

Psicofarmacología en niños y adolescentes: Un manual para el clínico

J. Biederman (*), R. Steingard

Cuaderno Técnico n.º 27

ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD
Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

525 Twenty-third Street, N.W.
Washington, D.C. 2003 E.U.A.

CONTENIDO

INTRODUCCION

CONSIDERACIONES GENERALES

CONDUCTA A SEGUIR

- Consideraciones previas al tratamiento
- Consideraciones durante el tratamiento
- Consideraciones durante el tratamiento a largo plazo

PSICOTROPOS DE USO HABITUAL EN PSIQUIATRIA PEDIATRICA

- Estimulantes
- Fármacos antidepresivos
 - Antidepresivos tricíclicos (ATC)
 - Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)
- Antipsicóticos
- Carbonato de litio
- Medicamentos ansiolíticos
- Otros medicamentos
 - Fenfluramina
 - Clonidina
 - Betabloqueantes
- Anticonvulsivos
 - Difenilhidantoína (fenitoína)
 - Carbamacepina

CATEGORIAS DIAGNOSTICAS Y CONSIDERACIONES CLINICAS

- Trastornos por conductas perturbadoras
- Trastornos por ansiedad en la infancia
- Trastornos obsesivo compulsivos
- Trastornos del estado de ánimo
- Trastornos psicóticos
- Trastornos por tics
- Trastornos del sueño
- Trastornos de la eliminación
- Trastornos del desarrollo

CASOS REPRESENTATIVOS

- Trastorno por ansiedad en la infancia
- Trastorno por déficit de la atención con hiperactividad y síndrome de Tourette
- Trastorno generalizado del desarrollo, retraso mental y trastorno bipololar
- Trastorno obsesivo compulsivo
- Trastorno por déficit de la atención con hiperactividad y retrasos específicos del desarrollo
- Trastorno por pánico, trastorno por ansiedad excesiva y distimia
- Trastorno bipolar
- Depresión mayor y trastorno por déficit de la atención con hiperactividad
- Trastorno por déficit de la atención con hiperactividad no complicado
- Trastorno bipolar juvenil
- Trastorno por déficit de la atención con hiperactividad, trastorno desafiante y trastorno de la conducta
- Esquizofrenia del adolescente

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

El origen de la psicofarmacología se remonta a 1937, cuando Bradley publicó sus hallazgos sobre el uso del estimulante anfetamina (Benedrina) en niños agitados con distintos diagnósticos. Pese a su larguísima historia, el campo de la psicofarmacología infantil ha evolucionado relativamente poco durante estos últimos 40 años, más allá del uso de estimulantes. Casi todos los datos que poseen sobre el empleo de psicótropos en la población pediátrica son anecdóticos y pocos de ellos proceden de estudios con base empírica. Dada la falta de investigación sobre el tema, la Administración de Alimentos y Drogas (Food and Drug Administration, FDA), de los Estados Unidos de América, no recomienda la administración a los niños de la mayor parte de los psicótropos. Ello, a su vez, lleva a la perpetuación del uso clínico de un escaso número de estos agentes, para muy pocas indicaciones y, en general, a dosis conservadoras.

El uso de psicótropos como modalidad terapéutica válida forma parte desde hace muy poco tiempo de los programas de formación (para adultos o niños) y muy pocos clínicos se muestran proclives (o interesados) en emplear estos medicamentos como parte de su estrategia de tratamiento.

Pese a estas limitaciones, los psicótropos se emplean con frecuencia en los pacientes pediátricos, a menudo sin indicaciones claras o el adecuado seguimiento. Estos agentes son prescritos con frecuencia por médicos no especializados en psiquiatría, como pediatras, médicos de familia o neurólogos, muchos de los cuales carecen a veces de la adecuada formación o experiencia en psicopatología o en psicofarmacología. En consecuencia, se ha producido un uso inadecuado de estos medicamentos en los pacientes jóvenes, así como ocasionalmente abusos, especialmente en el empleo de antipsicóticos en pacientes retrasados institucionalizados. A su vez, ello ha dado lugar a prejuicios, errores de concepto y críticas. Aunque una gran parte de las desviaciones del comportamiento de los niños son debidas a opresión y desventaja social, algunas pueden estar basadas en factores biológicos o familiares genéticos. Los médicos carecen de medios para corregir los problemas de la sociedad, pero pueden proporcionar a los pacientes y a sus familias herramientas terapéuticas, como los psicótropos, destinados a mejorar los síntomas angustiosos de los trastornos psiquiátricos. Cuando estos agentes se usan de la forma idónea y se administran adecuadamente a niños o adolescentes, pueden obtener importantes beneficios clínicos.

CONSIDERACIONES GENERALES

Cuando se empleen psicótropos en niños o adolescentes, será preciso tener en cuenta varios principios clave. El uso de psicótropos es, básicamente, un tratamiento destinado a mejorar los síntomas puesto que carecen de propiedades curativas. Son muchas las enfermedades que pueden presentar síntomas diana similares y todas ellas deben ser identificadas antes de iniciar su farmacoterapia, ya que el tratamiento dependerá del proceso subyacente. Por ejemplo, el tratamiento del insomnio no será igual si se produce en

el contexto de una enfermedad psicótica o si se debe a un trastorno del estado de ánimo, un trastorno con hiperactividad y déficit de la atención, un trastorno por ansiedad o una situación de tensión psicosocial. Es fundamental realizar una valoración diagnóstica diferencial y considerar distintos enfoques terapéuticos junto con el uso de los psicótropos. La introducción y la administración del tratamiento farmacológico debe formar parte de un plan terapéutico que tome en consideración todos los aspectos de la vida del niño; no debe ser sólo una alternativa a otras intervenciones o administrarse sólo cuando otras intervenciones han fracasado. Los ingredientes fundamentales del éxito de una intervención farmacológica son las expectativas realistas sobre lo que los psicótropos pueden o no pueden hacer y la definición meticulosa de los síntomas diana.

CONDUCTA A SEGUIR

Consideraciones previas al tratamiento

El uso de psicótropos debe ir siempre precedido de una cuidadosa valoración del niño y de su familia, incluyendo los aspectos psiquiátrico, médico, social, cognoscitivo y educativo. Debe obtenerse información diagnóstica del propio niño, de sus padres o tutores y, siempre que sea posible, de sus maestros. Mediante esta valoración, debe poder hacerse un diagnóstico multiaxial basado en los *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)* o la *Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE)*. Como cualquier otra valoración diagnóstica, debe prestarse meticulosa atención al diagnóstico diferencial, incluyendo los factores médicos y neurológicos, así como psicosociales, que puedan haber contribuido a la presentación clínica.

Dado que los trastornos psiquiátricos de los niños y adolescentes pueden ir acompañados de déficits cognoscitivos adicionales y problemas de aprendizaje que a menudo no responden a los psicótropos, es fundamental realizar una cuidadosa valoración neuropsicológica, destinada a descubrir las deficiencias y a definir las intervenciones adecuadas al respecto. Esta valoración puede ayudar al diseño y realización de un plan educativo adaptado a las necesidades del niño.

La evaluación psiquiátrica del niño debe comprender la cuestión básica de si el paciente tiene uno o varios trastornos psiquiátricos que pueden responder a los psicótropos. Si ello es así, el clínico debe decidir cual de los psicótropos es el más adecuado para ese niño teniendo en cuenta su edad y la gravedad y constelación del cuadro sintomático. Siempre han de definirse los síntomas clave del trastorno diagnosticado antes de instaurar una farmacoterapia.

Una vez elegido un psicótropo como el que más probabilidades tiene de ser eficaz, la familia y el niño han de familiarizarse con los riesgos y beneficios de su administración, las posibles alternativas existentes y las probabilidades de que aparezcan efectos secundarios. Estos últimos pueden dividirse según aparezcan al inicio de la farmacoterapia (a corto plazo), los que van asociados a la administración crónica (a largo plazo) y los que se presentan cuando se interrumpe bruscamente la administración del psicótropo (retirada). Al

gunos efectos secundarios pueden ser previstos teniendo en cuenta los conocimientos adquiridos sobre las propiedades farmacológicas del medicamento utilizado (por ejemplo, los efectos adversos anticolinérgicos de los antidepresivos tricíclicos), mientras que otros, en general raros, son inesperados (idiosincrásicos) y difíciles de prever con lo que se conoce sobre las propiedades del fármaco. Los efectos adversos a corto plazo pueden reducirse si se introduce la medicación a dosis bajas que se van elevando lentamente. Los que aparecen a largo plazo exigen una vigilancia de los efectos adversos previsibles (por ejemplo, crecimiento cuando se utilizan estimulantes, función renal y tiroidea cuando se administra carbonato de litio). Los efectos idiosincrásicos obligan a interrumpir la administración del fármaco y a elegir un tratamiento alternativo.

Consideraciones durante el tratamiento

El tratamiento debe iniciarse con la menor posología posible, en general equivalente a la menor de las dosis fabricadas. Se recomienda esta dosis baja como dosis de prueba, ya que pueden alterar al clínico acerca de efectos adversos inesperados o raros. La lenta titulación posológica permite conseguir varios objetivos adicionales. En primer lugar, disminuye las probabilidades de que aparezcan efectos adversos en general; en segundo lugar, permite a la familia y al paciente ajustarse a esta nueva situación y favorece la oportunidad de desarrollar una relación; por último, permite utilizar la menor de las dosis afectivas si estas se incrementan solo cuando es necesario y según las necesidades citadas por el cuadro clínico más que por un margen de dosificación establecido.

Una vez iniciada la farmacoterapia, es necesario mantener contactos frecuentes (semanales o bisemanales) con el paciente y su familia durante la fase inicial del tratamiento a fin de controlar cuidadosamente la respuesta al tratamiento y sus posibles efectos secundarios. Debe intentarse mantener una relación activa con la escuela del niño, bien de forma directa, bien a través de los padres. En cada visita debe hacerse cuidadosa valoración de los posibles efectos secundarios y un ajuste de la posología y de la pauta temporal de la administración de los medicamentos a fin de conseguir los máximos beneficios evitando, al mismo tiempo, los efectos adversos. La evaluación de los efectos secundarios debe incluir los informes subjetivos tanto de los pacientes como de la familia (por ejemplo, dolores de estómago, alteración del apetito) y una valoración adecuada de determinaciones objetivas (por ejemplo, frecuencia cardiaca, cambios de la presión arterial).

Consideraciones durante el tratamiento a largo plazo

Dados nuestros limitados conocimientos sobre los trastornos psiquiátricos en la población pediátrica y los posibles problemas que conlleva la exposición prolongada a cualquier agente extrínseco, parece prudente planificar una reevaluación periódica de la necesidad de mantener el tratamiento

psicofarmacológico. Una regla general que puede aplicarse consiste en hacer una prueba de retirada de la medicación tras un periodo suficiente (6 a 12 meses) de estabilización clínica y psicológica. La interrupción del tratamiento en un momento de tensión social puede provocar confusión con respecto a una posible desestabilización clínica posterior. El clínico debe tener claro cuáles son los síntomas clave a identificar y disponer de un mecanismo que le permita mantener una estrecha observación durante esta fase de retirada del tratamiento. Hay que advertir al paciente y a su familia acerca de los posibles síntomas que pueden aparecer al interrumpir la medicación. Estos síntomas han de distinguirse de una exacerbación del trastorno para el que fueron prescritos los psicótropos. Para reducir al mínimo los síntomas de retirada es importante proceder de una forma gradual y, si está clínicamente indicado, estar preparado para hacer más lenta la reducción progresiva del medicamento.

Como la mayoría de los trastornos psiquiátricos son cuadros crónicos y recidivantes, es necesario disponer de un mecanismo que permita el seguimiento temporal una vez interrumpido el tratamiento farmacológico. En general, las visitas de seguimiento realizadas a los seis meses y al cabo de un año proporciona este tipo de control. A este respecto, es importante enseñar cuidadosamente al paciente y a su familia los posibles "signos de alarma" que pueden avisar sobre una recidiva precoz. Hay que instruir a los pacientes y a sus familias para que acudan al médico ante el primer síntoma de una posible recidiva.

PSICOTROPOS DE USO HABITUAL EN PSIQUIATRIA PEDIATRICA

Estimulantes

La familia de los psicoestimulantes fue la primera clase de productos con eficacia comprobada en el tratamiento de los trastornos de la conducta que aparecen en niños con trastornos por déficit de la atención con hiperactividad. Los estimulantes son fármacos simpaticomiméticos de estructura similar a las catecolaminas endógenas. Entre los compuestos más utilizados de esta clase se encuentran dos estimulantes de acción corta, metilfenidato (Ritalin) y D-anfetamina (Dexedrina), y la pemolina de magnesio de acción prolongada (Cylert). Se cree que todos ellos actúan sobre el sistema nervioso central y periférico evitando la recaptación de catecolaminas por las terminaciones nerviosas presinápticas, impidiendo así su degradación por la monoaminoxidasa. Tanto el metilfenidato (Ritalin) como la D-anfetamina (Dexedrina) son compuestos de acción corta, con un efecto que comienza a los 30 a 60 minutos de su administración y que suele alcanzar su máximo valor clínico al cabo de 1 a 3 horas. Por tanto, para obtener una respuesta diurna constante es necesario utilizar múltiples dosis diarias. Existen preparados de liberación lenta tanto de metilfenidato (Ritalin) como de D-anfetamina (Dexedrina), con los que el efecto clínico máximo aparece de 1 a 5 horas después de su administración. Ello permite el empleo de una sola dosis, a administrar

por la mañana, que será eficaz durante la jornada escolar. Característicamente, el comienzo de la acción de ambos compuestos es rápida, por lo que la respuesta clínica se reconoce con facilidad una vez alcanzada la dosis terapéutica. La pemolina de magnesio (Cylert) tiene una acción más larga, que dura más de 24 horas y por tanto permite emplear una sola dosis diaria. Con frecuencia el comienzo de su efecto se retrasa hasta 2-8 semanas y, en general, se considera que la eficacia de este producto es menos fiable que la de los anteriores.

