cetoacidosis diabética. (Woods, S. W., Martçin, A. 2002)

2.4 EFECTOS CARDIOVASCULARES.

La hipotensión ortostática puede causar vértigo y taquicardia refleja, lo cual es bastante común con antipsicóticos de baja potencia, tales como la clorpromazina, sin embargo también se han observado con otros antipsicóticos tales como la risperidona, la olanzapina y la clozapina.

Los bloqueadores alfa adrenérgicos parecen ser los responsables de la hipotensión ortostática. Un infrecuente pero potencialmente letal efecto cardiovascular, particularmente en dosis altas es el disturbio de la conducción intracardiaca. Estos cambios electrocardiográficos pueden ser mediados a través de bloqueo de los canales iónicos, los cambios electrocardiográficos tales como prolongación del intervalo QTc pueden ser vistos con el uso de tioridazina, sertindol y ziprazidona.

En cuanto a la clozapina, se le ha asociado con taquicardia, miocarditis, pericarditis, hipotensión y cardiomiopatía, esto en estudios con adultos.(Bryden, K. E. 2001; Findling, R.L. 1998)

La tioridazina es el antipsicótico que se relaciona con mayor riesgo para provocar muerte súbita por su capacidad para bloquear los canales de potasio. El primer reporte de muerte súbita por arritmia debido al uso de tioridazina fue publicado en 1963. Con los antipsicóticos atípicos no se han estudiado con mucho detalle en cuanto a efectos cardiovasculares en comparación con los antipsicóticos típicos, pero con excepción de sertindole y ziprasidona, no han sido consistentemente provistos para ser asociados con prolongación del intervalo QT o muerte súbita cardiaca con dosis terapéuticas.(Apiquián, G. R. 2001; Labellarte, M. 2003; Witchel, H.J. 2003)

En un estudio de Blair y col.,2005, se evaluó el perfil de seguridad electrocardiográfico de bajas dosis de ziprazidona <-40mg/día, entre pacientes pediátricos ambulatorios de edades de 13.2+-3.0 años tratados por más de 6 meses, donde los resultados muestran que hubo cambios estadísticamente significativos en los valores de rangos cardiacos basales a los pico, en los intervalos PR y QTc, pero no en el ancho del complejo QRS, estos hallazgos ocurren a dosis bajas en un estándar de tratamiento corriente y sugiere que el monitoreo electrocardiográfico es adecuado cuando se prescribe ziprazidona a niños particularmente a altas dosis o cuando se combina con otro agente que prolongue el intervalo QTc.

En general, los efectos cardiacos son menos marcados en niños y adolescentes que en los adultos. (Blair, J., Scahill, L. 2005).

2.5 EFECTOS EN EL SISTEMA ENDOCRINO.

Las anomalías endocrinas son también comúnmente encontradas como efectos colaterales, los niveles de prolactina son elevados con el uso de los agentes tradicionales y también con risperidona, debido al bloqueo de los receptores D2, esto está asociado con disturbios menstruales, galactorrea, ginecomastia y disfunción sexual, aunque esto no ha sido estudiado sistemáticamente en jóvenes.

En un estudio con olanzapina en adolescentes (Woods y col.,2002), mostró que el incremento de prolactina fue 4.8 veces más elevado en adolescentes que en adultos y en niños en comparación con adultos no se reportan anomalías.

Saito y col.,2004 en “un estudio prospectivo de Hiperprolactinemia en niños y adolescentes con antipsicóticos atípicos”, en una muestra de 40 sujetos con una media de edad de 13.4 años, quienes fueron tratados con risperidona, olanzapina y quetiapina, concluyó que la risperidona incrementa significativamente los niveles de prolactina en niños y adolescentes.(Briden, K. E. 2001; Saito, E. 2004; Woods, S. W. 2002)

2.6 SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO.

La clásica triada del Síndrome neuroléptico maligno consiste en inestabilidad autonómica, hipertermia y rigidez, esto está asociado con destrucción muscular, mioglobinuria y subsecuente necrosis tubular aguda, en sospecha de Síndrome neuroléptico maligno debe suspenderse inmediatamente el antipsicótico y se debe proveer atención adecuada.

La etiología del Síndrome neuroléptico maligno es incierta, y rara, pero cuando se presenta es potencialmente el efecto colateral más grave de los antipsicóticos. Un estudio de Silva y col., 1999, identificó 77 casos de síndrome neuroléptico maligno en pacientes con rangos de 9 meses a 18 años de edad, de los cuales 9% de los pacientes murieron y 20% sufrieron de serias secuelas, tales como rigidez residual, parálisis del plexo braquial, atelectasias, elevación de los niveles de prolactina y el desarrollo de otros movimientos anormales.(Briden, K. E. 2001; Silva, R. R. 1999)

2.7 OTROS EFECTOS ADVERSOS.

Efectos oculares han sido asociados con el uso de neurolépticos y son especialmente implicados en el uso a largo plazo de clorpromazina y tioridazina a altas dosis (>800mg/día), particularmente pigmentación reticular y retiniana. La pigmentación lenticular generalmente no se trata y es reversible al suspender la medicación. La retinitis pigmentaria, sin embargo necesita evaluación oftalmológica en pacientes quienes presentan disminución de la agudeza visual.

