

Tratamientos antipsicóticos en niños y adolescentes: una revisión bibliográfica

GARCÍA LÓPEZ, M. M.

Servicio de Salud Mental. Parque Hospitalario Martí i Julià. Instituto de Asistencia Sanitaria. Salt (Gerona).

Antipsychotic medication in childhood and adolescence: a review

Resumen

El uso de fármacos antipsicóticos o neurolépticos en niños y adolescentes ha sido y continúa siendo un tema controvertido por sus implicaciones éticas y por la dificultad para definir protocolos de tratamiento. En el presente artículo, se revisa la literatura existente acerca de las indicaciones y efectos secundarios de dichos fármacos en este grupo de edad, haciendo especial hincapié en las novedades aportadas por los llamados nuevos antipsicóticos o antipsicóticos atípicos.

Palabras clave: Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos. Infancia. Adolescencia. Efectos secundarios.

Summary

The use of antipsychotic or neuroleptic drugs in childhood and adolescence is a controversial issue because of its ethical involvements and because of the difficulty to fixing clinical guidelines. In this article, I'm looking over the literature about indications and adverse effects of these drugs. I'll specially insist in the new features of atypical neuroleptic drugs.

Key words: Typical antipsychotics. Atypical antipsychotics. Childhood. Adolescence. Side effects.

La utilización de tratamientos antipsicóticos en niños y adolescentes ha sido y continúa siendo un tema controvertido. No obstante, estos fármacos fueron introducidos muy precozmente en el tratamiento de patologías infantiles: el primer antipsicótico, la clorpromacina, fue sintetizado en Francia en 1950 por Carpenter y ya en 1953 Heuyer publicó el primer trabajo sobre uso de clorpromacina en niños con excitación psicomotriz (1).

En los años siguientes proliferaron tentativas de utilizar distintos antipsicóticos en el tratamiento de diferentes trastornos inespecíficos frecuentes durante la infancia (trastornos de conducta, hiperactividad, negativismo, oposicionismo, trastornos del sueño...).

En general, los tratamientos se establecían de forma poco rigurosa, no controlada y durante periodos prolongados de tiempo, no existiendo criterios claros de indicaciones, contraindicaciones, dosis y duración de los tratamientos.

Sólo en los últimos años han comenzado a publicarse estudios a doble ciego, con grupos control y criterios de inclusión y exclusión aceptables. No obstante, se trata generalmente de muestras pequeñas y el seguimiento no suele ser superior a seis semanas. No hay estudios que estimen el riesgo de discinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno u otros posibles efectos secundarios. Tampoco se comparan resultados en niños y adolescentes, lo que hace difícil obtener conclusiones en cuanto a

los efectos del tratamiento sobre el proceso de desarrollo (2).

Así pues, ante esta situación, se le plantean al clínico tres cuestiones que podríamos formular de la siguiente manera:

1. ¿Qué efectos adversos específicos pueden tener estos tratamientos en personas en periodo de desarrollo?
2. ¿Hasta qué punto estos fármacos se están utilizando según criterios rigurosos o de una forma empírica y no controlada?
3. ¿Qué papel juegan los nuevos antipsicóticos atípicos en el tratamiento de niños y adolescentes?

Para intentar responder a éstas y otras preguntas, se realizó una revisión bibliográfica de las publicaciones aparecidas en MedLine en los últimos 10 años, además de consultas puntuales a artículos más antiguos y libros de psicofarmacología, general e infantojuvenil.

EFFECTOS SECUNDARIOS

El uso de antipsicóticos en niños y adolescentes despierta polémica debido, por un lado, a la posibilidad de efectos secundarios importantes y, por otro, a la ausencia de estudios controlados (3).

Hay que tener en cuenta que los niños presentan algunas diferencias respecto a los adultos en cuanto a su

farmacocinética (1, 4). En primer lugar, la unión a proteínas plasmáticas es menor que en la etapa postpuberal, lo que se traduce en que la fracción de fármaco libre, y por lo tanto activa, será mayor para la misma dosis de medicación.