La indicación fundamental de estos compuestos es el tratamiento del trastorno por déficit de la atención con hiperactividad, que se manifiesta por escasa atención, comportamiento impulsivo y, con frecuencia, importantes inquietud motora y actividad excesiva. Los medicamentos estimulantes reducen la hiperactividad motora y las conductas impulsivas, y permiten al paciente mantener la atención. Estos medicamentos pueden ser también eficaces en los niños y adolescentes con trastorno por déficit de la atención sin hiperactividad y en el tratamiento de los pacientes con retraso mental asociado a trastorno por déficit de la atención con hiperactividad. Por último, al igual que en los adultos, los estimulantes pueden ser útiles en los niños como terapéutica coadyuvante en los trastornos del estado de ánimo rebeldes al tratamiento (trastornos depresivos).

Dada su breve vida media, los estimulantes de acción corta deben administrarse en dosis divididas a lo largo de todo el día, característicamente con intervalos de 4 horas. La dosis diaria total variará de 0,3 mg/kg/día a 2 mg/kg/día. La dosis inicial suele ser 2,5 a 5 mg/día, administrada por la mañana, y se incrementa, en caso necesario en fracciones de 2,5 a 5 mg. cada pocos días, con una pauta de tomas divididas. En algunos casos, puede resultar útil la titulación gradual de una sola administración matutina para determinar la dosis eficaz, repitiendo posteriormente el proceso para la segunda dosis diaria, y, si fuera preciso, para la tercera. Los estimulantes tienen efectos anorexígenos, por lo que puede ser conveniente administrarlos después de las comidas. La pemolina de magnesio se administra habitualmente una sola vez al día, por la mañana. La dosis varía de 1,0 a 2,5 mg/kg/día. La administración suele iniciarse con dosis de 18,75 a 37,5 mg. incrementándose en fracciones de 18,75 mg. cada varios días hasta obtener los efectos deseados o hasta que los efectos secundarios impidan seguir elevando la dosis. Tanto la dextroanfetamina como el metilfenidato existen en forma de comprimidos y preparados de liberación lenta. La pemolina se encuentra en comprimidos.

Los efectos secundarios asociados con más frecuencia a la administración de estimulantes son la supresión del apetito y las alteraciones del sueño. La primera parece estar en relación con la fase activa de la acción del medicamento. No es necesario administrar la medicación antes de las comidas, puesto que la presencia de alimento en el estómago no modifica, aparentemente, la farmacocinética o los efectos sobre la conducta de la misma. Por tanto, es posible administrar estos agentes con las comidas. Si aparece una anorexia importante y son necesarias múltiples dosis para lograr la estabilización de la conducta, puede producirse una pérdida de peso. La alteración del sueño más habitualmente observada

es el retraso en el inicio del sueño que suele acompañar a la administración de la medicación estimulante a últimas horas de la tarde. Menos frecuentes son las alteraciones del estado de ánimo, que oscilan entre un aumento de la tendencia al llanto o de la sensibilidad emocional a un síndrome completo similar a la depresión mayor. Otros infrecuentes efectos secundarios consisten en cefaleas, molestias abdominales, aumento de la letargia y fatiga. Pueden encontrarse también ligeros aumentos de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial (de escasa importancia clínica). Puede desarrollarse una psicosis tóxica asociada a los estimulantes, en general, en el contexto de una rápida elevación de la posología, dosis muy altas o psicosis previas. La psicosis descrita en niños como respuesta a las medicaciones estimulantes se parece a un fenómeno tóxico (alucinaciones visuales y hormigueo) y es distinta a la exacerbación de los síntomas psicóticos de la esquizofrenia. El desarrollo de síntomas psicóticos en un niño tratado con estimulantes precisa una cuidadosa evaluación para descartar la presencia de un trastorno psicótico previo. La administración de pemolina de magnesio (Cylert) se ha asociado con reacciones de hipersensibilidad que afectan al hígado, acompañadas de elevaciones de las pruebas de la función hepática (SGOT y SGPT). Esta reacción se ha observado tras varios meses de tratamiento, por lo que se recomienda disponer de unos estudios previos al tratamiento de la función hepática, que se repetirán (cada 3 a 6 meses) mientras dure la administración del agente.

Recientemente han surgido dudas sobre el desencadenamiento o la exacerbación de trastornos crónicos con tics tras la administración de estimulantes. Existen pruebas de que los niños con historia personal o familiar de trastornos con tics tienen un mayor riesgo de desarrollar un trastorno crónico con tics, que puede persistir tras la retirada del estimulante, cuando son tratados con dichos agentes. Aunque no se sabe si el niño habría desarrollado un trastorno con tics de forma espontánea, mientras no se disponga de mayor conocimiento sobre este punto, debe evitarse la administración de estimulantes en niños en los que se sospecha que existe riesgo de sufrir trastornos con tics.

También se ha prestado atención a los efectos que la administración de estimulantes a largo plazo puede tener sobre el crecimiento. Los informes iniciales basados en un pequeño número de casos sugerían que existía una disminución de la velocidad de crecimiento en niños tratados con estimulantes. Sin embargo, estudios más recientes no han confirmado esta idea. En general, existe acuerdo en que los estimulantes pueden producir un impacto negativo (déficit), aunque pequeño, sobre la velocidad de crecimiento, que queda fácilmente compensado durante los periodos de no administración del fármaco. Sería erróneo atribuir graves efectos de retraso del crecimiento a los estimulantes. Está ciertamente indicado mantener una cuidadosa vigilancia del crecimiento y, si se observa disminución en la velocidad del mismo, optar por interrumpir temporalmente el fármaco o recurrir a una opción terapéutica alternativa.

Cuando se interrumpe bruscamente la medicación estimulante puede presentarse, en algunos niños, un deterioro transitorio de la conducta. Tanto la prevalencia del fenómeno como su etiología son oscuras. Suele durar menos de 24 ho-

ras, pero en algunos casos persiste durante varios días. Por tanto, es recomendable reducir progresivamente la dosis. También pueden ocurrir fenómenos de rebote entre las dosis diarias en algunos niños lo que da lugar a una evolución clínica inconstante y a menudo perturbadora. En estos casos, debe pensarse en la conveniencia de recurrir a tratamientos alternativos.

Los estimulantes están contraindicados en pacientes con ansiedad importante, ya que pueden agravarla. Como ya se ha mencionado, también están contraindicados en pacientes con tics motores o con historia familiar de trastorno de Tourette. Los estimulantes pueden desarrollar interacciones adversas con algunos agentes antihipertensivos reduciendo el efecto de estos. Deben utilizarse con precaución cuando se combinan con los inhibidores de la monoaminooxidasa. Dado que los estimulantes pueden inhibir el metabolismo de los anticoagulantes, los anticonvulsivos y los antidepresivos tricíclicos, su uso combinado con estas medicaciones exige un control adecuado (niveles séricos) y un ajuste de la posología en caso necesario.

En resumen, se ha estudiado ampliamente el efecto de los estimulantes en el tratamiento de los trastornos por déficit de la atención con hiperactividad, habiéndose demostrado que son agentes muy efectivos en estos casos. Sin embargo, los efectos de los estimulantes en los trastornos por déficit de la atención con hiperactividad no son ni paradójicos ni específicos y no sirven para el diagnóstico. Los estimulantes más eficaces son los de acción corta, en los que son precisas múltiples administraciones diarias para mantener el efecto clínico.

Fármacos antidepresivos

La medicación antidepresiva está compuesta por dos familias principales de fármacos: los similares a la imipramina, a los que suele denominarse antidepresivos tricíclicos o ATC, y los inhibidores de la monoaminooxidasa IMAO. Aunque están bien establecidos dentro del arsenal psicofarmacológico destinado al tratamiento de los trastornos psiquiátricos del adulto, su uso en psiquiatría pediátrica a sido escaso, limitándose, casi exclusivamente, a la imipramina. No existe una información adecuada sobre la eficacia y toxicidad de los inhibidores de la monoaminooxidasa (fenelzina [Nardil], tranilcipromina [Parnate]) ni de los antidepresivos más modernos, como la maprotilina (Ludiomil), la trazodona (Desyrel), la amoxapina (Asendin) o la fluoxetina (Prozac) en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos de la infancia.

Antidepresivos tricíclicos (ATC)

Los antidepresivos tricíclicos son estructuralmente similares a las fenotiacinas, pero tienen un espectro de efectos clínicos y adversos distinto. Existen en la actualidad varios antidepresivos tricíclicos disponibles. Entre ellos están las aminas terciarias, como la amitriptilina (Elavil y otros), la imipramina (Tofranil y otros), la doxepina (Sinequan, Adapin) y la trimipramina (Surmontil), y las aminas secundarias como la desipramina (Norpramin, Pertofrane), la nortriptilina (Pame-

lor, Aventyl) y la protriptilina (Vivactil). La imipramina es el único de los antidepresivos tricíclicos que en la actualidad ha sido autorizado en los Estados Unidos por la FDA para uso en poblaciones pediátricas a dosis diarias de hasta 2,5 mg/kg. y sólo en el tratamiento de la enuresis.

La información disponible conseguida en estudios controlados o abiertos así como a partir de informes de casos sugiere que los antidepresivos tricíclicos pueden ser efectivos en distintos tipos de trastornos psiquiátricos de los niños. Sus indicaciones establecidas en psiquiatría pediátrica son la enuresis, los trastornos por déficit de la atención con hiperactividad y la depresión mayor. Otras posibles aplicaciones útiles son el tratamiento del trastorno de Tourette y los trastornos por ansiedad en la infancia.

Los primeros informes de la década de 1970 despertaron preocupación acerca de las posibles diferencias farmacocinéticas de los antidepresivos tricíclicos en los niños, en comparación con los adultos. Estos estudios sugerían que los antidepresivos tricíclicos podrían ser más tóxicos en la infancia, sugerencia basada en dos premisas: primera, que los niños tienen un comportamiento adiposo menor que el de los adultos, lo que podría afectar a la captación, redistribución y almacenamiento de los fármacos en el organismo; segunda, que en los niños la unión de los antidepresivos tricíclicos a la albúmina plasmática es también menor, lo que haría que la cantidad de fármaco libre circulante fuera mayor. Aunque ello puede ser cierto en niños muy pequeños, la información existente, obtenida a través de múltiples informes, así como la amplia experiencia clínica en el uso de antidepresivos tricíclicos durante el último decenio, respalda la idea de que son más las similitudes que las diferencias entre los niños y adolescentes y los adultos en lo que se refiere a la eficacia y toxicidad de estos agentes en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos.

Los antidepresivos son fármacos de acción prolongada con vidas medias que oscilan, en los niños, entre 10 y 17 horas. Se cree que su mecanismo de acción en el tratamiento de la depresión consiste en un efecto bloqueador de la recaptación de los neurotransmisores encefálicos, sobre todo noreadrenalina (NA) y serotonina (5-HT). Aunque en general, los antidepresivos tienen un espectro de acción similar, sus efectos inhibidores sobre la recaptación de neurotransmisores específicos y sus efectos anticolinérgicos son variables. Como la respuesta a los antidepresivos es más rápida en los niños con enuresis y con trastornos por déficit de la atención con hiperactividad que en los tratados por trastornos del estado de ánimo, se ha señalado que los mecanismos de acción de estos agentes serían distintos en los diferentes tipos de trastornos.

Como en cualquier otro tipo de medicación psicótropa, la posología debe ser individualizada para lograr la menor de las dosis efectivas. En el caso de la imipramina, se ha dicho que el límite superior de dosificación de los niños sería 5 mg/kg. Sin embargo, este límite absoluto tiene un escaso significado, dadas las importantes variaciones interindividuales del metabolismo y la eliminación de los antidepresivos tricíclicos que se han observado en estas edades. Por tanto, algunos niños sólo pueden tolerar dosis bajas mientras que otros precisan dosis altas de imipramina (de hasta 5 mg/kg)

para tratar la fobia a la escuela y la depresión mayor en la infancia. El uso de dosis tan elevadas de imipramina o de desipramina en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos pediátricos refleja la creciente impresión de que los niños metabolizan y eliminan los antidepresivos tricíclicos con relativa eficacia.

El tratamiento con un antidepresivo tricíclico debe iniciarse con 10 ó 25 mg. según el tamaño del niño (alrededor de 1 mg/kg) y ajustar lentamente la posología mediante aumentos del 20 ó 30% cada 4 ó 5 días. Cuando se alcance una dosis diaria de 3 mg/kg. (o una dosis afectiva menor), deberán determinarse las concentraciones séricas en estado de equilibrio y realizar un ECG. Si con 3 mg/kg/día no se ha obtenido respuesta y el paciente tolera la medicación sin efectos adversos y muestra un ECG estable, puede incrementarse la dosis en un 30% cada dos semanas. Con cada nuevo aumento debe hacerse una determinación de la concentración sérica en estado de equilibrio y un ECG. La concentración sérica en estado de equilibrio suele alcanzarse al cabo de una semana cuando se mantienen las mismas dosis diarias. Las muestras para realizar esta determinación han de recogerse 10 a 14 horas después de la última dosis. Casi todos los antidepresivos tricíclicos se encuentran en forma de comprimidos o cápsulas. La nortriptilina existe también en forma líquida.