Síntomas gastrointestinales son reportados por pacientes que toman antipsicóticos y estos son náuseas y constipación, poco común pero algunos pacientes presentan “síndrome oral” caracterizado por boca seca, inflamación de mucosas, estomatitis, labios partidos y ocasionalmente vesículas orales.

Las alteraciones dermatológicas más frecuentes descritas con el uso de neurolépticos incluyen fotosensibilidad y reacciones atópicas, las cuales se desarrollan entre las 2 a 10 semanas siguientes al inicio del tratamiento neuroléptico y se pueden manejar cambiando el neuroléptico por uno de una diferente clase química, y medidas de protección como evitar exposiciones a los rayos ultravioletas.

Dentro de otros efectos adversos que se presentan con el uso de antipsicóticos se encuentran que pueden disminuir el umbral convulsivo, la clozapina es la única asociada con un alto riesgo de producir crisis convulsivas. (Bryden, K. E. 2001; Findling, R. L. 1998).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La presencia de efectos adversos en el uso de medicamentos antipsicóticos es una realidad; la presencia de alteraciones tales como efectos extrapiramidales, alteraciones metabólicas, endócrinas, neurovegetativas, cardíacas, conlleva a riesgos en la salud y disminuyen el nivel de vida y la adherencia terapéutica de los pacientes.

Es frecuente la utilización de antipsicóticos en niños para el tratamiento de diversas patologías sin que existan suficientes estudios respecto a la incidencia de efectos secundarios en esta población. En el Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N Navarro” el uso de haloperidol o risperidona es frecuente, por lo que se considera de importancia la evaluación de los efectos secundarios.

4. JUSTIFICACIÓN.

En niños y adolescentes los medicamentos antipsicóticos son usados en la práctica clínica para tratar trastornos psicóticos y una variedad de condiciones no psicóticas, las cuales incluyen Autismo, Síndrome de Gilles de la Tourette y Retardo mental asociado con alteraciones conductuales entre otros trastornos psiquiátricos. (Campbell, M., Rapoport J.L, 1999).

Hasta la actualidad hay pocos estudios relacionados con la seguridad y tolerancia de los antipsicóticos en población infantil, se infiere que los efectos secundarios pueden ser similares a los encontrados en adultos.

En el Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N Navarro” no existen estadísticas que reporten el uso de cada uno de los tratamientos, sin embargo, se ha observado que el uso de antipsicóticos es principalmente de haloperidol y risperidona.

Debido a dichas observaciones se eligieron para este estudio los medicamentos mencionados, con la finalidad de identificar la presencia de algunos de los principales efectos adversos reportados en la literatura asociados al uso de haloperidol y la risperidona en la población infantil.

Consideramos de gran importancia la realización de este estudio piloto, a fin de crear un marco de referencia que apoye su uso en la población infantil.

5. HIPÓTESIS.

Ho: A los infantes a quienes se les administra haloperidol o risperidona, presentarán síntomas extrapiramidales e incrementarán su índice de masa corporal como efectos secundarios del antipsicótico.

Ha: A los infantes a quienes se les administra haloperidol o risperidona, no presentarán síntomas extrapiramidales ni incrementarán su índice de masa corporal como efectos secundarios del antipsicótico.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL.

Evaluar con instrumentos estandarizados, mediciones clínicas y de laboratorio la presencia de síntomas extrapiramidales y el incremento del índice de masa corporal en niños que son tratados con haloperidol o risperidona, en una muestra del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N Navarro”.

6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.

6.2.1. Evaluar la presencia de síntomas extrapiramidales en niños tratados con haloperidol o risperidona a las 12 semanas de uso.

6.2.2. Identificar incremento de índice de masa corporal en niños tratados con haloperidol o risperidona a las 12 semanas de uso.

7. MATERIAL Y METODOS.

7.1 DISEÑO

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y longitudinal.

7.2 SUJETOS

Se incluyeron a los niños de la consulta externa y áreas de hospitalización del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N Navarro” que fueron enviados por su médico tratante por haber iniciado el tratamiento farmacológico con haloperidol o risperidona, en el periodo comprendido de octubre a diciembre de 2005.

Finalmente para su estudio se dividieron a los sujetos en dos grupos, los cuales fueron:

- 1.- Sujetos con risperidona
- 2.- Sujetos con haloperidol

LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN FUERON:

- a) Pacientes en edades de 5 a 12 años.
- b) Que hayan iniciado por primera vez tratamiento con haloperidol, risperidona, haloperidol con valproato o risperidona con valproato .
- c) Que sean atendidos en las unidades de hospitalización y/o en la consulta externa durante un periodo mínimo de 3 meses.
- d) Cualquier sexo.
- e) Con cualquier diagnóstico.
- c) Que el paciente y su representante legal hayan firmado la carta de consentimiento informado dando su autorización para ingresar al estudio.