Además, también existen diferencias a nivel de la distribución del fármaco en el organismo, ya que en los niños la proporción de tejido adiposo es menor que en los adultos y, dada la alta liposolubilidad de la mayoría de los fármacos que utilizamos, esto implica que la acumulación del fármaco en el organismo será menor.

Por último, decir que el metabolismo hepático es mayor, lo que tiene importancia, dado que los neurolepticos se metabolizan principalmente en el hígado.

La consecuencia final de estas características diferenciales es que se precisan mayores dosis por kilogramo de peso para alcanzar niveles plasmáticos similares a los de los adultos.

Podemos clasificar los efectos secundarios en:

A corto o medio plazo

- *Distonias agudas*: Son menos frecuentes que en los adultos (4) pero se confunden más fácilmente con trastornos debidos a causas no orgánicas (por ejemplo, trastornos de conducta, negativismo) u otras causas físicas (5). Una forma especial y poco común es el denominado síndrome de Pisa, consistente en una flexión tónica lateral del tronco acompañada de una ligera rotación, que aparece en ausencia de rigidez muscular (5).

Suele evitarse la profilaxis con antiparkinsonianos, que, en todo caso, se administrarán intramuscularmente (dosis inferiores a 5 mg de biperideno) al aparecer la distonía (1).

- *Acatisia*: Ha sido descrita en relación con distintos fármacos, como el haloperidol y el tiotixeno. A diferencia de lo que sucede en adultos, no está claro que el tratamiento sintomático con benzodiazepinas resulte eficaz y seguro, siendo preferible, según la mayoría de los autores, reducir la dosis o cambiar de fármaco (1, 4).

- *Síntomas parkinsonianos*: Son raros en edades preescolares. En niños en edad escolar o adolescentes puede haber temblor y rigidez, pero es poco frecuente la bradicinesia (4). En cuanto al tratamiento, siempre que sea posible, es preferible reducir la dosis de neuroleptico. Si resulta obligado administrar antiparkinsonianos, es aconsejable intentar disminuirlos progresivamente después de 2-3 meses de tratamiento, pues su mantenimiento puede favorecer la aparición de discinesia tardía (1).

- *Acinesia hipertónica*: Cuadro poco frecuente (aunque más que en adultos) consistente en rigidez muscular y temblores. Requiere realizar diagnóstico diferencial con cuadros catatónicos y se asocia más frecuentemente a neurolepticos de alta potencia (4). El tratamiento consiste en la retirada del antipsicótico y la administración de agonistas dopaminérgicos como la amantadina (100-400 mg/día) (1).

- *Síndrome neuroleptico maligno*: Poco frecuente (1, 2, 6).

- *Toxicidad conductual*: Consiste en el empeoramiento de la sintomatología preexistente o en la aparición de nuevas alteraciones tras la instauración del tratamiento con antipsicóticos. Es un efecto secundario frecuente y de aparición precoz. Entre los síntomas descritos están hiper o hipoactividad, alucinaciones, irritabilidad, estereotipias, apatía, retraimiento social... y disforia y fobia social en niños con síndrome de Gilles de la Tourette tratados con haloperidol (1, 4, 7).

- *Alteraciones cognitivas*: Constituyen uno de los principales motivos de preocupación en estos tratamientos. No disponemos de datos demasiado fiables, dado que la mayoría de los estudios han sido realizados en niños con retraso mental, institucionalizados y en tratamiento con antipsicóticos sedativos por trastornos de conducta y/o agresividad.

En los pocos estudios realizados en niños sin retraso mental se ha observado que la dosis necesaria para reducir la hiperactividad y los trastornos de conducta tenía una influencia negativa sobre los rendimientos cognitivos (1).