En distintos pacientes tratados con dosis idénticas, las concentraciones del medicamento pueden ser muy distintas, lo que potencialmente permite observar evoluciones muy diferentes, que oscilan entre la falta de respuesta a la mejoría o, incluso, a la toxicidad y yatrogénica. Es útil hacer un control de las concentraciones séricas de los antidepresivos tricíclicos, no solo para predecir la respuesta clínica, sino también para determinar los límites de dicha concentración que se asocian a efectos cardiovasculares indeseables. Por ejemplo, se han encontrado prolongaciones de tiempo de conducción intracardiaca y aumentos en la presión diastólica y de la frecuencia cardiaca en niños con valores séricos superiores a 250 ng/ml (valor combinado de imipramina/desipramina), pero no a concentraciones inferiores. Por el contrario, los efectos secundarios adversos, como la sequedad de boca o los mareos, no suelen ser proporcionales a las concentraciones séricas. Puesto que la eficacia clínica y la toxicidad de los antidepresivos tricíclicos son casi directamente proporcionales a las dosis administradas, y dado que existe una amplia variabilidad individual en los valores séricos que se alcanzan con una dosis determinada, la vigilancia de estos valores séricos podría resultar más pertinente para conseguir los beneficios máximos y evitar la toxicidad que la mera consideración de la dosis diaria, incluso aunque esta esté basada en el tamaño corporal. La vigilancia de los valores séricos puede facilitar el tratamiento al proporcionar una directrices objetivas para hacer los ajustes de la posología. Además, esta vigilancia ayuda también a comprobar el seguimiento del protocolo terapéutico.

Entre los efectos adversos a corto plazo frecuentes de los antidepresivos tricíclicos se encuentran los de tipo anticolinérgico, como sequedad de boca, visión borrosa y estreñimiento. Sin embargo, no existen pruebas de que la administración prolongada de estos fármacos produzca efec-

tos nocivos. Cuando se interrumpe bruscamente su administración, pueden aparecer síntomas gastrointestinales y vómitos. Como los efectos anticolinérgicos de estos agentes limitan la producción de saliva, quizás faciliten la aparición de caries dentales en algunos niños, por lo que es recomendable una revisión odontológica más frecuente en los pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos a largo plazo.

Se han expresado dudas sobre la posible toxicidad cardiaca de los antidepresivos tricíclicos en niños pequeños, sobre todo cuando se administran dosis diarias superiores a 3,5 mg/kg. Por ejemplo, se ha observado de forma reiterada que los niños tienden a presentar pequeñas, pero estadísticamente significativas, elevaciones de la presión arterial diastólica provocadas por la imipramina y la desipramina. Por el contrario, los estudios efectuados en pacientes adultos, sobre todo en ancianos con depresión, demuestran que el efecto cardiovascular potencialmente peligroso más frecuente es la hipotensión ortostática. También se ha observado una taquicardia sinusal (> 100 lpm) en niños tratados con antidepresivos tricíclicos. En niños pequeños, la taquicardia no es, por sí misma, anormal ni tiene trascendencia hemodinámica. De hecho, la taquicardia sinusal es más bien la norma que la excepción en los pacientes pediátricos que acuden a una exploración médica. Sin embargo, en niños mayores o adolescentes, una frecuencia cardiaca persistente superior a 130 lpm tiene una mayor importancia y puede exigir un estudio no invasivo de la función cardiaca, como una ecografía con Doppler que permita la determinación de la fracción de eyección ventricular y el gasto cardiaco.

También se ha informado en repetidas ocasiones de alteraciones electrocardiográficas provocadas por los antidepresivos tricíclicos en niños tratados con dosis superiores a 3,5 mg/Kg. Preskorn et al. (1982) notificaron que con dosis diaria de imipramina de hasta 5 mg/kg habían observado alteraciones electrocardiográficas (reducción de la eficacia de la conducción) siempre que los niveles séricos "totales" de antidepresivos tricíclicos (imipramina + desipramina) superaran los 250 ng/ml, pero no a dosis inferiores. Nosotros hemos observado alteraciones similares asociadas a la desipramina.

La prolongación del intervalo PR durante un tratamiento con antidepresivos tricíclicos carece de consecuencias hemodinámicas si no existe un bloqueo A-V (intervalo PR > 200 mseg.). Un defecto incompleto de la conducción intraventricular derecha es un hallazgo electrocardiográfico normal en el primer decenio de vida y, en ausencia de enfermedad cardiaca subyacente, no existen pruebas confirmadas de que conlleve consecuencia hemodinámica alguna para el paciente. No obstante, el desarrollo de los defectos incompletos de la conducción intraventricular derecha en enfermos tratados con antidepresivos tricíclicos exige un control electrocardiográfico y clínico más estrecho, sobre todo cuando las dosis de los fármacos son elevadas (en especial con dosis superiores a 3,5 mg/kg). Cuando se trata de un corazón sano, una duración del complejo QRS superior a 120 mseg. (bloqueo completo de rama derecha) no implica necesariamente una alteración de la función cardiaca. Sin embargo, puesto que el bloqueo completo de rama derecha produce un retraso de la función electromecánica del ventrículo derecho, su aparición justifica un estudio más profundo (aunque no invasi-

vo) de la calidad de la contracción miocárdica (fracción de eyección y gasto cardiaco). En casos de enfermedad cardiaca, los defectos completos de la conducción intraventricular derecha tienen implicaciones potencialmente más graves. Por tanto, en pacientes con cardiopatías congénitas o adquiridas comprobadas, soplos cardiacos, alteraciones patológicas del ritmo (por ejemplo, bloqueo A-V, taquicardia supraventricular, síndrome de Wolf-Parkinson-White), antecedentes familiares de muerte súbita de origen cardiaco o de cardiomiopatía o hipertensión diastólica (> 90 mm Hg) o cuando existen dudas sobre el estado cardiovascular del enfermo, está indicado realizar un estudio cardiaco completo (no invasivo) antes de iniciar un tratamiento con antidepresivos tricíclicos a fin de determinar la proporción de riesgo/beneficio que ello supone. Este estudio debe incluir una consulta cardiológica, un control Holter de 24 horas y un estudio ecocardiográfico.

No se ha dilucidado cuál pueda ser la importancia clínica en las alteraciones observadas, sobre todo de los pequeños retrasos en la conducción cardíaca en niños generalmente sanos. Hasta cierto punto, son un reflejo de las acciones farmacológicas de los antidepresivos tricíclicos y pueden no ser anuncio de una malfunción cardíaca peligrosa. No obstante, la prudencia aconseja tener cuidado con estos efectos no deseados. Como los demás antidepresivos tricíclicos, la desipramina puede producir un aumento de la frecuencia cardíaca y un retraso de la conducción intracardiaca, pero estos efectos, sin ser pequeños, rara vez parecen tener importancia fisiopatológica en los pacientes no cardiacos (adultos y niños) con ECG basales normales, e incluso en adultos con enfermedades cardiacas. Aunque las concentraciones tóxicas de antidepresivos tricíclicos debidas a sobredosificación producen generalmente importantes efectos depresores sobre la conducción miocárdica y sobre la eficacia contráctil, las dosis o los valores séricos terapéuticamente efectivos en adultos sin alteraciones cardiacas son razonablemente inocuos y no provocan efectos adversos sobre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Sin embargo, pueden producirse, a pesar de ello, graves reacciones cardiovasculares, posiblemente idiosincrásicas, ante dosis o niveles históricos desacomodadamente elevados en pacientes pediátricos, como sugiere la muerte súbita de una niña de seis años tratada con una dosis diaria de 14,7 mg/kg. de imipramina. Aunque no se ha estudiado la reversibilidad de los efectos cardiovasculares adversos provocados por los antidepresivos tricíclicos en los niños, la experiencia clínica indica que las alteraciones cardiovasculares inducidas por la imipramina y la desipramina son reversibles al disminuir las dosis o interrumpir la medicación.

En la actualidad está contraindicada la administración simultánea de antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoaminooxidasa. En general, se recomienda interrumpir la administración del antidepresivo tricíclico o del inhibidor de la monoaminooxidasa al menos dos semanas antes de iniciar la administración de un fármaco de la otra familia de antidepresivos. El tratamiento con antidepresivos de los enfermos con alteraciones cardiovasculares debe hacerse bajo un estricto control médico. En pacientes con historia de convulsiones, los tricíclicos han de utilizarse con precaución ya que pueden reducir el umbral convulsivo. Hay que tener cui-

dado cuando se administran antidepresivos a los pacientes hipertiroideos o a los tratados con medicación tiroidea, ya que pueden desencadenarse arritmias cardiacas. Debe evitarse el consumo excesivo de alcohol en unión de los tricíclicos debido a sus posibles efectos potenciadores. El uso de tricíclicos en pacientes esquizofrénicos y maniacos obliga a tomar precauciones, ya que pueden exacerbar los síntomas psicóticos y maniacos.

La administración simultánea de tricíclicos y medicación antihipertensiva puede bloquear la acción de esta última. Los tricíclicos pueden inducir una disminución del metabolismo de los anticonvulsivos y antipsicóticos, dando lugar a posibles aumentos de la toxicidad de ambos tipos de agentes. Es uso combinado de tricíclicos y aminas simpaticométicas puede provocar hipertensión y crisis hipertensivas.

En resumen, los antidepresivos tricíclicos son fármacos de acción prolongada, eficaces en el tratamiento de la enuresis, los trastornos por déficit de la atención con hiperactividad, la depresión en la infancia y los trastornos por ansiedad juveniles. El tratamiento con antidepresivos tricíclicos, sobre todo a dosis altas superiores a 3,5 mg/kg o cuando las concentraciones séricas resultan superiores a 150 ng/ml., puede hacer que aumente el riesgo de alteraciones electrocardiográficas asintomáticas (sobre todo de los intervalos PR y QRS), indicativas de un retraso en la conducción cardíaca, así como ligeros aumentos de la presión arterial diastólica y en la frecuencia cardíaca. Aunque en algunos niños tal vez sea necesario alcanzar dosis diarias de 5 mg/kg. para conseguir una respuesta clínica y unos valores séricos de antidepresivos tricíclicos superiores a 100 ng/ml., incluso dosis diarias inferiores (2,5-3,5 mg/kg) pueden resultar excesivas para otros niños, en los que se producirían valores séricos excesivamente altos o trastornos de la conducción cardíaca. Las dosis óptimas se sitúan probablemente entre 2,5 y 5 mg/kg. en la mayoría de los niños, pero el tratamiento con estos fármacos en la infancia requiere una optimización basada en la observación clínica, la vigilancia de las concentraciones séricas y el control del ECG. A pesar de la eficacia de los antidepresivos tricíclicos en varios trastornos psiquiátricos de la infancia, su uso obliga a tomar precauciones especiales, a causa de los posibles riesgos de dosificación de tipo accidental, suicida o yatrogénica.

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)

La información de que se dispone acerca de los usos clínicos de los inhibidores de la monoaminooxidasa en psiquiatría pediátrica es extraordinariamente limitada. Se cree que estos agentes ejercen su efecto antidepresivo inhibiendo la acción de la enzima monoaminooxidasa, que es la responsable de la degradación de las catecolaminas. Los inhibidores de la monoaminooxidasa son la hidracina (por ejemplo, fenelcina, Nardil) y los compuestos no hidracínicos (por ejemplo, la tranil cipromina, Parnate). La principal limitación de su uso en niños y adolescentes se debe a su interacción con los alimentos que contienen tiramina (por ejemplo, casi todos los quesos), con las aminas presoras (por ejemplo, la mayoría de los específicos contra el resfriado, las anfetaminas,

los narcóticos, especialmente la meperidina). Esta interacción puede provocar crisis hipertensivas.

No existen indicaciones establecidas para la administración de los inhibidores de la monoaminoxidasa en psiquiatría pediátrica. Algunos informes aislados han sugerido que pueden ser útiles en los trastornos por depresión mayor, los trastornos fóbicos con ansiedad y en los trastornos obsesivos compulsivos. Un reciente estudio controlado en un pequeño número de pacientes respalda su utilidad en el tratamiento de los trastornos por déficit de la atención con hiperactividad. Entre sus efectos adversos a corto plazo se encuentran la posibilidad de desencadenar crisis hipertensivas (tratables con pentolamina) que se asocian a transgresiones dietéticas o a interacciones farmacológicas, hipotensión ortostática, ganancia de peso, mareos y somnolencia. No se conocen sus efectos secundarios a largo plazo en los niños. La extrapolación de la bibliografía publicada sobre adultos parece sugerir que podrían consistir en hipomanía, alucinaciones, confusión y hepatotoxicidad (rara). No se han establecido los márgenes de la posología pediátrica. En dos estudios en los que se empleo fenelcina en niños, se emplearon dosis iniciales de 15 mg. diarios, llegándose hasta 15 mg. tres veces al día en los niños.