LOS CRITERIOS DE EXCLUSIÓN FUERON:

- a) Pacientes con enfermedad médica agregada que dificulte o impida la ingesta de medicamentos (delirium, trastorno de la alimentación).
- b) No asistir a alguna de las citas de seguimiento y de laboratorio.
- c) Suspender la ingesta de medicamentos por cualquier motivo.

LOS CRITERIOS DE ELIMINACIÓN FUERON:

- a) Pacientes que no deseen participar en el estudio.

7.3 INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN.

Ficha de identificación y registro de constantes vitales, incluyendo peso y talla.

Con báscula y metro se realizó la determinación de peso y talla. Con estos resultados se procedió a calcular el índice de masa corporal.

Pruebas de laboratorio como son química sanguínea y lípidos en sangre a través de reactivos.

Escala de Di Mascio de síntomas extrapiramidales:

Evalúa de forma sencilla tanto el síndrome parkinsonico como la presencia distonía y acatisia.

Los síntomas de severidad están definidos operacionalmente y van de 0 a 3, con apartado A (EEP) con valores de 4 para máxima intensidad.

Coefficiente de correlación interclase de 0.5 –0.79.

La confiabilidad interevaluador en la versión Mexicana, se evaluó con 8 diferentes evaluadores con cinco pacientes psiquiátricos del hospital Fray Bernardino Álvarez donde se encontró que en general, las 6 variables que incluye esta escala tuvieron un alto grado de acuerdo.

Se concluyó que la escala de Di Mascio es recomendable para aquellos casos en los que interesa una evaluación global de todos los síntomas extrapiramidales agudos, por su brevedad, fácil aplicación y adecuada confiabilidad interevaluador. (Apiquián y Fresán, 2000)

Escala de Movimientos Anormales Involuntarios. (AIMS)

Instrumento útil para evaluar la presencia y severidad de los síntomas que aparecen en la disquinesia tardía.

Se compone por distintos apartados. En los primeros tres apartados se evalúa la severidad de los movimientos, el grado de incapacidad y la percepción del paciente de estos movimientos anormales.

Por último se evalúa el estado dental, ya que los pacientes con disquinesia tardía suelen presentar problemas dentales, debido a la presencia de movimientos anormales y tiene la descripción de cada uno de los criterios de severidad de los diferentes apartados de la escala, que se califican con puntuaciones que abarcan desde el 0 (ausencia de movimiento), al 4 (mayor grado de severidad).

Se considera que un puntaje de 2 en dos diferentes áreas del cuerpo o un puntaje de 3 o más en una sola área corporal indica la presencia de disquinesia tardía.

El grado de severidad y la incapacidad se evalúan en los restantes apartados de la escala.

Tiene una confiabilidad test-retest en promedio de 0.57 para la calificación total y para cada ítem un rango de correlación entre 0.4 y 0.8.

La confiabilidad interevaluador reportada por distintos autores es de 0.90 en promedio. (Apiquián y Fresán, 2000)

7.4 PROCEDIMIENTO

Posterior a la firma del consentimiento informado se obtuvo la ficha de identificación y las mediciones basales correspondientes, se realizaron evaluaciones en la semana 0, 2, 4, 8 y 12 evaluándose en cada ocasión los signos vitales (peso, talla, signos vitales) y la presencia de efectos extrapiramidales.

ACCION	BASAL	2 SEM	4 SEM	8 SEM	12 SEM
AIMS		X	X	X	X
DI MASCIO	X	X	X	X	X
CONS. VIT	X	X	X	X	X

AIMS: Escala de movimientos anormales involuntarios.

DI MASCIO: Escala de síntomas extrapiramidales.

CONS. VIT: Constantes vitales.

Al término de los 3 meses con relación al último paciente en ingresar al estudio se concentraron los datos y se realizó el análisis estadístico de acuerdo a los datos obtenidos.

7.5 MEDIDAS PARA EVALUAR LOS DATOS OBTENIDOS

Se realizó un análisis frecuencias y de tendencia central con los datos obtenidos

Los diagnósticos médicos basales y el número de diagnósticos basales según la clasificación internacional de enfermedades 10, se describen en porcentajes.

Los tipos de antipsicóticos basales, hasta la semana 12 se describen en porcentajes.

El tipo de antipsicóticos basales hasta la semana 12 se describen en porcentajes.

El número de medicamentos basales, el peso basal de los pacientes se describen con medidas de tendencia central.

La media del índice de masa corporal se evaluó con un promedio simple.

8. RESULTADOS

Iniciaron el estudio 20 pacientes entre 6 y 12 años de edad , 17 (55%) tomaban risperidona, (85%) y 3 (15%) haloperidol.

El 65% de los pacientes fueron excluidos del estudio (n=13), 6 (46%) por inasistencia a las citas de seguimiento y 7 (54%) por suspender el antipsicótico debido al elevado costo del medicamento

De los 7 pacientes (35%) que lo concluyeron 6 tomaban risperidona (86%) y 1 haloperidol (14%).