Se cree que la afectación de las capacidades cognitivas vendría en función de:

a) Tipo de fármaco usado, más o menos sedativo.

b) Dosis utilizada (Platt, 1984).

c) Diagnóstico psiquiátrico del paciente: Según algunos estudios como los de Campbell, en niños autistas no se producirían déficits cognitivos en relación con el tratamiento antipsicótico, aunque este mismo autor sugiere que estos resultados podrían estar sesgados por la dosis de fármaco empleada.

En general, lo indicado sería utilizar un antipsicótico de alta potencia, a la dosis mínima necesaria y durante el tiempo más breve posible. Los nuevos antipsicóticos podrían tener, como veremos, un importante papel a jugar a este nivel.

- *Convulsiones*: Los neurolepticos disminuyen el umbral convulsivo, por lo que no estarían indicados en niños epilépticos.

- *Efectos cardiovasculares*.

- *Efectos anticolinérgicos*: Son menos frecuentes en niños, aunque puede aparecer sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa (por trastorno de la acomodación y glaucoma de ángulo agudo) y síntomas urinarios (poliuria, enuresis e incontinencia) (1).

- *Complicaciones oftalmológicas, hepáticas y dermatológicas*.

- *Discrasias sanguíneas*: Son raras con los neurolepticos clásicos, pero puede presentarse agranulocitosis en el tratamiento con clozapina.

A largo plazo

- *Efectos cognitivos*: Los estudios aun son menos fiables. Breuning et al, tras estudiar niños con retraso mental en tratamiento con tioridacina, propusieron que exis-

tiría una dosis óptima eficaz para la mejoría conductual que, en todo caso, siempre sería más elevada que aquella que garantiza un óptimo rendimiento cognitivo (1).

- *Discinesias tardías*: Aunque son más frecuentes en ancianos, pueden aparecer en niños y adolescentes, tanto en forma reversible como irreversible. En este grupo de edad parecen ser más asiduas las discinesias que aparecen durante el tratamiento. Richardson et al, en su trabajo de 1991, encontraron un 12% de pacientes con discinesia tardía, pero las tasas varían según el diagnóstico y los autores. Parece ser más frecuente en niños con retraso mental (44-63%) y autismo (29-33%) (1).

Su frecuencia se ha relacionado con la aparición de sintomatología positiva intensa, con la duración del tratamiento y con la discontinuidad del mismo, aunque no todos los autores se muestran de acuerdo con estos factores (1, 8).

Se aconseja que antes de iniciar un tratamiento con antipsicóticos se realice una evaluación clínica en profundidad y se cumplimente alguna escala de movimientos anormales, lo que facilitará el diagnóstico diferencial en caso de aparición de discinesia tardía. Es conveniente asimismo repetir esta valoración cada cierto tiempo (1).

El tratamiento de la discinesia tardía resulta poco satisfactorio y en general se recomienda la reducción progresiva del antipsicótico. Parece ser que la clozapina no sólo produce discinesia tardía en pocas ocasiones sino que además puede mejorar algunos casos. No obstante, el mejor tratamiento sigue siendo la prevención mediante la instauración de tratamiento neuroléptico únicamente cuando existan indicaciones claras, a la dosis mínima eficaz, durante el mínimo tiempo posible y sin asociarlo a antiparkinsonianos.

- *Alteraciones de la talla*: Se trata de una posibilidad teórica, ya que se sabe que los antipsicóticos disminuyen la secreción de GH, pero no se ha podido comprobar que esto tenga manifestaciones clínicas (1).

INDICACIONES

Esquizofrenia

Es la indicación príncipes del tratamiento con antipsicóticos. En general, se puede decir que la eficacia del tratamiento antipsicótico es inversamente proporcional a la edad de inicio de la esquizofrenia (9, 10).

La mayoría de los estudios publicados sobre utilización de antipsicóticos en niños y adolescentes con esquizofrenia son muy poco rigurosos. Durante muchos años se etiquetó de esquizofrénicos a niños que hoy diagnosticaríamos de otros trastornos, principalmente autismo. En realidad, no fue hasta 1980, con la aparición del DSM-III, cuando ambos trastornos fueron claramente definidos. Así pues, con frecuencia las muestras son muy heterogéneas, los criterios de exclusión están poco claros y las deficiencias metodológicas resultan muy importantes.