Antipsicóticos

Las clases más importantes de antipsicóticos empleadas en la clínica son: 1) las *fenotiacinas*, que comprenden los compuestos de baja potencia (que precisan elevadas dosificaciones mg/día), como la clorpromacina (Thorazine) y la tioridacina (Mellaril) y los compuestos de alta potencia, como la trifluoperacina y la perfenacina; 2) las *butirofenonas* (por ejemplo, haloperidol [Haldol] y pimocida [Oralp]); 3) los *tioxantenos* (por ejemplo, tiotixeno [Navanel]); 4) los *derivados indolona* (por ejemplo, molindona [Moban]); y 5) las *dibenzacepinas* (loxapina y otros). Aunque químicamente muy distintos, todos ellos tiene una farmacología sorprendentemente similar, cuando se administran a dosis equivalentes tienen un rendimiento comparable y sus efectos adversos son muy semejantes. Además, es sumamente probable que los de baja potencia (por ejemplo, clorpromacina y tioridacina) ejerzan efectos secundarios autonómicos indeseable, tales como hipotensión y sedación. Aunque no se ha demostrado que ninguno de los antipsicóticos actualmente disponibles sea superior a los demás en la clínica, algunos pacientes responden bien a uno de ellos pese a haber resultado resistentes frente a otros. El nuevo antipsicótico clozapina ha sido aprobado por la FDA de USA. En grandes estudios clínicos se ha comprobado que es útil para aliviar aún más los síntomas psicóticos en pacientes que no han respondido adecuadamente a los medicamentos más tradicionales o que habían desarrollado efectos adversos intolerables. Aunque la clozapina ha sido asociada a graves depresiones en la médula ósea, parece que este agente puede administrarse con seguridad si se vigila estrechamente la función medular.

Los antipsicóticos sólo están indicados en el tratamiento de los trastornos psicóticos de la infancia pero, sin embargo,

se prescriben para otros muchos trastornos. Se emplean habitualmente en el tratamiento de las complicaciones de los trastornos generalizados del desarrollo y retraso mental, como la agitación intensa, la agresión, la autoagresión y el insomnio. También se ha utilizado en el tratamiento del trastorno de Tourette y en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, así como en sujetos jóvenes con formas agresivas de trastornos de la conducta. Los síntomas diana que con más frecuencia responden a estos medicamentos son la hiperactividad motora (agitación), la agresividad, los tics, las estereotipias, las ideas delirantes y las alucinaciones. Los agentes psicóticos no deben ser empleados en el tratamiento de la ansiedad ni para obtener sedación, ya que en estas situaciones la medicación ansiolítica suele ser muy eficaz.

El mecanismo más aceptado de acción de estos agentes en el tratamiento de la esquizofrenia sería la inhibición de los receptores dopaminérgicos en el encéfalo. Sin embargo, la clozapina, un nuevo, atípico pero aparentemente eficaz antipsicótico, tiene una acción antagonista relativamente potente contra los receptores alfa-1-adrenérgicos centrales. Este medicamento carece de efectos agudos extrapiramidales y su antagonismo de la transmisión dopaminérgica en los ganglios basales y el cerebro límbico es sólo débil.

La dosis oral habitual de los medicamentos antipsicóticos varía entre 3 y 6 mg/kg para las fenotiacinas de baja potencia y de 0,1 a 0,5 (hasta 1,0) mg/kg/día para las fenotiacinas de gran potencia buritofonas, tioxantenos y derivados indólicos. La vida media de estos agentes es relativamente larga (2 a 38 horas en adultos) y, por tanto, no deben administrarse más de dos veces al día. Casi todos ellos existen en forma de comprimidos o cápsulas. Además se dispone de una forma de concentrado líquido de al menos uno de los compuestos de cada clase. Varios (por ejemplo, haloperidol) se encuentra en forma inyectable para administración intramuscular. Se dispone así mismo de preparados "depot" de flufenacina y haloperidol para uso intramuscular que pueden administrarse cada dos a cuatro semanas y que se emplea fundamentalmente en la población adulta para contribuir a asegurar el seguimiento del protocolo terapéutico en los pacientes con graves perturbaciones.

Los efectos adversos a corto plazo más frecuentes de los antipsicóticos son somnolencia, aumento del apetito y ganancia de peso. Los efectos anticolinérgicos, como la sequedad de boca, la congestión nasal y la visión borrosa, aparecen sobre todo con las fenotiacinas de baja potencia mientras que los compuestos de gran potencia (fenotiacinas, butirofenonas, tioxantenos) inducen preferentemente efectos extrapiramidales, como distonía aguda, acatisia (inquietud motora) y parkinsonismo (bradicinesia, temblor, inexpresividad facial).

Al igual que en los adultos, la administración prolongada de medicamentos antipsicóticos puede asociarse al desarrollo de discinesia tardía. Aunque los niños parecen ser, por lo general, menos vulnerables que los adultos a esta complicación, cada vez se admite más que también en ellos puede desarrollarse este potencialmente peligroso efecto secundario. También se ha descrito un síndrome caracterizado por deterioro de la conducta ("disconducta tardía", "psicosis de

supersensibilidad”), como parte de los fenómenos de abstinencia asociados a la interrupción de los agentes antipsicóticos. Este síndrome parece ser cualitativamente distinto de los síntomas diana para los que se prescribió inicialmente el medicamento y suele ceder de manera espontánea después de algunas semanas. Una forma de reducir las reacciones de abstinencia consiste en ir disminuyendo *muy* lentamente la dosificación de los medicamentos antipsicóticos a lo largo de varios meses. Se conoce poco acerca del síndrome neuroléptico maligno potencialmente letal en los jóvenes.

Los dos únicos tratamientos efectivos de la discinesia tardía son la prevención (uso adecuado, indicaciones claras, síntomas diana netos, interrupción periódica del fármaco para valorar la necesidad de seguir administrándolo) y la detección precoz (con controles regulares). Una vez detectado el proceso hay que reducir rápidamente la dosis o interrumpir la administración de medicamento si ello es posible. Los restantes efectos secundarios a corto plazo de los antipsicóticos son de más fácil tratamiento. Puede evitarse la sedación excesiva utilizando antipsicóticos menos sedantes o haciendo que se tome la mayoría del medicamento por la noche. La somnolencia, que no debe confundirse con una alteración cognoscitiva, puede corregirse habitualmente si se ajustan las dosis y el momento de administración. De hecho, no existen pruebas de que los antipsicóticos afecten de forma adversa al conocimiento si se utilizan a dosis bajas. Pueden reducirse los efectos secundarios anticolinérgicos eligiendo un preparado de mediana o alta potencia. Las reacciones extrapiramidales se previenen, en la mayoría de los casos, mediante una titulación lenta de las dosis. Los agentes antiparkinsonianos (por ejemplo, los anticolinérgicos [benztropina, trihexifenidilo], los antihistamínicos [por ejemplo, difenhidramina] y el agente antivírico amantadina) no deben administrarse al mismo tiempo que los antipsicóticos a menos que se considere estrictamente necesario, a causa de los efectos adversos que pueden producir. La acatisia puede ser especialmente problemática en pacientes jóvenes dado que a menudo pasa inadvertida. Hay que tenerla en cuenta en el diagnóstico diferencial de la agitación y la ansiedad en pacientes tratados con antipsicóticos. El propranolol, un antagonista beta-adrenérgico de acción central, suele ser muy útil para el tratamiento de este molesto efecto secundario.

Los antipsicóticos están contraindicados en los pacientes con graves compromisos sensoriales y cuando existen discrasias sanguíneas o depresión de la médula ósea. También están contraindicados en pacientes en los que se sospecha o se ha demostrado la existencia de lesiones encefálicas subcorticales, a causa del riesgo de provocar una reacción hipertérmica. No deben utilizarse en pacientes con hepatopatías ni en los que sufren trastornos convulsivos (debido a la posibilidad de que hagan descender el umbral convulsivo). Los fármacos antipsicóticos pueden elevar las concentraciones de prolactina y dar lugar a amenorrea y galactorrea. Cuando se utilizan de forma simultánea con antidepressivos tricíclicos, aumentan la toxicidad de estos al disminuir la velocidad de su metabolismo.

En resumen, los agentes antipsicóticos solo están indicados en el tratamiento de la sintomatología psicótica. Sin embargo, se utilizan ampliamente en psiquiatría pediátrica para

el tratamiento de los diversos trastornos y síntomas diana, para los que sin embargo existen efectivos tratamientos alternativos farmacológicos. Puesto que el tratamiento prolongado (más de tres meses) con antipsicóticos pueden asociarse a discinesia tardía irreversible, debe hacerse una cuidadosa valoración de la relación riesgo-beneficio de esta terapéutica en todo trastorno no psicótico, reservándolo, posiblemente, para los casos en los que fracasen otras intervenciones. Los antipsicóticos son medicamentos de acción prolongada, por lo que no han de administrarse más de dos veces al día. No deben utilizarse profilácticamente agentes antiparkinsonianos, ya que tienden a agravar el perfil de efectos secundarios de la terapéutica antipsicótica.

Carbonato de litio

El litio es un elemento simple que tiene similitudes químicas con el sodio, el potasio, el calcio y el magnesio. Al igual que ocurre con otros agentes psicótrópos, continúa ignorándose el mecanismo celular exacto por el que este agente produce su efecto más beneficioso. El litio tiene varias acciones celulares que alteran los sistemas hormonales, metabólico y neuronal. No se sabe si las alteraciones así inducidas en estos sistemas son la causa o el efecto de la enfermedad. Basándose en sus posibles acciones biológicas y bioquímicas, las teorías que se han propuesto para explicar el mecanismo de acción del litio son la neurotransmisión (es decir, la interacción con las catecolaminas, la indolamina, con los sistemas colinérgicos y de endofinas, la inhibición de los adrenorreceptores beta), la acción sobre el sistema endocrino (por ejemplo, bloqueo de la liberación de hormona tiroidea y de síntesis de testosterona), el ritmo circadiano (por ejemplo, la normalización de los ciclos sueño-vigilia) y los procesos celulares (por ejemplo, sustitución iónica, inhibición de la adenilato ciclasa). Sin embargo, hasta que no exista mayor información sobre la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos, no será posible determinar cuál de los efectos litio es el responsable de sus acciones terapéuticas.

A pesar de su amplio y bien documentado uso en el adulto, la experiencia sobre el empleo del litio en psiquiatría pediátrica es muy limitada y las pruebas documentales son empíricas. Siguiendo la experiencia obtenida en los adultos, el uso fundamental del litio es en el tratamiento profiláctico y agudo de los trastornos bipolares juveniles de tipo maniaco. El litio puede ser también eficaz en el tratamiento y la profilaxis de la depresión mayor (bipolar y no bipolar), los trastornos esquizoafectivos y como adyuvante en el tratamiento de la esquizofrenia. Aunque se ha demostrado en estudios controlados que el litio ejerce un efecto antiagresivo en determinadas poblaciones, su utilidad en el tratamiento de la conducta agresiva o explosiva, no ha sido establecido. No obstante el litio puede constituir una terapéutica viable en pacientes con conducta agresiva episódica, sobre todo en los que no han respondido a otros tratamientos. Se ha utilizado además con cierto éxito en adultos para tratar algunos tipos de cefaleas (jaqueca crónica en brotes y jaqueca cíclica). Se ha propuesto que el litio también podría resultar beneficioso en el tratamiento de la discinesia tardía, pero los

resultados de las pruebas clínicas realizadas no han sido concluyentes. Se ha sugerido asimismo que podría ser eficaz en el tratamiento de una amplia variedad de trastornos de la conducta en hijos de pacientes con trastornos bipolares que muestran buena respuesta al mismo.

En los adultos, la vida media de eliminación del litio es de alrededor de 24 horas y se tarda de 5 a 7 días en alcanzar un estado de equilibrio. Por tanto, no hay necesidad de determinar las concentraciones séricas del litio más de una vez a la semana, a menos que se plantee una posible toxicidad. Como los trabajos destinados a determinar los márgenes terapéuticos del litio se han basado en muestras recogidas con intervalos de 12 horas, es imprescindible que las muestras de sangre para la determinación del litio sérico se tomen siempre pasadas 12 horas de la última dosis. Existen micro-métodos para la determinación de la concentración sérica de litio, lo que permite recoger las muestras con la técnica de pinchazo en el dedo. Datos recientes apuntan a que los niveles del litio en la saliva son proporcionales a los séricos, lo que podría facilitar el control del tratamiento en niños pequeños en los que a menudo resulta problemática la extracción de sangre.

Dado que existe una compleja relación entre las excreciones de litio y sodio, las asociaciones entre dosis y concentración sérica pueden ser variables y exigen una cuidadosa vigilancia. La dosis inicial habitual de litio oscila entre 150 y 300 mg/día, que se dividen en dos o tres tomas al día. No se conoce el nivel sérico terapéutico del litio en psiquiatría pediátrica. Teniendo en cuenta los datos obtenidos en la población adulta, proponemos unas pautas basadas en una concentración sérica de litio de 0,8 a 1,5 mEq/l para los episodios agudos y de 0,6 a 0,8 mEq/l para la terapéutica de mantenimiento. No obstante, como en cualquier otro tratamiento, siempre deben utilizarse las menores dosis y menores niveles séricos que resulten efectivos.

Las presentaciones de litio consisten en carbonato de litio estándar 300 mg. (comprimidos o cápsulas). Los comprimidos hendidos permiten administrar dosis menores (pueden partirse los comprimidos en cuartos o mitades). Existen preparados de liberación lenta o controlada (Lithobid [300 mg.], Eskalit CR [450 mg.]), que se absorben de manera gradual, alcanzando unas concentraciones máximas alrededor de 3 horas más tarde que las presentaciones habituales. Aunque no parece existir una evidente ventaja en el uso preferente de preparados estándar o de liberación lenta, algunas personas toleran mejor unos u otros. También existe litio en forma líquida (citrate de litio), que contiene 8 mEq por 5 cc (la misma cantidad de litio existente en un comprimido de 300 mg. de carbonato de litio), lo que facilita su administración en pacientes de corta edad o que son incapaces de tomar píldoras.