Datos sociodemográficos de los pacientes que concluyeron el estudio.

Se evaluaron 7 pacientes, de los cuales 6 pertenecían al sexo masculino y 1 al sexo femenino.

En cuanto al grupo de edad, encontramos que el mayor porcentaje correspondió al grupo de edad de 8 a 11 años, con 5 pacientes (71%) y el grupo de 5 a 7 años presentó un menor porcentaje, 2 pacientes (29%). Reportando una edad mínima de 6 años y una máxima de 11 años. TABLA 1

Tabla 1. Medidas de resumen estadístico de las variables sexo y edad de los pacientes.

VARIABLES	GRUPO	NUM DE CASOS	PORCENTAJE
SEXO	Masculino	6	86%
	Femenino	1	14%
EDAD	5 a 7 años	2	29%
	8 a 11 años	5	71%

Diagnósticos reportados en la muestra.

En cuanto al primer diagnóstico reportado en los 7 pacientes que concluyeron el estudio conforme la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE 10, encontramos que el mayor número de pacientes contaban con un diagnóstico de Autismo típico, 3 casos (43%), seguido del diagnóstico de retraso mental leve con alteraciones conductuales, 2 casos (29%) y finalmente los diagnósticos de Autismo atípico y otros trastornos psicóticos, con 1 caso cada uno (28%). TABLA 2

Tabla 2. Primer diagnóstico y frecuencia reportada en la muestra según CIE 10

VARIABLES	CATEGORIA DX	NUM. DE CASOS	PORCENTAJE
Primer Diagnóstico CIE 10	Autismo	3	43%
	Retraso mental leve con alteraciones conductuales	2	29%
	Otros trastornos psicóticos	1	14%
	Autismo atípico	1	14%
	TOTAL	7	100%

Dentro del segundo diagnóstico reportado, conforme la clasificación internacional de enfermedades CIE 10, encontramos que el mayor número de pacientes no contaba con un segundo diagnóstico 6 casos (86%) y solo 1 caso reportó un segundo diagnóstico el cual fue epilepsia, (14%). Tabla 3

Tabla 3. Segundo diagnóstico y frecuencia reportada en la muestra según CIE 10

VARIABLES	CATEGORIA DX	NUM. DE CASOS	PORCENTAJE
Segundo Diagnóstico CIE 10	Sin diagnóstico	6	86%
	Epilepsia	1	14%
	TOTAL	7	100%

Tipo de antipsicótico utilizado y dosis a la semana 12.

En cuanto al tipo de antipsicótico en la semana 12, encontramos que el mayor número de pacientes tenía prescrito risperidona, con 6 casos (86%), a una dosis promedio de 0.03mg/kg/día y 1 caso (14%), tenía haloperidol a una dosis de 0.14mg/kg/día. TABLA 4

Tabla 4. Tipo de antipsicótico y dosis semana 12.

Antipsicótico	Número de casos	Dosis Semana 12
Risperidona	6	0.03 mg/kg/día
Haloperidol	1	0.14 mg/kg/día

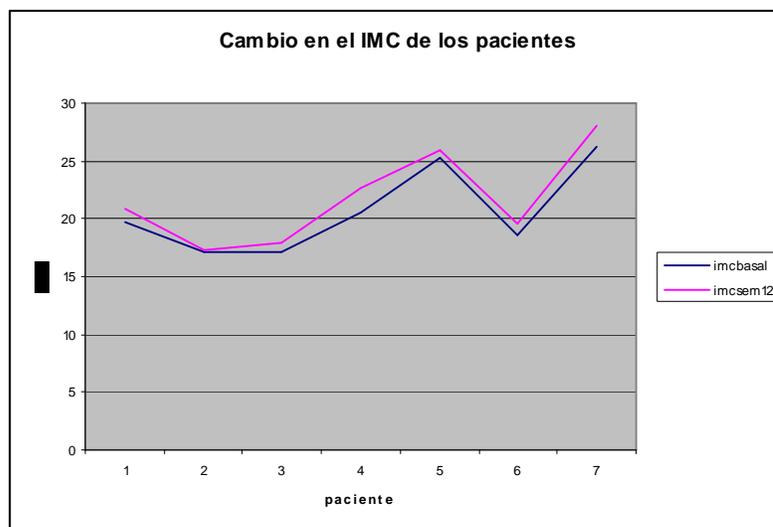
Peso de los pacientes, a lo largo del estudio, desde basal hasta la semana 12.

En cuanto al peso de los 7 pacientes que concluyeron el estudio, se observó que el peso basal obtuvo una media de 41.24 y el peso a la semana 12, reportó una media de 43.57.

Índice de masa corporal (IMC), a lo largo del estudio, desde basal hasta la semana 12.