El primer estudio a doble ciego y con una muestra homogénea de pacientes fue el de Pool en 1976 (citado por Castro, 1998) (1), en donde se comparaba el tratamiento con haloperidol, loxapina y placebo, encontrando diferencias significativas en la respuesta a antipsicóticos respecto a placebo, pero no entre los dos fármacos. Los síntomas que más mejoraban eran las alucinaciones, las ideas delirantes, la desorganización del pensamiento y el retraimiento social. Resultados similares se consiguieron en otros estudios con antipsicóticos clásicos.

Parece bien establecido que los antipsicóticos clásicos, sobre todo el haloperidol, permiten una mejoría clara de la sintomatología positiva, pero no de la negativa (4, 11). Además, los neurolépticos más sedativos, con frecuencia empleados en trastornos conductuales, tendrían una repercusión importante a nivel cognitivo. No hay estudios controlados con neurolépticos depot, aunque el zuclopentixol podría ser una buena opción para ciertos casos (1).

El antipsicótico atípico mejor estudiado es la clozapina, con la que se han encontrado mejorías significativas, tanto de la clínica positiva como de la negativa, en diversos estudios (2). Algunos de dichos estudios se han realizado con pacientes resistentes a otros antipsicóticos (pacientes que cumplen criterios de esquizofrenia según el DSM-IV y que no han respondido y/o no han tolerado el tratamiento con otros dos antipsicóticos, a dosis eficaces y durante el tiempo necesario), comprobándose su superioridad en todas las evaluaciones de sintomatología, tanto positiva como negativa (12, 13).

Existe un interesante estudio de Frazier et al (1996) sobre las alteraciones morfológicas de los ganglios de la base que aparecen en las RNM de algunos adolescentes tratados con neurolépticos clásicos. Estos autores comprueban que dichas alteraciones remiten en los pacientes tratados con clozapina en una evaluación a los dos años de iniciado el tratamiento. Concluyen, por tanto, que el agrandamiento del núcleo caudado es secundario al tratamiento con antipsicóticos clásicos, pero no con clozapina (14).

Algunos autores han intentado establecer predictores de buena respuesta a clozapina, como serían los niveles plasmáticos de epinefrina y MHPG previos al inicio del tratamiento (15).

No obstante, la clozapina presenta en niños igual que en adultos, el riesgo de graves efectos secundarios como la agranulocitosis y las convulsiones (2). Por este motivo, la mayoría de los autores no la considera un tratamiento de primera elección, sino únicamente una posibilidad en casos resistentes a otros antipsicóticos (9, 12, 13).

La información disponible respecto a los otros antipsicóticos es mucho más limitada y suele reducirse a comunicaciones de casos aislados o estudios abiertos con muestras pequeñas.

Se han realizado estudios abiertos con risperidona en niños y adolescentes, obteniéndose buenos resultados, tanto sobre sintomatología positiva como negativa (2, 3, 16, 17). Los distintos autores recomiendan iniciar el tratamiento con dosis bajas e ir aumentando progresiva-

mente (dosis máxima de 10 mg/día) para disminuir el riesgo de efectos extrapiramidales. Asimismo se recomiendan controles hepáticos frecuentes. A falta de estudios controlados, podría considerarse como fármaco de primera elección en este grupo de edad (1).

No existen estudios controlados con olanzapina ni sertindol, aunque sí algunos estudios preliminares que comparan olanzapina con clozapina en adolescentes y niños con esquizofrenia resistente y animan a realizar otros más rigurosos que confirmen los buenos resultados iniciales (6).