Los efectos secundarios a corto plazo más comunes del litio consisten en síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos, síntomas renales, como poliuria y polidipsia, y síntomas del sistema nervioso central, como temblor, somnolencia y alteración de la memoria. Los efectos adversos a corto plazo asociados a la administración de litio suelen ser proporcionales a las dosis. La incidencia de toxicidad aumenta de forma directa con la elevación de sus concentraciones sé-

ricas y responde favorablemente a la reducción de la dosis. La administración crónica de litio puede producir alteraciones metabólicas (disminución del metabolismo del calcio, ganancia de peso), endocrinas (disminución de la función tiroidea) y, posiblemente, renales. Por tanto, es imprescindible estudiar la función renal en los niños (BUN, creatinina), su función tiroidea (T3, T4, TSH) y el metabolismo de calcio (Ca.P) antes de iniciar la administración de litio y repetir dichas pruebas al menos cada seis meses. Deben tomarse precauciones especiales cuando se utiliza este medicamento en pacientes con alteraciones neurológicas, renales o cardiovasculares.

Se han planteado dudas, aunque no claramente sustentadas, sobre las posibles interacciones adversas con el litio y los antipsicóticos (sobre todo el haloperidol), que podrían inducir el desarrollo de encefalopatía. No obstante en la práctica clínica el uso juicioso de las combinaciones de litio y antipsicóticos no sólo es inocuo, sino que a menudo es necesario. Deben tomarse precauciones cuando se administra litio junto a medicamentos que reducen su depuración renal, como los diuréticos tiazídicos y los antiinflamatorios no esteroideos, ya que ello puede dar lugar a un aumento de la concentración sérica del metal.

En resumen, aunque está bien establecido en el tratamiento agudo y profiláctico de los trastornos del estado de ánimo en los adultos, el uso del litio en psiquiatría pediátrica es aún, aunque prometedor, experimental. La administración de sales de litio exige estudios previos al tratamiento y el seguimiento periódico de las funciones renal y tiroidea, así como un estrecho control de sus concentraciones sanguíneas. Las nuevas técnicas podrán permitir la determinación de los valores de litio en la saliva.

Medicamentos ansiolíticos

Es escasa la información existente sobre la eficacia y la toxicología de los agentes ansiolíticos en psiquiatría pediátrica. Los medicamentos más importantes dentro de esta clase son las benzodiazepinas (BZD). También se emplean otros compuestos, como algunos barbitúricos, algunos productos estructuralmente relacionados con el alcohol (por ejemplo el hidrato de cloral, el paraldehído, el meprobamato) y los antihistamínicos sedantes (por ejemplo, la difenhidramina, la hidroxicina y la prometacina). No hay información sobre el uso en psiquiatría pediátrica del nuevo agente ansiolítico no benzodiazepínico atípico, la buspirona.

Gracias a sus propiedades farmacológicas (efectos clínicos) y toxicológicas (cómodo margen de seguridad), las benzodiazepinas son los ansiolíticos más utilizados en los adultos. En ellos, las benzodiazepinas se absorben a una velocidad intermedia, alcanzándose máximas concentraciones plasmáticas de 1 a 3 horas después de su administración. Casi todas las benzodiazepinas son lipófilas y se unen en elevada proporción a las membranas plasmáticas. Muchas de ellas tienen metabolitos activos, que son los que dominan la evolución de su actividad. Las benzodiazepinas tienden a producir mínimas interacciones farmacocinéticas con otros fármacos. En el adulto, pueden producir tolerancia (y tolerancia

cruzada con otras benzodiazepinas) y dependencia (fisiológica [de adición] y psicológica [habituación]).

Los ansiolíticos disminuyen las respuestas de conducta condicionadas y espontáneas en los animales de laboratorio, elevan el umbral de convulsiones, producen ataxias y potencian los efectos sedativos de otros sedantes como los barbitúricos. Las benzodiazepinas también tienen zonas de unión de alta afinidad e interactúan con los componentes de membrana de los receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA) y los sistemas de transporte del ión cloruro, al que se ha atribuido el mecanismo de acción de su efecto ansiolítico.

No existen indicaciones establecidas para el uso de los ansiolíticos en psiquiatría pediátrica. Sin embargo, dado su perfil de toxicidad y cómodo margen de seguridad, estos agentes, y en especial los antihistamínicos, suelen prescribirse a niños pequeños para tratar síntomas de agitación e insomnio cuando se encuentra un claro diagnóstico DSM. Como el perfil farmacológico de los ansiolíticos incluye la desinhibición de la conducta y como muchos trastornos psiquiátricos de los niños se caracterizan por dicha inhibición, la administración de estos agentes cuando no existe una indicación específica conlleva riesgo de empeorar el cuadro clínico.

Entre las posibles indicaciones de los ansiolíticos en psiquiatría pediátrica se encuentran los síntomas y trastornos de la ansiedad de los niños. Desde hace algunos años, las benzodiazepinas de alta potencia, como alprazolam y clonazepam, son considerados cada vez más como un tratamiento inocuo y eficaz para los trastornos por pánico del adulto, con o sin agorafobia. Los trastornos por ansiedad en los niños incluyen los trastornos por angustia de separación, los trastornos por ansiedad excesiva y los trastornos por evitación. Trabajos recientes sugieren que también en los niños pueden aparecer trastornos por ansiedad de tipo adulto, como el trastorno por pánico y la agorafobia, que responden a las benzodiazepinas de gran potencia. Las benzodiazepinas también son útiles en el tratamiento coadyuvante en los episodios psicóticos agudos y en el tratamiento de la esquizofrenia rebelde. Las benzodiazepinas cloradas, como el clonazepam y el clorazepato, pueden resultar especialmente útiles en el tratamiento de las convulsiones parciales complejas. En los adultos, el rápido comienzo de la acción del diazepam y su tendencia a producir euforia han hecho de él un fármaco popular para la adicción. El lorazepam y el oxazepam no tienen metabolitos activos y no tienden a acumularse en los tejidos, lo que los hace preferibles para una terapéutica sintomática a corto plazo. Si se prevé un tratamiento a largo plazo, serán preferibles las benzodiazepinas de acción más prolongada, ya que la administración de una sola dosis al día mejora el seguimiento de la posología prescrita y hace más fácil la tolerancia a la posterior retirada del medicamento.

En general, la toxicidad clínica de las benzodiazepinas es escasa. Los efectos adversos más frecuentemente encontrados a corto plazo son la sedación, la somnolencia y el descenso de la agudeza mental. A dosis altas, pueden producir cuadros de confusión. En los adultos, las benzodiazepinas se han asociado a efectos depresivos adversos. Con excepción del riesgo potencial de tolerancia y dependencia (riesgo cuya tolerancia se sospecha, pero que no está bien estudiado en los adultos, mientras que, como tal riesgo, se

desconoce en los niños), no existen efectos adversos conocidos a largo plazo asociados al tratamiento con benzodiazepinas. Pueden presentarse efectos adversos debidos a abstinencia, por lo que estos agentes deben retirarse "siempre" lentamente.

El tratamiento con benzodiazepinas puede producir depresión del sistema nervioso central, por lo que debe advertirse a los pacientes sobre la posible disminución de su capacidad de alerta y de la potenciación que sobre este efecto tiene el uso concomitante de alcohol, barbitúricos, narcóticos, otras medicaciones ansiolíticas, antipsicóticos, antidepresivos y anticonvulsivos.

Otros medicamentos

Fenfluramina

El clorhidrato de fenfluramina es una amina simpaticomética estructuralmente relacionada con las amfetaminas. Se ha demostrado que la fenfluramina disminuye las concentraciones sanguíneas y cerebrales de serotonina en los animales. Esta capacidad para influir en el metabolismo de la serotonina es el mecanismo de acción que se ha propuesto para su efecto en el hombre. El descubrimiento de que un 30 a 40% de los pacientes con síndrome de autismo tienen elevados niveles de serotonina ha estimulado la investigación de este medicamento en el tratamiento de esta entidad. Los primeros estudios sugirieron que se producía una mejoría en la capacidad de sociabilidad, en la comunicación y en las funciones cognoscitivas, con disminución de la hiperactividad y de los síntomas sensitivomotores. Sin embargo los estudios de seguimiento no han podido corroborar estas primeras impresiones. No obstante los estudios clínicos aún apuntan a la aparición de mejoría en determinadas poblaciones de niños autistas, sobre todo en los que tienen un CI superior a 40 y una agitación intensa. La dosis recomendada es de 1,5 mg/kg/día, pero se han publicado límites de dosis óptimas de 1,1 a 1,8 mg/kg/día. Se han sugerido sistemas de administración flexibles, pero en general el protocolo utilizado consiste en dos dosis diarias. Se ha observado un comienzo de la respuesta ya al segundo día del tratamiento. Los efectos terapéuticos notificados son: mejoría del patrón sueño, aumento de la capacidad de relación y animación de la expresión facial, así como disminución de la irritabilidad, de las rabietas, de la agresividad, de la automutilación y de la hiperactividad. Los efectos secundarios notificados han sido somnolencia, irritabilidad, pérdida de peso, e inhibición del apetito. Tras la interrupción del tratamiento se han observado aumentos transitorios de la irritabilidad, de la inquietud, y alteraciones del ritmo del sueño. Sin embargo, en general, estos efectos secundarios parecen proporcionarles a las dosis y mínimos a dosis terapéuticas; responden rápidamente a la reducción de las dosis o a la interrupción del fármaco.

La fenfluramina está contraindicada en pacientes con glaucoma. No debe administrarse al mismo tiempo o dentro de los catorce días siguientes a la administración de inhibidores de la monoaminoxidasa. Debe emplearse con precaución

cuando se empleen simultáneamente potentes agentes anes-tésicos, a causa del efecto depresor de las catecolaminas que produce la administración prolongada de fenfluramina. Otros medicamentos con efectos estimulantes del sistema nervio-sos central también han de utilizarse con precaución si se com-binan con fenfluramina, dados sus potenciales efectos aditivos.

En resumen, parece que la fenfluramina posee limitados efectos terapéuticos similares a los de las anfetaminas en al-gunos niños con autismo. De la información disponible no puede deducirse una conclusión sobre la relación entre los niveles iniciales de serotonina, los efectos clínicos y la res-puesta de síntomas.

Clonidina

La clonidina es un derivado imidazólico con propiedades agonistas alfa-adrenérgicas centrales que se ha utilizado sobre todo en el tratamiento de la hipertensión. A dosis bajas, parece estimular los autorreceptores inhibidores presinápti-cos del sistema nervioso central. Sus indicaciones estableci-das en psiquiatría consisten en los síndromes de abstinencia de fármacos, el trastorno de Tourette y, más recientemente, los trastornos por déficit de atención con hiperactividad. Otras posibles indicaciones son el tratamiento de las conductas autolesivas y agresivas. Informes sobre casos aislados sugie-ren que la clonidina puede ser eficaz en los trastornos afecti-vos, los trastornos obsesivos compulsivos, los trastornos por ansiedad, la discinesia tardía y las psicosis. La clonidina es un agente de acción relativamente corta, con una vida me-dia plasmática que oscila desde alrededor de 5,5 horas (en niños) hasta 8,5 horas (en adultos).

La posología diaria ha de ser titulada e individualizada. Las dosis diarias habituales son de 3 a 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$, repartidos en dos o tres tomas al día. El tratamiento suele iniciarse con la menor de las dosis manufacturadas, es decir, medio o un comprimido de 0,1 mg según el tamaño del niño (alrededor de 1 a 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$.) y se van incrementando en función de la respuesta clínica y de los efectos adversos. La dosis inicial puede administrarse más fácilmente por la noche o antes de acostarse, con lo que se evita la sedación, que es el efecto secundario más frecuente a corto plazo. En algunos casos también puede producir hipotensión, sequedad de boca, de-presión y confusión. No se sabe que la clonidina haya dado lugar a efectos secundarios a largo plazo. En los adultos hi-pertensos, la retirada brusca de la clonidina ha dado lugar a un rebrote de la hipertensión. Aunque esto no es tan gra-ve en adultos normotensos es aconsejable ir disminuyendo lentamente la medicación hasta su completa retirada. No de-be administrarse clonidina de forma simultánea con los beta-bloqueantes, ya que se han observado interacciones adversas entre ambos medicamentos.

En resumen, la clonidina es una nueva y bienvenida con-tribución a la farmacoterapia de los trastornos psiquiátricos infantiles, para los cuadros y síntomas en los que antes se empleaban antipsicóticos. Como su perfil de defectos secun-darios es relativamente inocuo en comparación con el de aquéllos, debe ser considerada como el medicamento de

elección en las indicaciones en las que se recomienden am-bos tipos de fármacos. La clonidina ofrece una clara alterna-tiva terapéutica en el trastorno de Tourette y quizás también en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, so-bre todo en los casos en que otros agentes han resultado ine-ficaces o mal tolerados.

Betabloqueantes

Los agentes bloqueadores betaadrenérgicos han sido am-pliamente estudiados en el tratamiento médico de distintos procesos, incluyendo la hipertensión y las arritmias cardíacas. El propranolol, un antagonista betaadrenérgico no selectivo (afecta tanto a los receptores beta-1 como a los beta-2) ha recibido recientemente una considerable atención en lo que se refiere a su posible uso en algunos trastornos psiquiátri-cos, tales como la acatisia medicamentosa, los trastornos por ansiedad, la esquizofrenia y los trastornos de la conducta agresivos y autoagresivos.