Referente al IMC de los 7 pacientes que concluyeron el estudio, se observó que el IMC basal obtuvo una media de 20.65 y el IMC a la semana 12, reportó una media de 23.19. En la gráfica 1, se observa el cambio en el IMC de cada uno de los 7 pacientes. Gráfica 1

Gráfica 1. Cambio en el IMC de los pacientes basal y a la semana 12



Resultados de las escalas de evaluación Di Mascio de síntomas extrapiramidales y de Movimientos anormales involuntarios. Basales y a la semana 12.

No se reportaron síntomas extrapiramidales al inicio ni durante todo el estudio en los 7 pacientes que concluyeron. TABLA 5

Tabla 5. Resultado en las escalas Di Masio y AIMS a lo largo del estudio.

MOMENTO EN EL ESTUDIO	NÚMERO DE PACIENTES DISPONIBLES EN ESE MOMENTO	RESULTADO ESCALA DI MASCIO.
Evaluación basal	7	Negativo
Semana 2	7	Negativo
Semana 4	7	Negativo
Semana 8	7	Negativo
Semana 12	7	Negativo

MOMENTO EN EL ESTUDIO	NÚMERO DE PACIENTES DISPONIBLES EN ESE MOMENTO	RESULTADO ESCALA AIMS
Semana 2	7	Negativo
Semana 4	7	Negativo
Semana 8	7	Negativo
Semana 12	7	Negativo

9. DISCUSIÓN.

Nuestro estudio, a pesar de ser un estudio piloto, mostró algunos datos de importancia como que los neurolépticos en la población estudiada se usan a edades tempranas, con un promedio de edad para nuestros pacientes de 9.4 años.

Dentro del tipo de antipsicóticos usados, primordialmente se usaron antipsicóticos atípicos, específicamente la risperidona y en un menor porcentaje, los neurolépticos típicos, específicamente haloperidol. Las dosis basales promedio usadas para risperidona fue de 0.02mg/kg/día y para el haloperidol de 0.04mg/kg/día. Lo que hace que todos nuestros pacientes se encontraban con dosis basales dentro de las dosis mínimas terapéuticas, (Campbell y Masi). Las dosis y el tipo de antipsicótico de los 6 de 7 pacientes que llegaron a la semana 12 fue de risperidona 0.03mg/kg/día, mientras que el paciente restante tenía haloperidol a una dosis de 0.14mg/kg/día.

Inferimos que debido a estas dosis, ninguno de nuestros pacientes puntó para las escalas aplicadas, escala de Di Mascio para síntomas extrapiramidales y escala de AIMS para distonía tardía en la semana 12, lo que nos indica que en la muestra estudiada se usaron dosis adecuadas para el manejo de antipsicóticos en niños.

En cuanto a los diagnósticos basales, encontramos que el diagnóstico más común correspondió al trastorno autista, lo que coincide con lo revisado en la literatura del uso de antipsicóticos en niños, Campbell y col, 1996; Malone y col, 2001; y Masi y col, 2001, seguido del diagnóstico de retraso mental con alteraciones de la conducta, Croonenberghs y col, 2005.

Nuestro estudio mostró que los 7 pacientes presentaron una variación de peso a lo largo del estudio, así como en el índice de masa corporal; inferimos que esto fue debido a la toma de la medicación antipsicótica, comprobándose este efecto colateral de la medicación en nuestra muestra.

La mayor limitación de este estudio fue el pequeño tamaño de la población estudiada y en particular, las causas de deserción del estudio debido a las propias expectativas de los padres de los pacientes de obtener otro tipo de beneficios del estudio (Ejem: que se les diera el medicamento gratis).

Esto hace importante fomentar la psicoeducación, con el fin de incrementar la adherencia a los tratamientos, para el beneficio de los pacientes.

10. CONCLUSIONES

El uso de antipsicóticos en niños en la muestra estudiada fue aparentemente seguro, el mayor número de pacientes recibieron un antipsicótico atípico, con una dosis por kilogramo de peso, por día, dentro de las dosis mínimas terapéuticas.

Concluimos que la indicación de los antipsicóticos en nuestro estudio fue la adecuada ya que el diagnóstico basal más frecuente fue el Trastorno autista, donde diversos estudios revisados en la bibliografía han demostrado que los antipsicóticos son eficaces en la mejora de la sintomatología de este trastorno.

Tras observar los resultados de los 7 pacientes que concluyeron el estudio a las 12 semanas, concluimos que no se presentaron síntomas extrapiramidales.

En relación con los datos presentados de aumento en el peso e IMC en la población estudiada se comprobó este efecto secundario por el uso de antipsicóticos.

El presente estudio tuvo como finalidad evaluar la presencia de algunos de los principales efectos secundarios asociados al uso de risperidona y haloperidol. Debido a las características de la institución donde fue realizado, se encontraron fuertes limitaciones que hicieron que se tuvieran que excluir el 65% de la muestra, las razones principales fueron las citas prolongadas de seguimiento, la poca psicoeducación hacía el paciente y sus familiares y los altos costos de los medicamentos.