En general, se recomienda (1):

- Previo al inicio del tratamiento, evaluación clínica, analítica completa y EKG.
- Elección del fármaco en función de los síntomas predominantes. Salvo que se requiera una sedación importante, se recomienda utilizar haloperidol o risperidona.
- Haloperidol: Dosis inicial 0,025 mg/k/día (0,5 mg/día en niños y 1 mg/día en adolescentes). Incremento gradual hasta una dosis máxima de 0,4 mg/k/día (12 mg/día en niños y 25 mg/día en adolescentes).
- Risperidona: Dosis inicial de 1 mg/12 horas. Incremento gradual (1 mg cada 3-4 días) hasta 6-10 mg/día.
- Clozapina: En pacientes resistentes. Dosis inicial de 25 mg/día. Incrementos muy graduales (25 mg/día) (18). Requiere control sanguíneo semanal.
- Mantenimiento prolongado: 6-12 meses como mínimo.

Síndrome de Gilles de la Tourette

El tratamiento clásico es con haloperidol o pimozide (1, 2, 4). La eficacia es similar con ambos fármacos (según algunos autores ligeramente superior para el haloperidol) (19), consiguiéndose una mejoría sintomática entre el 80 y el 90%. Sin embargo, en seguimientos a largo plazo se ha visto que el mantenimiento del tratamiento es difícil (sólo el 20-30%), posiblemente por los efectos secundarios (1, 4). Entre éstos podemos destacar los efectos extrapiramidales y la sedación; además el haloperidol puede producir toxicidad conductual en forma de disforia y fobia escolar (7), que desaparecen en breve tiempo al retirar el tratamiento. Debemos estar especialmente atentos a la aparición de distonías agudas y discinesias tardías, que pueden ser confundidas por la familia con nuevos tics. En general, parece ser que el pimozide presenta menos efectos secundarios que el haloperidol, por lo tanto, facilita el mantenimiento del tratamiento a largo plazo (20).

Se han realizado varios estudios abiertos con risperidona, con buenos resultados en cuanto a eficacia (60%), aunque se encontraron más efectos secundarios de los esperados (20%) en algunos de ellos (1, 4).

Episodios maníacos

Ante la ausencia de estudios bien controlados, el trastorno maníaco en niños y adolescentes sigue las mismas

pautas de tratamiento que en adultos, y el litio se considera el fármaco de elección (1, 4). Los antipsicóticos se utilizan en fases iniciales como tratamiento de la hiperactividad y la agitación, así como de la sintomatología delirante, más frecuente que en adultos (1). Las dosis son similares a las utilizadas en esquizofrenia, pero la duración del tratamiento debe ser menor (1).

El antipsicótico más estudiado es el haloperidol. También se han comunicado algunos casos tratados con risperidona, aunque por el momento no hay datos suficientes para recomendar su uso (4).

Autismo

Es posiblemente la patología más estudiada, aunque en las publicaciones antiguas, por las dificultades metodológicas ya señaladas, es difícil la diferenciación con la esquizofrenia infantil.

Se ha intentado buscar un antipsicótico que pudiera mejorar los síntomas conductuales sin tener una influencia negativa sobre los procesos cognitivos y el aprendizaje. La hipótesis de base sería que las alteraciones conductuales se relacionarían con un exceso de actividad dopaminérgica, por lo que antagonistas dopaminérgicos como los neurolepticos podrían mejorarlas.

El antipsicótico más estudiado es, nuevamente, el haloperidol.

Campbell et al llevaron a cabo un estudio doble ciego administrando tiotixeno a un grupo de 10 niños autistas y apreciando mejoría en el retraimiento, las estereotipias, la excitabilidad, la respuesta social, el habla, la atención y la conducta de juego. No se apreciaban efectos secundarios importantes, salvo que las dosis fueran muy superiores a las consideradas óptimas (21).

Posteriormente, este y otros autores han confirmado estos resultados en estudios mejor controlados.