Los efectos del propranolol se deben a su capacidad para bloquear a los receptores betaadrenérgicos en múltiples lu-gares del organismo. Este agente cruza la barrera hematoen-cefálica, propiedad a la que probablemente se debe, en parte, su eficacia en los trastornos psiquiátricos, pero que también preocupa por la posibilidad de que pueda producir toxici-dad en el sistema nervioso central. En la actualidad, no se sabe con seguridad si los beneficios obtenidos con este me-dicamento se deben sobre todo a sus efectos centrales o pe-riféricos.

El propranolol se encuentra en formas oral e inyectable. Tras su administración oral, la absorción es prácticamente total. Gran parte del medicamento sufre un metabolismo de pri-mer paso en el hígado y sólo alrededor de la tercera parte de la dosis administrada alcanza la circulación sistémica. Sin embargo existen variaciones individuales de hasta 20 veces en su eliminación hepática. La eliminación hepática dismi-nuye al aumentar la dosis, lo que supone un fenómeno de saturación. La vida media tras una administración prolonga-da es de unas 4 horas. Gran parte del fármaco se une a las proteínas plasmáticas, y su metabolismo es prácticamente completo antes de ser excretado por la orina.

No existen hoy indicaciones establecidas para los betablo-queantes en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos de niños y adolescentes, pero se están investigando sus posi-bles usos en este campo. En la actualidad, dicha investiga-ción se centra en el empleo de propranolol en el tratamiento de las conductas agresivas y autoagresivas graves. Se ha su-gerido que este agente podría ser asimismo eficaz en el tra-tamiento de la esquizofrenia, los trastornos por ansiedad, el temblor inducido por el litio, la acatisia inducida por los neu-roelépticos y, quizás, el trastorno de Tourette. También se ha visto que los betabloqueantes son eficaces en el tratamiento de la acatisia secundaria a los antipsicóticos y en el temblor producido por el litio.

Varios investigadores han comunicado éxitos en el trata-miento de la conducta agresiva grave con propranolol en pa-cientes con retraso mental de cualquier edad, adultos con esquizofrenia y trastornos explosivos de la conducta en su-

jetos jóvenes. En las poblaciones infantil y adolescente, se ha comprobado un descenso de la intensidad y frecuencia de los episodios agresivos en pacientes que no habían respondido a otras intervenciones psiquiátricas. Ciertos investigadores señalan la necesidad de utilizar dosis altas de propanolol, pero los estudios más recientes indican que dosis entre 40 y 289 mg/día, administrados en fracciones 2 a 3 veces al día, resultan eficaces. En general, los enfermos reciben de 10 a 20 mg dos veces al día. Los límites de dosis utilizados en los trastornos psiquiátricos pediátricos que precisan esta medicación son, aproximadamente, 1-8 mg/kg/día.

Los efectos adversos a corto plazo del propanolol no son, por lo general, graves y suelen ceder al reducir o interrumpir la medicación. Se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento o diarrea leve. Los efectos secundarios psiquiátricos parecen ser relativamente raros pero pueden existir, y consisten en sueños vívidos, depresión y alucinaciones. Las reacciones alérgicas, puestas de manifiesto por erupción cutánea, fiebre y púrpura, son asimismo raras, pero se han notificado también y pueden obligar a la interrupción del tratamiento. La capacidad de propanolol para producir el bloqueo betaadrenérgico puede causar bradicardia e hipotensión, así como el aumento de la resistencia del árbol respiratorio. Por tanto, está contraindicado en los asmáticos y en algunos pacientes cardíacos. El propanolol también puede incrementar la acción hipoglucemiante de la insulina y enmascarar una taquicardia que podría advertir al paciente o al médico sobre la amenaza de una reacción hipoglucémica. Por tanto este medicamento debe ser empleado con precaución en los diabéticos. No existen efectos conocidos a largo plazo asociados a la administración prolongada de propanolol. Su interrupción brusca puede ir acompañada de hipertensión de rebote, por lo que se recomienda un descenso progresivo de la dosis.

En resumen, el propanolol constituye una alternativa en el tratamiento farmacológico de los trastornos agresivos de la conducta y en el alivio de algunos defectos adversos de los antipsicóticos (acatisia) y el litio (temblor). Ofrece la ventaja de un perfil de efectos secundarios relativamente bajo y debe ser ensayado primero en aquellas indicaciones, distintas a las psicosis, que comparte con los antipsicóticos.

Anticonvulsivos

Los anticonvulsivos están indicados en el tratamiento de los trastornos convulsivos. En la actualidad no se aconseja su uso en el tratamiento de trastornos psiquiátricos de la infancia que no den lugar a convulsiones. Se han asociado los trastornos convulsivos crónicos de los niños y los síntomas de distintos estados psicopatológicos, tales como déficit de las habilidades cognitivas, alteraciones del estado de ánimo y problemas de conducta. En estas circunstancias, lo más importante es el diagnóstico y tratamiento correcto del trastorno convulsivo subyacente. La discusión de los usos no psiquiátricos de estos agentes escapa a los límites de esta presentación. Sin embargo, puede decirse que los anticonvulsivos, fundamentalmente la *difenilhidantoína* (*fenitoína*)

y la *carbamacepina* se han usado en la práctica clínica, pese a la ausencia de demostración científica clara, para tratar alteraciones inespecíficas de la conducta, especialmente las asociadas a brotes de agresividad, impulsividad e inquietud en ausencia de signos clínicos o electroencefalográficos de actividad compulsiva.

Difenilhidantoína (fenitoína)

Es la hidantoína anticonvulsiva que se usa con más frecuencia. Dentro de los límites terapéuticos, satura su vía metabólica y por ello, la relación entre dosis y concentración plasmática no es lineal y su vida media depende de su concentración plasmática. Aproximadamente el 90% del compuesto se une de forma irreversible a las proteínas del plasma, por lo que los procesos o agentes que modifican los valores de éstas pueden alterar la concentración plasmática de la difenilhidantoína. Este fármaco se metaboliza en el hígado y se excreta por la orina. La velocidad de su metabolismo hepático es inversamente proporcional a la edad (su metabolismo aumenta al disminuir la edad). El mecanismo de acción en el control de las convulsiones parece depender de la estabilización de las membranas. Para una dosis dada, existe una amplia variación individual de concentraciones plasmáticas, por lo que es preciso efectuar una cuidadosa vigilancia de la respuesta clínica y de los valores plasmáticos durante su administración. Las dosis diarias iniciales recomendadas varían de 5 a 10 mg/kg/día y las concentraciones plasmáticas terapéuticas se hallan entre 10 y 29 µg/ml.

Los efectos secundarios de la difenilhidantoína depende de la duración y de la vía de administración así como de la dosis o de las concentraciones plasmáticas del medicamento. Pueden aparecer síntomas gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos y molestias epigástricas, que en general mejoran al repartir las dosis del fármaco o al tomarlo con las comidas. Se han descrito raras respuestas idiosincrásicas, como disfunción hepática, trastornos inmunológicos, depresión de la médula ósea y reacciones cutáneas de gravedad variable. También se han notificado acné, hirsutismo y tosquedad de la piel y los rasgos faciales. La toxicidad aguda se manifiesta fundamentalmente por síntomas del sistema nervioso central, que consisten en nistagmo, ataxia, disartria, letargia, diplopia, vértigo, visión borrosa, midriasis e hiperactividad de los reflejos tendinosos. El efecto de la toxicidad sobre la conducta comprende hiperactividad, infantilismo, somnolencia, alucinaciones y confusión. La aparición de estos síntomas, incluso en presencia de concentraciones dentro de límites terapéuticos, exige una reducción de las dosis, a la que a menudo responde. La administración crónica del medicamento ha sido asociada a hiperplasia gingival y neuropatías periféricas leves. Además, se ha notificado un raro síndrome tóxico caracterizado por trastornos de la conducta y del conocimiento, asociado a uso prolongado de este agente, incluso a dosis terapéuticas. La difenilhidantoína debe ser utilizada con precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática, puesto que el hígado es el lugar fundamental de biotransformación del medicamento. Es preciso interrumpir la administración del

medicamento si se desarrolla una erupción cutánea, y no debe reiniciarse si se trata de una erupción exfoliativa, aunque sí puede reinstaurarse si es de un tipo sarampionoso más leve cuando aquella haya desaparecido por completo. Es imprescindible evitar la presencia de concentraciones séricas persistentemente superiores al límite terapéutico, puesto que pueden dar lugar a un estado de confusión. Para conseguir una posología óptima, es necesario determinar las concentraciones séricas del medicamento, especialmente en los casos en que se emplea asociado a otros medicamentos, dado que muchos compuestos interfieren en su farmacocinética, produciendo aumentos o descensos de sus valores en plasma.

Carbamacepina

Este anticonvulsivo está estructuralmente emparentado con los antidepressivos tricíclicos. Reduce la difusión de la actividad convulsiva, pero su lugar de mecanismo de acción no se conoce con seguridad. Es el fármaco de elección en el tratamiento de la epilepsia de lóbulo temporal (convulsiones parciales complejas). Cuando se administra por vía oral, la carbamacepina se absorbe con rapidez. Se metaboliza en el hígado, dando lugar a varios metabolitos activos, y se excreta por la orina. Es un autoinductor y, en consecuencia, tras una administración prolongada su vida media difiere de la obtenida tras una sola dosis. En estos casos, la vida media varía entre 13 y 17 horas y la de sus metabolitos activos equivale, probablemente, a 5 u 8 horas. Esta corta vida media exige varias administraciones diarias, a menudo cada 6 a 8 horas. La concentración plasmática terapéutica ha sido indicada como 4-8 microg/ml., según los autores, y la dosis diaria recomendada en niños oscila entre 20 y 30 mg. Puesto que la relación entre dosis y concentración plasmática es variable e incierta, con notables variaciones individuales, se recomienda vigilar sus niveles en plasma.

Aunque no posee indicaciones psiquiátricas específicas, la carbamacepina ha sido utilizada en el tratamiento de niños con conductas agresivas o impulsivas, sin que haya demostrado su eficacia. En estudios recientes realizados en adultos se ha sugerido que este agente sería eficaz en el tratamiento de los trastornos bipolares de tipo maníaco, como alternativa a la administración de litio.

Sus efectos secundarios a corto plazo más frecuentes son mareos, somnolencia, náuseas, vómitos, visión borrosa. Los pacientes tienden a desarrollar tolerancia a efectos secundarios con el tiempo y a menudo pueden corregirse incrementando gradualmente la dosis o reduciendo la cantidad administrada. Los síntomas agudos de toxicidad consisten en ataxia y diplopia y se asocian a elevadas concentraciones plasmáticas. Se han descrito reacciones idiosincrásicas, tales como depresión de la médula ósea, hepatotoxicidad y alteraciones cutáneas pero son, aparentemente, raras. Sin embargo, dada la gravedad de las reacciones, es preciso realizar un control metódico del hemograma, de la función renal y de la función hepática durante el tratamiento.

La carbamacepina está contraindicada en pacientes con historia de depresión de la médula ósea. Si esta aparece, debe interrumpirse su administración. El uso simultáneo de más de un anticonvulsivo puede dar lugar a disminución de las concentraciones séricas de los distintos agentes, por lo que es preciso ajustar la dosis. El uso concomitante de anticonvulsivos y litio puede incrementar el riesgo de neurotoxicidad. Para una posología óptima es necesario determinar sus concentraciones séricas. Esta determinación es particularmente importante cuando se emplean junto a otros medicamentos, dado que estos pueden interferir la farmacocinética del anticonvulsivo, dando lugar a elevaciones o descensos de sus valores plasmáticos.

Ciertos informes sobre la desinhibición de la conducta como consecuencia del uso de fenobarbital o primidona (que tiene al fenobarbital como principal metabolito) ha planteado la cuestión de la utilidad de estos medicamentos en la infancia. Se ha sugerido que este fenómeno puede ser más frecuente en los que padecen trastornos previos de la conducta. Sin embargo, existen niños que reciben un tratamiento satisfactorio de su trastorno convulsivo sin que aparezca esta complicación. En general, se deben tomar precauciones si se utilizan estos agentes en el tratamiento de niños con trastornos de la conducta.

En resumen, no existen indicaciones claras para el uso de los agentes anticonvulsivos en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos de los niños cuando no existe una clara actividad convulsiva. La carbamacepina puede ser útil como tratamiento de segunda línea en el trastorno bipolar infantil de tipo maniaco.

TABLA I

CLASES DE MEDICAMENTOS E INDICACIONES CLINICAS EN PSIQUIATRICA PEDIATRICA

Clase	Indicaciones	Posibles indicaciones y comentarios
Estimulantes	Trastorno por déficit de la atención con hiperactividad	Posiblemente eficaz en el retraso mental con trastorno de la atención con hiperactividad
	Tratamiento coadyuvante en la depresión rebelde al tratamiento	Posiblemente eficaz en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad del adulto

TABLA I (CONT.)