Debido al pequeño número de la población estudiada, la dificultad para captar la muestra, aunado al alto índice de deserción del estudio, los datos no se consideran generalizables, por lo que sugerimos continuar con este estudio piloto, con la finalidad de aumentar el tamaño de la población y dar seguimiento a los pacientes ya captados.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1) Apiquián, G. R., (2001): Eventos adversos y la selección del antipsicótico. Intersistemas, México.
- 2) Apiquián, G. R., Fresán, A., (2000): Evaluación de psicopatología en español. (pp.89-96) (113-125), JGH Editores, México.
- 3) Benassini, F. O., (2002): Antipsicóticos, pasado, presente y futuro, (pp.137-138), APA.
- 4) Blair, J., Scahill, L., & State, M., (2005): Electrocardiographic changes in children and adolescents treated with Ziprasidone: A prospective study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 44:1, 73-79.
- 5) Bloom, F. E., Kupfer, D. J., (1995): *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. (pp.1277-1284), New York, Raven Press, Ltd.
- 6) Bryden, K. E., Carrey, N. J., & Kutcher, S. P., (2001): Update and Recommendations for the use of antipsychotics in early-onset psychoses, *J. Child Adolesc. Psychopharmacology*, 11:2, 113-129.
- 7) Campell, M., Schopler, E., & Cueva, J. E., (1996): Treatment of Autistic Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 35:2, 134-141.
- 8) Campbell, M., Rapoport, J. L., & Simpson, G. M., (1999): Antipsychotics in children and adolescents. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 38:5, 537-543.
- 9) Camprullos, M., (2000): Percepción y realidad de la eficacia de los antipsicóticos atípicos. Ponencia, México.
- 10) Charfi, F., Cohen, D., & Houeto, J., (2004): Tardive Dystonia Induced by atypical neuroleptics a case report whit olanzapina. *J. Child Adolesc. Psychopharmacology*, 14:1, 149-152.
- 11) Cohen, L. S., (2003) Letter to the editor Quetiapine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J. Am Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 42:6, 623.
- 12) Conley, K., Kelly, D., (2004): *Farmacología de la esquizofrenia*. Intersistemas México.
- 13) Courvoisie, H. E., Cooke, D. W., & Riddle, M. A., (2004): Olanzapine-induced diabetes in a seven-year-old boy. *J. Child Adolesc. Psychopharmacology*, 14:4, 612-615.
- 14) Croonenberghs, J., Fegert, J. M., & Findling, R. L., (2005): Risperidone in children with disruptive behavior disorders and subaverage intelligence. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 44:1.
- 15) Feeney, D. J., Klykylo, W., (1996): Letters to the editor Risperidone and Tardive Dyskinesia. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 35:11, 1421-1422.
- 16) Findling, R. L., Schulz, S. H., & Reed, M. D., (1998): Child and Adolescent Psychopharmacology, the antipsychotics a pediatric perspective. *Pediatrics Clinics of North America*, 45, 1205-1234.
- 17) Gaffney, G.R., Perry, P. J., & Lund, B. C., (2002): Risperidone versus Clonidine in the treatment of children and adolescents with Tourette's Syndrome. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 41:3.
- 18) Gianfrancesco, F., White, R., & Wang, R., (2003): Antipsychotic-induced type 2 diabetes: Evidence from a large health plan database. *J. Clinical Psychopharmacology*, 23:4, 328-334.

- 19) Greenhill, L. L., Vitiello, B., & Riddle, M. A., (2003): Review of Safety Assessment Methods Used in Pediatric Psychopharmacology. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 42:6, 627-633.
- 20) Greenhill, L. L., Vitiello, B., & Fisher, P., (2004): Comparison of Increasingly Detailed Elicitation Methods for the Assessment of Adverse Events in Pediatric Psychopharmacology. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 43:12, 1488-1496.
- 21) Jefferson, A., Markowitz, J. S., & Brewerton, T. D., (1998): Letters to the editor Atypical Antipsychotics. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 37:12, 1243.
- 22) Kranzler, H., Roofeh, D., & Gerbino, G., (2005): Clozapine: its impact on Aggressive Behavior Among children and adolescents with schizophrenia. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 44:1, 55-63.
- 23) Labellarte, M., Crosson, J. E., & Riddle, M. A., (2003): The relevance of prolonged QTc Measurement to pediatric Psychopharmacology, *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 42:6, 642-649.
- 24) Lindsey, R. A., Kaplan, D., & Koliatsos, V., (2003): Letters to the editor Aripiprazole and Extrapiramidal Symptoms. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 42:11, 1269-1269.
- 25) Malone, R. P., Cater, J., & Sheik, R. M., (2001): Olanzapine versus haloperidol in children with autistic disorder: An open pilot study, *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 40:8, 887-893.
- 26) Malone, R. P., Maislin, G., & Choudhury, M. S., (2002): Risperidone treatment in children and adolescents with Autism: short- and long-term safety and Effectiveness. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 41:2, 140-146.
- 27) Masi, G., Cosenza, A., & Mucci M., (2001): Open Trial of Risperidone in 24 young children with Pervasive Developmental Disorders. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 40:10.
- 28) Mozes, T., Greenberg, Y., & Spivak, B., (2003): Olanzapine treatment in chronic Drug-resistant childhood-onset schizophrenia: an open-label study. *J. Child Adolesc. Psychopharmacology*, 13:3, 311-317.
- 29) Nasrallah, H. A., Newcomer, J. W., (2004): Atypical antipsychotics and metabolic dysregulation. *J. Clinical Psychopharmacology*, 24:1, S7-S13.
- 30) Ortega, H., Valencia, M., (2001): "Esquizofrenia, estado actual y perspectivas" INP México.
- 31) Pappadopulos, E., MacIntyre, J., Crimson, M. L., (2003): Treatment Recommendations for the use of antipsychotics for aggressive Youth Part II. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 42:2, 145-159.
- 32) Pies, R., (2000), "Manual de psicofarmacología básica" Masson España.
- 33) Ratzoni, G., Gothele, D., & Reidman, J., (2002): Weight gain associated with Olanzapine and Risperidone in Adolescent Patients: A comparative Prospective Study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 41:3, 337-343.
- 34) Roberts, M. D., (1999): Letters to the editor Risperdal and Parkinsonian tremor. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 38:3, 230.
- 35) Saito, E., Correll, C. U., & Gallelli, K., (2004): A prospective study of hyperprolactinemia in children and adolescents treated with atypical antipsychotic agents. *J. Child Adolesc. Psychopharmacology*, 14:3, 350-358.
- 36) Scahil, L., Leckman, J. F., & Schultz, R.T., (2003): A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. *American Academy of Neurology*, 60:7.