En 1984, Anderson y Campbell llevaron a cabo un interesante estudio que pretendía comprobar si la mejoría del aprendizaje en niños autistas tratados con haloperidol era debida a mejoría de síntomas conductuales o a una acción directa sobre los procesos de atención. Se trata de un estudio controlado con placebo y doble ciego, de cuatro semanas de duración y con evaluación tanto en ambiente natural como en un ambiente de laboratorio altamente estructurado. Fuera del laboratorio se observó una mejoría clara en los síntomas conductuales pero en el laboratorio, en cambio, se apreció un incremento claro del aprendizaje sin reducción de las alteraciones conductuales. Los autores concluyeron que dicho incremento se relacionaba directamente con la acción del fármaco sobre los procesos de atención. En un seguimiento a largo plazo de estos niños (entre nueve meses y casi cuatro años) se confirmaron estos resultados (22).

No obstante, no todos los autores se muestran de acuerdo en este punto, incluyendo al propio Anderson, que en estudios posteriores parece no confirmar los resultados. Además se ha de tener en cuenta el riesgo de

aparición de discinesias tardías, que es mayor en pacientes autistas de sexo femenino (4).

De todos modos, se considera el haloperidol, a dosis de 0,25-4 mg/día, como el antipsicótico de elección en estos pacientes.

No se han realizado estudios controlados con antipsicóticos atípicos.

La risperidona ha sido utilizada en un número reducido de pacientes con resultados positivos (6), especialmente en lo que se refiere a los síntomas conductuales (23). Los efectos secundarios más destacables fueron el aumento de peso y la sedación.

La olanzapina sólo ha sido empleada en algún caso único resistente a otros tratamientos (18).

También la clozapina se ha usado con buenos resultados en casos resistentes (24).

Trastornos de la conducta con agresividad

Fue el campo inicial de utilización, con frecuencia incorrecta, de los neurolépticos en niños y adolescentes, con o sin retraso mental.

El grupo de Campbell, en 1984, realizó un estudio controlado con placebo y doble ciego en el que administraban litio y haloperidol a niños de 5-12 años con trastornos de conducta y agresividad. Ambos fármacos se mostraron claramente superiores a placebo, pero el litio permitió mejores resultados en cuanto a efectos secundarios y rendimiento cognitivo (25).

La clozapina podría ser una posibilidad a considerar en casos resistentes.

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

Se han llevado a cabo algunos estudios con tioridazina y haloperidol, pero sus efectos no parecen ser superiores a los de los estimulantes. Por ejemplo, el estudio controlado con placebo y doble ciego de Gittelman-Klein en 1976, compara tioridacina y metilfenidato en 155 niños hiperactivos, encontrando que el metilfenidato era claramente superior en eficacia y producía menos efectos secundarios que la tioridacina (26).

CONCLUSIONES

De esta revisión de la literatura publicada en torno al tema se desprenden varias conclusiones que quisiera destacar:

1. Los antipsicóticos sólo deberían ser utilizados en niños y adolescentes en casos de indicación clara avalada por estudios controlados.

2. Las dosis deben ser las mínimas eficaces (evitando también dosis subterapéuticas) y durante el tiempo más breve posible.