<i>Clase</i>	<i>Indicaciones</i>	<i>Posibles indicaciones y comentarios</i>
Antidepresivos	Enuresis Trastorno por déficit de la atención con hiperactividad Depresión mayor Trastornos por ansiedad	Trastorno de Tourette con trastorno por déficit de la atención con hiperactividad Trastorno por déficit de la atención con hiperactividad con trastorno simultáneo de la conducta, depresión o trastorno por ansiedad Trastorno obsesivo-compulsivo (antidepresivos serotoninérgicos) Posiblemente eficaz en el trastorno por déficit de la atención con hiperactividad del adulto Con litio en el trastorno bipolar, depresivo Precisa control de valores séricos y electrocardiograma
Antipsicóticos	Psicosis Trastorno de Tourette	Trastorno por déficit de la atención con hiperactividad Agresión y autoagresión en los trastornos de la conducta Con litio en la manía aguda con psicosis Agresión y autoagresión en los trastornos del desarrollo con retraso mental Conviene determinar cuidadosamente el riesgo de discinesia tardía
Litio	Trastorno bipolar Coadyuvante en la terapéutica de la depresión rebelde al tratamiento	Niños hiperagresivos Niños que presentan alteraciones inespecíficas de la conducta, hijos de padres con trastorno bipolar que responde al litio
Ansiolíticos (benzodiazepinas de gran potencia)	Trastornos por ansiedad en la infancia Síndromes por ansiedad de tipo adulto en niños	Considerar el riesgo de desinhibición y sedación excesiva Clonazepam en el trastorno de Tourette
Anticonvulsivos	Ninguno en los trastornos no convulsivos	Carbamezapina como agente antimaniaco de segunda línea Posible uso de ácido valproico como agente antimaniaco
Otros medicamentos		
Fenfluramina	Ninguna	Posible efecto de tipo estimulante en los trastornos del desarrollo
Clonidina	Trastorno de Tourette Trastorno por déficit de la atención con hiperactividad	Agresión y autoagresión en los trastornos del desarrollo con retraso mental Agresión y autoagresión en los trastornos de la conducta
Betabloqueantes	Acatisia Temblor inducido por el litio	Agresión y autoagresión en los trastornos del desarrollo con retraso mental Agresión y autoagresión en los trastornos de la conducta Posibles efectos beneficiosos en el trastorno de Tourette

TABLA II
PSICOTROPOS DE USO HABITUAL EN PSIQUIATRÍA PEDIÁTRICA

<i>Medicamento</i>	<i>Dosis diaria</i>	<i>Posología</i>	<i>Efectos adversos frecuentes</i>
Estimulantes Dextroanfetamina Metilfenidato Pemolina de magnesio	0,3-2,0 mg/kg. 1,0-2,5 mg/kg.	Dos veces al día Una vez al día	Insomnio, anorexia, adelgazamiento, depresión, psicosis (rara, con dosis muy altas), elevación de la frecuencia cardíaca y presión arterial (leve), alteración de las pruebas de función hepática (con premolina) Posible reducción de la velocidad de crecimiento con uso prolongado. Entre los efectos de la retirada se incluyen posibles fenómenos de rebote
Antidepresivos tricíclicos (imipramina, desipramina, amitriptilina, nortriptilina)	2,0-5,0 mg/kg. 1,0-3,0 mg/kg. (dosis ajustada a concentraciones séricas)	Una o dos veces al día	Efectos anticolinérgico (sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa): adelgazamiento; cardiovasculares (leve aumento) presión arterial diastólica y conducción electrocardiográfica con dosis diarias < 3,5 mg/kg. El tratamiento exige control de valores séricos y electrocardiograma. Efectos a largo plazo desconocidos. Pueden aparecer efectos de retirada (intensos síntomas gastrointestinales, malestar general) La sobredosis puede ser mortal
Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (fenelcina, tranilcipromina)	0,5-1,0 mg/kg.	Una o dos veces al día	Restricciones dietéticas estrictas (alimentos ricos en tiramina). Crisis hipertensivas con transgresiones o algunos medicamentos. Aumento de peso, somnolencia, cambios de la presión arterial, insomnio, toxicidad hepática (rarísima)
Antipsicóticos Baja potencia (clorpromacina, tioridacina)	3-6 mg/kg	Una o dos veces al día	Anticolinérgicos (sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa —más frecuentes con los agentes de baja potencia); ganancia ponderal, reacciones extrapiramidales (disonía, rigidez, temblor, acatisia —más frecuentes con los de gran potencia). Somnolencia. Riesgo de discinesia tardía con administración prolongada. Discinesia de abstinencia al interrumpir la medicación
Gran potencia (haldol, flufenacina, tiotixeno)	0,1-0,5 mg/kg	Una o dos veces al día	
Litio	10-30 mg/kg (dosis ajustada a concentraciones séricas)	Una o dos veces al día	Poliuria, polidipsia, temblor, náuseas, diarrea, ganancia ponderal, somnolencia, alteraciones cutáneas. Posibles efectos sobre la función tiroidea y renal con la administración prolongada. El tratamiento exige control de las concentraciones de litio y las funciones tiroidea y renal
Ansiolíticos Benzodiacepinas Clonacepan	0,01-0,04 mg/kg.	Una o dos veces al día	Somnolencia, desinhibición, agitación, confusión, depresión
Alprozolam	0,02-0,07 mg/kg.	Tres veces al día	
Otros medicamentos Clonidina	3-10 mg/kg.	Dos o tres veces al día	Sedación, hipotensión, sequedad de boca, confusión, depresión. Irritación local con los preparados transcutáneos
Propranolol	2-8 mg/kg.	Dos o tres veces al día	Sedación, hipotensión, braquicardia, sequedad de boca, confusión, depresión, rebote
Fenfluramina	1-2 mg/kg.	Dos veces al día	Anorexia, irritabilidad, somnolencia, pérdida de peso, insomnio (al interrumpir el fármaco)
Anticonvulsivos Carbamacepina Difenilhidantoína	10-20 mg/kg. 5-10 mg/kg.	Dos veces al día Una o dos veces al día	Depresión de la médula ósea (precisa valor basal y control periódico del hemograma), mareos, somnolencia, erupción cutánea, náuseas, alteración de las pruebas de función hepática, nistagmo, lenguaje confuso, confusión, anemia megaloblástica (se trata con ácido fólico), hiperplasia gingival, hirsutismo

TABLA III

INDICACIONES, CONTRAINDICACIONES E INTERACCIONES DE LOS PSICOTROPICOS MAS UTILIZADOS EN PSIQUIATRIA PEDIATRICA

<i>Medicamento</i>	<i>Indicaciones</i>	<i>Posibles indicaciones</i>
Estimulantes Dextroanfetamina Metilfenidato Pemolina de magnesio	Trastorno por déficit de la atención con hiperactividad Narcolepsia	Tratamiento coadyuvante de la depresión rebelde
Antidepresivos Tricíclicos	Enuresis Depresión Trastorno por déficit de la atención con hiperactividad Trastornos por ansiedad	Desinhibición inespecífica Síndromes dolorosos Cefaleas intensas Trastorno de Tourette Trastorno del sueño
IMAOs	Depresión Trastorno por déficit de la atención con hiperactividad	
Antipsicóticos	Trastornos psicóticos	Manía Agitación/Agresión extremas Falta de respuesta a otros tratamientos Trastorno por déficit de la atención resistente Trastorno por tics resistente
Litio	Enfermedad maníaco depresiva	Cuadros agresivos graves Tratamiento coadyuvante de la depresión rebelde Disforia grave en otros síndromes, ciclotimia, distimia/depresión
Ansiolíticos	Trastorno por ansiedad Trastornos convulsivos (clonazepan)	Ansiedad/insomnio graves situacionales (a corto plazo)
Clonidina	Síndromes de abstinencia	Trastornos por déficit de la atención con hiperactividad Trastorno de Tourette Agresión inespecífica
Propanolol		Agresión inespecífica Trastorno de Tourette Trastornos por ansiedad Acatisia
Fenfluramina		Trastornos generalizados del desarrollo
Anticonvulsivos Carbamezapina		
Difenilhidantoína		

TABLA III (CONT.)

<i>Contraindicaciones</i>	<i>Interacciones</i>
Ansiedad intensa, psicosis, agitación Hipersensibilidad conocida	Reduce el efecto de algunos antihipertensivos, anticoagulantes y anticonvulsivos
Uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa y otros antidepressivos. Uso inmediato después de un infarto de miocardio Hipersensibilidad conocida Glaucoma de ángulo cerrado	Reduce el efectos de algunos antihipertensivos, antipsicóticos y anticonvulsivos
Uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa y otros antidepressivos	Simpaticomiméticos y medicamentos afines, alimentos ricos en tiramina; narcóticos (Meperidina), casi todos los medicamentos para el resfriado
Hipersensibilidad conocida Glaucoma de ángulo cerrado Pacientes con grades dosis de depresores del sistema central; pacientes en coma Precaución extrema en pacientes con depresión de la médula ósea o lesión hepática. Hipersensibilidad conocida	Si se emplean junto a tricíclicos, pueden aumentar la toxicidad antidepressiva por incremento de su metabolismo
No tiene contraindicaciones absolutas; precaución en pacientes con insuficiencia renal	Los medicamentos que reducen la depuración renal de litio (diuréticos tiacidas, antiinflamatorios no esteroideos) pueden aumetar la concentración sérica de litio
Hipersensibilidad conocida Glaucoma de ángulo cerrado (sin tratamiento)	Potenciación del efecto de otros depresores del sistema nervioso central y del alcohol
Hipersensibilidad Precaución en pacientes con diabetes mellitus	Simultáneamente con betabloqueantes
Asmáticos y algunos pacientes cardiacos Hipersensibilidad Asma bronquial Precaución en diabéticos	Simultáneamente con betabloqueantes
Hipersensibilidad conocida Glaucoma de ángulo cerrado Uso concomitante de IMAO	Potenciación del efecto de otros agentes estimulantes del sistema nervioso central
Supresión de la médula ósea Hipersensibilidad	Descenso de los niveles séricos que obliga a ajustes de dosis con otros anticonvulsivos, antidepressivos y antipsicóticos
Hipersensibilidad	Aumento del metabolismo con disminución del efecto de otros anticonvulsivos, antidepressivos y antipsicóticos

CATEGORIAS DIAGNOSTICAS Y CONSIDERACIONES CLINICAS

En la tercera edición revisada de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* de la American Psychiatric Association (1987) (DSM-III-R) se recomienda la clasifica-

ción de las presentaciones clínicas de los pacientes (de cualquier edad) en los cinco ejes siguientes. *Eje I*, en el que se incluyen los principales síndromes psiquiátricos. En este eje, los trastornos psiquiátricos que afectan a los niños y adolescentes se agrupan en grandes rasgos en trastornos con una aparición característica de la infancia (por ejemplo, los tras-

TABLA IV

NOMENCLATURA COMPARATIVA DE DETERMINADOS DIAGNOSTICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES EN DSM-III-R Y CIE-10

<i>Diagnósticos DSM-III-R</i>	<i>Diagnósticos (códigos) CIE-10</i>
Trastornos por conductas perturbadoras	
Trastorno por déficit de la atención con hiperactividad	Trastorno hiperactivo (F90)
Trastorno de la conducta	Trastorno de la conducta (F91)
Trastornos de oposición y desafío	Trastorno de oposición y desafío (F91.3)
Trastornos del desarrollo	
Trastornos generalizados del desarrollo	Trastornos generalizados del desarrollo (F84)
Retraso mental	Retraso mental (F7)
Trastornos específicos del desarrollo	Trastornos específicos del desarrollo de habilidades escolares (F81)
	Trastornos específicos del desarrollo del habla y el lenguaje (F80)
	Trastornos específicos del desarrollo de la función motora (F82)
	Trastornos mixtos específicos del desarrollo (F83)
Trastornos por ansiedad en la infancia	
	Trastorno por angustia de separación (F93.0)
	Trastorno de la sensibilidad social (F93.2)
	Trastorno fóbico de la infancia (F933.1)
Trastornos con tics	Trastornos con tics (F95)
Eneuresis	Eneuresis (F98.0)

tornos por déficit de la atención con hiperactividad) y los trastornos de tipo adulto con manifestaciones en la edad infantil (por ejemplo, la depresión mayor). En el *eje II* se incluyen los trastornos del desarrollo y el retraso mental así como los trastornos de la personalidad. En el *eje III* se agrupan los trastornos físicos. En el *eje IV* se encuentran las tensiones psicosociales que se cree que influyen sobre el cuadro clínico mientras que el *eje V* es una valoración global de la función psicosocial. En la Tabla IV se hace una comparación entre las principales categorías diagnósticas del DSM-III-R y de la CIE-10.

Trastornos por conductas perturbadoras

El DSM-III-R incluye en esta clase de trastornos por déficit de atención con hiperactividad, los trastornos de la conducta y los trastornos con desafío-oposición. El trastorno por déficit de la atención con hiperactividad es uno de los principales problemas clínicos y de salud pública de los Estados Unidos en lo que se refiere a su riesgo inherente de discapacidades funcionales en los niños, adolescentes y adultos afectados. Su impacto sobre la sociedad es enorme, tanto en cuanto a su coste financiero como por las tensiones familiares que crea, su influencia en la vida escolar o sus efectos potencialmente peligrosos sobre la autoestima. Los datos obtenidos en estudios transversales, retrospectivos y de seguimiento in-

dicen que los niños con déficit de la atención con hiperactividad corren el riesgo de desarrollar otros trastornos psiquiátricos durante la infancia, la adolescencia o la vida adulta, del tipo de trastornos por conducta antisocial, alcoholismo y drogadicción, así como síntomas y trastornos depresivos.