- 37) Schur, S. S., Sikich, L., & Findling, R. L., (2003): Treatment Recommendations for the use of antipsychotics for aggressive Youth Part I. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 42:2, 132-141.
 - 38) Silva, R. R., Muñoz, D. M., & Alpert, M., (1999): *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 38:2, 187-194.
 - 39) Snyder, R., Turgay, A., & Aman, M., (2002): Effects of Risperidone on Disruptive Behavior Disorders in Children with subaverage IQ. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 41:9.
 - 40) Stephens, R. J., Bassel, C., & Sandor, P., (2004): Olanzapine in the treatment of aggression and tics in children with Tourette's syndrome a pilot study. *J. Child and Adolesc. Psychopharmacology*, 14:2, 255-266.
 - 41) Wheatley, M., Reader, H., & Brown, G., (2004): Clozapine treatment of adolescents with posttraumatic stress disorder and Psychotic Symptoms. *J. Clinical Psychopharmacology*, 24:2, 167-173.
 - 42) Witchel, H. J., Hanconx, J. C., & Nutt, D. J., (2003): Psychotropic Drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. *J. Clinical Psychopharmacology*, 23:1, 58-72.
- Woods, S. W., Martin, A., & Spector, S. G., (2002): Effects of development on Olanzapine-associated adverse events. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 41:12, 1439-1445

12. ANEXOS

INFORMACION SOBRE EL TEMA DE LA INVESTIGACION Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PADRE O TUTOR.

TITULO: “EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES Y CAMBIOS EN EL INDICE DE MASA CORPORAL, DEBIDOS AL USO DE HALOPERIDOL O RISPERIDONA EN UNA MUESTRA DE POBLACIÓN INFANTIL ATENDIDA EN EL HOSPITAL PSIQUIATRICO INFANTIL DR. JUAN N. NAVARRO”

Investigador: Dra. Maribel Velasco Robles Tel. 56 80 42 42

Por medio del presente se le solicita su autorización para que su hijo (o aquella persona de quien es tutor) ingrese a este estudio de investigación, de manera que se compromete a leer el mismo y de estar de acuerdo dar su permiso firmando el mismo. El presente formulario puede contener palabras que no comprenda por lo que solicitará de ser el caso pida le sean explicadas por el médico o personal que le incluya en el estudio. Puede llevarse una copia de este formulario a su domicilio para pensar o conversar con su familia o amigos antes de tomar una decisión. No se garantiza beneficio específico en el padecimiento de base de su paciente por participar en el estudio.

1. Objetivo general del estudio:

Observar la frecuencia efectos adversos extrapiramidales y aumento del índice de masa corporal en una población infantil tratados con haloperidol y risperidona en el hospital psiquiátrico infantil “Dr. Juan N. Navarro”

2. Fundamento:

La presencia de efectos adversos en el uso de medicamentos antipsicóticos es una realidad; la presencia de alteraciones tales como efectos extrapiramidales (EEP), aumento en el índice de masa corporal, conlleva riesgos a la salud y disminuyen el nivel de vida y la adherencia terapéutica de los pacientes. Es frecuente la utilización de antipsicóticos en niños para el tratamiento de diversas patologías sin que existan suficientes estudios respecto a la incidencia de efectos secundarios en esta población. Motivo por el que pretendemos estudiar la frecuencia de efectos colaterales extrapiramidales y aumento del índice de masa corporal en una muestra de pacientes de nuevo ingreso en las diferentes unidades del Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro.

3. Diseño del estudio:

Se realizará un estudio descriptivo, observacional y prospectivo..