3. Son preferibles los antipsicóticos de alta potencia para minimizar los problemas cognitivos.

4. Es posible que este grupo de edad pueda beneficiarse especialmente de los antipsicóticos atípicos, aunque, por el momento, no disponemos de evidencias suficientes para considerarlos de primera elección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castro J. Agentes antipsicóticos o neurolépticos. En: Toro J, Castro J, García M, Lázaro L, eds. Psicofarmacología clínica de la infancia y la adolescencia. Barcelona: Masson; 1998. p. 163-225.
2. Toren P, Laor N, Weizman A. Use of Atypical Neuroleptics in Child and Adolescent Psychiatry. *J Clin Psychiatry* 1998;59:644-56.
3. Naja WJ, Reneric JP, Bouvard MP. Atypical Neuroleptics in the child and adolescent. *Encephale* 1998; 24:378-85.
4. De la Gándara J, García J, Gordo R, Velasco J. Los nuevos antipsicóticos (atípicos) en niños y adolescentes: indicaciones y manejo clínico. *Psiquiatría.com* 1998;4:4.
5. Turk J, Lask B. Pisa Syndrome in an Adolescent on Neuroleptic Medication. *Br J Psychiatry* 1991;158: 422-3.
6. Kumra S, Jacobsen LK, Lenane M, Karp BI, Frazier JA, Smith AK, et al. Childhood-onset schizophrenia: an open-label study of olanzapina in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:377-85.
7. Mikkelsen EJ, Detlor J, Cohen DJ. School avoidance and social phobia triggered by haloperidol in patients with Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 1981;138:1139-44.
8. Kumra S, Jacobsen LK, Lenane M, Smith A, Lee P, Malanga CJ, et al. Case series: spectrum of neuroleptic-induced movement disorders and extrapyramidal side effects in childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:221-7.
9. Mozes T, Toren P, Chernauzan N, Mester R, Yoran-Hegesh R, Blumensohn R, Weizman A. Clozapine in treatment in very early onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:65-70.
10. Remschmidt HE, Schulz E, Martín M, Warnke A, Trott GE. Childhood-onset schizophrenia: history of the concept and recent studies. *Schizophr Bull* 1994; 20:727-45.
11. Spencer EK, Campbell M. Children with schizophrenia: diagnosis, phenomenology, and pharmacotherapy. *Schizophr Bull*, 1994;20:713-25.
12. Frazier JA, Gordon CT, McKenna K, Lenane MC, Jih D, Rapoport JL. An open trial of clozapine in 11 adolescents with childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:658-63.
13. MacEwan T, Morton M. Use of clozapine in a child with treatment-resistant schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1996;168:376-8.
14. Frazier J, Giedd J, Kaysen D, Albus K, Hamburger S, Alaghand-Rad J, et al. Childhood-onset Schizophrenia: Brain MRI Rescan after 2 years of clozapine

- maintenance treatment. *Am J Psychiatry* 1996;153:564-6.
15. Fleischaker C, Schulz E, Remschmidt H. Biogenic Amines as predictors of response to clozapina treatment in early-onset schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1998;32:325-33.
 16. Nicolson R, Awad G, Sloman L. An open trial of risperidone in young autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:372-6.
 17. Sourander A. Risperidone for treatment of childhood schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154:1476.
 18. Horrigan JP, Barnhill LJ, Courvoisier HE. Olanzapine in PDD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1166-7.
 19. Shapiro AK, Shapiro E, Fulop G. Controlled study of haloperidol, pimozide and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette Syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:722-30.
 20. Shapiro AK, Shapiro E, Eisenkraft. Treatment of Gilles de la Tourette Syndrome with pimozide. *Am J Psychiatry* 1983;140:1183-6.
 21. Campbell M, Fish B, Shapiro T, Floyd A. Thiotixene in young disturbed children: A pilot study. *Arch Gen Psychiatry* 1981;138:1139-44.
 22. Anderson LT, Campbell M, Grega DM. Haloperidol in infantile autism: Effects on learning and behavioral symptoms. *Am J Psychiatry* 1984;141:1195-201.
 23. McDougle CJ, Holmes JP, Bronson MR, Anderson GM, Volkmar FR, Price LH, Cohen DJ. Risperidone treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: a prospective open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:685-93.
 24. Zuddas A, Ledda MG, Frata A. Clinical effects of clozapine on autistic disorder. *Am J Psychiatry* 1996;153:738.
 25. Campbell M, Small AM, Green WH. Behavioral efficacy of haloperidol and lithium carbonate. A comparison in hospitalized aggressive children with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1984;4:650-6.
 26. Gittelman-Klein R, Klein DE, Katz S. Comparative effects of methylphenidate and thioridazine in hyperkinetic children. I. Clinical results. *Arch Gen Psychiatry* 33:1217-31.

Correspondencia:
M. Montserrat García López
Parc Hospitalari Martí i Julià.
Dr. Castany, s/n
17190 Salt (Girona)
E-mail: barral@comg.es