Previa autorización de los comités de ética e investigación y las autoridades hospitalarias, se obtendrá la autorización escrita del responsable legal del paciente para su ingreso al estudio, tras obtenerla se procederá a realizar la ficha de identificación de los pacientes cuyos familiares o tutores han aceptado su ingreso al estudio y que cuenten con los criterios de inclusión y no con los de exclusión específicos, de igual manera se recabaran las constantes vitales y aplicando a su vez las escalas de DiMascio y Registro de efectos colaterales y escala de efectos adversos AIMS, no dejando pasar mas de una semana de manera que se tengan los datos basales.

Las escalas y estudios se aplicaran de manera posterior cada 2 semanas hasta la semana 8 para registro de EEP y posteriormente a los 3 meses del inicio del tratamiento registrando los resultados conjuntos.(Ver cronograma).

Al término de los tres meses en relación al último paciente en ingresar al estudio se concentraran los datos y realizara análisis estadístico adecuado a los datos obtenidos.

Cronograma:

ACCION	BASAL	2 SEM	4 SEM	8 SEM	3 MES
AIMS		X	X	X	X
DI MASCIO	X	X	X	X	X
CONS. VIT	X	X	X	X	X

4. Beneficios:

No puede garantizarse que su hijo (o persona bajo su tutoría) obtendrá algún beneficio clínico del estudio, sin embargo existen razones para su participación, tales como un cuidadoso chequeo de su estado físico buscando la no presencia de efectos adversos del medicamento, de manera que, de encontrarlos se tomen medidas adecuadas avisando a su médico tratante. Así mismo cabe destacar que el resultado de este estudio ayudara al desarrollo de programas de farmacovigilancia que ayudaran al cuidado y mejoría de muchos pacientes.

5. Gastos/Retribución:

Las visitas, procedimientos, pruebas de laboratorio y gabinete posterior al estudio basal del paciente serán gratuitas (no así los gastos derivados de su internamiento). Sin embargo mi responsabilidad subsiste con respecto al cuidado médico y psiquiátrico de rutina de mi hijo.

No se realizarán pagos por la participación en este estudio.

6. Riesgos y molestias:

No existen riesgos físicos durante la realización de este estudio.

7. Derecho a formular preguntas y/o abandonar el estudio:

Usted y su hijo (o persona de quien es tutor) tienen derecho a realizar preguntas sobre el estudio, el médico contestará las mismas. Durante el estudio el médico le informará sobre el estado individual de su paciente.

La participación de su hijo (o persona de quien es tutor) es voluntaria, su hijo (o persona de quien es tutor) o usted tienen derecho a negarse a participar en el mismo o retirarse en cualquier momento del estudio, lo que no afectará su cuidado clínico por parte de la institución.

8. Utilización de los resultados y confidencialidad:

No se puede garantizar la plena privacidad de la información obtenida, sin embargo tales registros se mantendrán en secreto en la mayor medida posible de conformidad a las leyes. Si los resultados de este estudio se dieran a revistas médicas su hijo (o persona de quien es tutor) no podrá ser identificado por su nombre sin su consentimiento.

9. Interrupción de la participación:

El médico del estudio podrá decidir la interrupción del estudio, podrá solicitar que su hijo (o persona de quien es tutor) abandone el mismo sin su consentimiento o el de su hijo (o persona de quien es tutor). Se le pedirá que abandone el estudio en caso que no cumpla con las instrucciones. Si se decide su abandono las razones se analizarán con usted.

POR MEDIO DE LA PRESENTE Y HABIENDO SIDO INFORMADO DE MANERA ADECUADA DE LAS CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO CLINICO TRATADO ACEPTO LA PARTICIPACION EN EL MISMO POR PARTE DE MI HIJO; COMPRENDO QUE MI HIJO (O PERSONA DE QUIEN SOY TUTOR) Y YO AUN PODEMOS TENER PREGUNTAS QUE SERAN RESPIONDIDAS. MI HIJO TIENE DERECHO DE ABANDONAR EL ESTUDIO EN EL MOMENTO EN QUE LO DESEE, SI ASI LO HICIERA ESTO NO TENDRA REPERCUSIONES EN SU TRATAMIENTO POR PARTE DEL HOSPITAL PSIQUIATRICO INFANTIL JUAN N. NAVARRO.

ACIENTO QUE HE LEIDO Y COMPRENDIDO EL FORMULARIO Y LA DESCRIPCION DEL ESTUDIO. FIRMO DE MANERA VOLUNTARIA COMO PRUEBA DE MI DECISIÓN PARA QUE MI HIJO (O PERSONA DE QUIEN SOY TUTOR) PARTICIPE EN EL ESTUDIO. ENTIENDO QUE RECIBIRE UNA COPIA DEL CONSENTIMIENTO FIRMADO.

Firma y edad del paciente

fecha y hora

Firma del padre o tutor

fecha y hora

Nombre impreso del padre o tutor

Nombre impreso del 1er Testigo

Firma del investigador

Fecha