El trastorno por déficit de la atención con hiperactividad, antes denominado hipercesnia o disfunción cerebral mínima, es una alteración que se caracteriza por escasa atención, impulsividad y actividad motora excesiva. Estos síntomas pueden aparecer también en otros trastornos psiquiátricos de la infancia, como la depresión, los trastornos de la conducta y los estados de ansiedad. Sin embargo, la comprobación de un patrón constante de síntomas característicos, observados en dos o más ambientes (en el hogar, en la escuela, en la consulta del médico) ayudan a confirmar el diagnóstico. Junto a las alteraciones del desarrollo, los trastornos por déficit de la atención con hiperactividad afectan a niños de todas las edades a partir de los 3 años y no es raro que persistan hasta la adolescencia o incluso hasta la edad adulta. El diagnóstico de trastorno por déficit de la atención con hiperactividad exige una cuidadosa atención al diagnóstico diferencial, una valoración de las dificultades psicológicas y de aprendizaje y un plan completo de tratamiento dirigido a la familia y a los factores educativos y sociales. Los padres necesitan pautas para establecer expectativas razonables y capaces de proporcionar oportunidades para vivir experiencias positivas que estimulen la autoestima del niño, a menudo le-

sionada. El componente farmacológico del tratamiento, aunque no es curativo y es limitado en lo que se refiere al sostén necesario para conseguir unas metas educativas, puede reducir algunos de los síntomas más perturbadores del trastorno.

En el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, los estimulantes han sido utilizados con gran frecuencia. Aún así, hasta un 30% de los niños sometidos a este tratamiento no mejoran.

Como los estimulantes son fármacos de acción corta, su uso se complica por la necesidad de tomar la medicación en la escuela y por el desagradable rebote de los síntomas durante las últimas horas de la tarde en la propia casa del paciente. Además, puede aparecer insomnio y un estado de ánimo disfórico así como cierto retraso de la ganancia ponderal y el crecimiento a lo largo del desarrollo. Estos problemas estimulan la búsqueda de alternativas farmacológicas adecuadas al tratamiento de este trastorno. Un aspecto importante de esta búsqueda de alternativas es la necesidad de definir un tratamiento eficaz y aceptable para los adolescentes con trastornos por déficit de la atención con hiperactividad. Aunque está claro que este tipo de síndrome persiste durante la adolescencia y la vida adulta en al menos un 30 a 50% de los pacientes que lo han padecido durante la infancia, la información sobre una farmacoterapia adecuada en los grupos de edad más avanzada es muy limitada. En varios estudios abiertos y controlados se ha notificado un efecto beneficioso de los estimulantes en los adolescentes con estos trastornos, pero existen dudas sobre si aplicar o no este tratamiento de adolescentes, dado que existe un riesgo hipotético de adicción y dependencia en el paciente o sus allegados, así como sobre la posible inhibición del crecimiento y el frecuente rechazo que los efectos secundarios de la medicación estimulante despiertan en este grupo de edad.

Se han propuesto los antidepresivos tricíclicos, en concreto al imipramina, como alternativa terapéutica para este tipo de trastornos. Las posibles ventajas de los antidepresivos tricíclicos sobre los estimulantes consisten en que tienen un periodo más largo de acción y en la facilidad que proporciona la necesidad una única dosis diarias, sin síntomas de rebote o insomnio, la mayor flexibilidad de la posología, la acción de poder controlar las concentraciones plasmáticas y los mínimos riesgos de provocar adicción o dependencia. A las iniciales pruebas abiertas han seguido estudios controlados en los que se demostró que, en general, los antidepresivos tricíclicos son superiores al placebo, aunque no siempre superiores al metilfenidato.

La desipramina, un importante metabolito activo de la imipramina, tiene acciones neurofarmacológicas relativamente selectivas sobre la neurotransmisión noradrenérgica y, al igual que otros antidepresivos tricíclicos, estimula en última instancia la capacidad funcional de la noradrenalina y su actividad como neurotransmisor a nivel de los receptores alfa-1 adrenérgicos. Gracias a sus propiedades farmacológicas tiene menor riesgo de producir efectos adversos de tipo de sedación, sequedad boca y alteración del conocimiento, fenómenos frecuentes cuando se administra imipramina u otras aminas terciarias tricíclicas antidepresivas. Se ha estudiado la eficacia de la desipramina en niños con trastornos

de déficit de la atención con hiperactividad en tres pruebas. En dos de ellas, en la que se utilizaron dosis diarias de hasta 3,5 mg/kg., se obtuvieron resultados equívocos en un caso y positivos en otro. Nuestro grupo notificó resultados favorables tanto en pruebas abiertas, con adaptación de las dosis y a largo plazo en niños y adolescentes como en un estudio a doble ciego de seis semanas de duración con dosis diarias de hasta 5 mg/kg. En nuestra serie, estas dosis relativamente elevadas de desipramina fueron bien toleradas sin que se observaran efectos cardiovasculares significativos.

Además de los antidepresivos tricíclicos, se han evaluado recientemente otros posibles agentes útiles para el tratamiento de niños prebuterales con trastornos por déficit de la atención con hiperactividad que también podrían ser eficaces en el tratamiento de adolescentes con dicho trastorno. En una prueba cruzada a doble ciego de 12 semanas de duración, Zemetkin et al. (1987) observaron una reducción significativa e inmediata en los síntomas de este trastorno con efectos adversos mínimos tratando a 14 niños con inhibidores de la monoaminooxidasa. Con un diseño similar, Hunt et al. (1986) informaron recientemente los efectos beneficiosos del agente estimulante betaadrenérgico clonidina a unas dosis de hasta 4 o 5 mcg/kg. en el tratamiento de los niños con trastornos por déficit de la atención con hiperactividad. La clonidina fue bien tolerada y su principal efecto secundario fue la somnolencia, que tendía a ceder al cabo de tres semanas de tratamiento continuo.

Trastornos por ansiedad en la infancia

En el DSM-III-R se incluye una subclase constituida por tres trastornos de la infancia o adolescencia en los que la característica predominante es una ansiedad que no se debe a tensiones psicológicas. Son los trastornos por ansiedad, los trastornos por evitación y los trastornos por ansiedad excesiva. Los trastornos por la ansiedad en los niños son relativamente frecuentes y comparten grandes similitudes con los de los adultos, y en muchos casos persisten hasta la edad adulta.

Los trastornos por angustia de separación pueden constituir un equivalente infantil a la agorafobia de los adultos. Se trata de un trastorno relativamente frecuente que afecta a niños de ambos sexos. La alteración predominante es una ansiedad excesiva sobre el alejamiento del ambiente familiar. Se llama angustia de separación porque se piensa que la alteración fundamental es la incapacidad del niño para separarse de sus padres o de sus principales figuras de anclaje. Cuando experimenta o presiente una separación, el niño puede experimentar una intensa ansiedad que llega hasta el punto del pánico. Los niños que sufren este trastorno se encuentran incómodos fuera de su domicilio o de las áreas familiares. Pueden negarse a abandonar su casa o asistir a la escuela o a un campamento. Por ello a veces se denomina "rechazo a la escuela" o "fobia a la escuela". Sin embargo, no todos los rechazos de la escuela se deben a angustia de separación, ya que muchos pueden ser debidos a otras razones, como otros problemas psiquiátricos (por ejemplo, depresión psicosis), tensiones familiares o dificultades en la

propia escuela. Los niños con trastornos por angustia de separación pueden ser incapaces de quedarse solos y con frecuencia tienen que apegarse a otra persona. El trastorno aparece a veces ya en edad preescolar, aunque es más frecuente en niños algo mayores. Es típica la existencia de periodos de exacerbaciones y remisiones a lo largo de varios años y el trastorno persiste en algunos casos hasta la edad adulta. En sus formas más graves puede llegar a ser sumamente incapacitante, de manera que el niño no puede ir a la escuela y funcionar con independencia. Los niños que presentan síntomas físicos pueden haber sido sometidos a complejos estudios médicos. Cuando se desarrolla el rechazo a la escuela, las complicaciones más frecuentes son el fracaso escolar y la evitación social. También pueden ocurrir desmoralización y una clara depresión. En la mayoría de los casos, el trastorno se desarrolla después de algún tipo de tensión vital, siendo típica en este sentido la pérdida de un ser querido (real o percibida), una enfermedad del niño o un cambio de su entorno.

Los trastornos por evitación se asemejan a la fobia social o al trastorno de la personalidad por evitación de los adultos. La característica predominante es una intensa retracción del contacto con extraños que interfieren en el comportamiento psicosocial. Los niños afectados muestran interés por la relación social pero la temen. En un ambiente social pueden parecer inarticulados o mudos. En general, a los niños con este trastorno les falta capacidad de afirmación y autoconfianza. Es posible que no se desarrollen las habilidades de socialización adecuadas a la edad y en los casos graves los niños no establecen vínculos sociales más allá de los de su familia inmediata. El trastorno puede desarrollarse en la primera infancia, una vez que hubiera debido desaparecer la ansiedad ante lo extraño. Su evolución es desconocida, pero probablemente crónica.

Los trastornos por ansiedad excesiva pueden ser considerados como los equivalentes al trastorno por ansiedad generalizada del adulto. Se trata de una alteración frecuente que se observa más a menudo en niños que en niñas. Como sucede en el trastorno por ansiedad generalizada, la característica esencial es una conducta excesivamente preocupada y temerosa no enfocada hacia una situación u objeto específico y que no se debe a tensiones psicológicas. El niño está preocupado por los acontecimientos futuros como exámenes, lesiones o enfermedades o sobre hitos concretos como fechas límite, citas o tareas. La ansiedad suele expresarse como preocupación por la autocompetencia y el rendimiento. A causa de estas preocupaciones, estos niños llegan a ser erróneamente considerados como "hipermaduros" en ocasiones. En ciertos casos, son evidentes los concomitantes signos físicos de la ansiedad, como las cefaleas, los dolores de estómago, la dificultad respiratoria, los mareos u otras alteraciones somáticas. Estos síntomas físicos pueden dar lugar a innecesarios estudios e intervenciones médicas. Es frecuente que el niño se queje de "estar nervioso". El inicio puede ser agudo o gradual, con exacerbaciones que suelen asociarse al estrés. En los casos graves, los niños sufren fracasos escolares y no toman parte en las actividades propias de su edad.

Con excepción de los trastornos por angustia de separación, no existen evaluaciones sistémicas de los distintos tra-

tamientos de los trastornos por ansiedad en los niños. Sin embargo es posible que los niños y adolescentes con ansiedad respondan a los mismos tratamientos farmacológicos que los adultos. Además de los hipertensivos tricíclicos, las benzodiacepinas de gran potencia como el clonacepan y el alprazolán pueden ser efectivos. En un solo estudio el fármaco antidepresivo imipramina resultó efectivo después del tratamiento de 2 a 8 semanas. En los niños afectados, el tratamiento requiere diversos métodos además de la farmacoterapia, como son la psicoterapia, la terapia familiar y el tratamiento conductista. En los casos graves es necesario recurrir a la hospitalización.

Trastornos obsesivo compulsivos

Muchas personas experimentan pensamientos y acciones o sentimientos de urgencia compulsiva en su vida diaria. Sin embargo, cuando estos pensamientos obsesivos y estas acciones compulsivas se hacen tan frecuentes o intensas que interfieren en el funcionamiento del individuo, se establece el diagnóstico de trastorno obsesivo compulsivo. Este tipo de trastorno puede incapacitar gravemente a sus víctimas. Los síntomas del trastorno pueden ampliarse e interferir con su funcionamiento social y laboral y a menudo afectan a la totalidad de la familia de la persona. El trastorno obsesivo compulsivo puede desarrollarse en las primeras edades de la vida y casi la tercera parte de los pacientes adultos obsesivos refieren que sus síntomas comenzaron antes de los 15 años, habiéndose descrito el trastorno a edades tan tempranas como los 3 años. Clínicamente, el trastorno obsesivo compulsivo de comienzo infantil es muy parecido al síndrome de los adultos. Como es muy probable que la enfermedad siga una evolución crónica, es deseable establecer un tratamiento precoz. Los síntomas del trastorno obsesivo compulsivo consisten en general, en rituales de comprobación o limpieza y en pensamientos obsesivos. Las personas que padecen rituales de limpieza llegan a evitar el contacto con lo que creen son objetos contaminados. Los que tienen rituales de comprobación suelen tener terribles sentimientos de que han hecho algo malo. Estos individuos por lo general requieren el apoyo de otros y muestran menos inclinación al ritual de la comprobación si hay presente alguien que comparta con ellos la responsabilidad por sus acciones. Repetidamente vuelven a hacer comprobaciones de que lo que han hecho ha sido correcto, que no a lesionado a nadie en el proceso o que no han creado peligros que puedan producir lesiones en el futuro. Prácticamente todas las personas con rituales de limpieza o comprobación tienen también pensamientos obsesivos. Sin embargo, existen algunos individuos que sólo tienen obsesiones. Estos pensamientos obsesivos suelen ser de naturaleza agresiva, religiosa o sexual.

El trastorno obsesivo compulsivo está considerado como uno de los de peor pronóstico entre todos los trastornos psiquiátricos y es uno de los más crónicos de los conocidos en psiquiatría. Se han intentado muchos tratamientos farmacológicos con escaso éxito. El progreso reciente más prometedor en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo ha sido el uso de Anafranil (clomipramina), un antidepresivo tri-

cíclico que se ha estado utilizando desde hace 15 años en Europa, Canadá y América del Sur, pero que aún no existe en Estados Unidos. El Anafranil fue comercializado en Suiza para el tratamiento de la depresión en 1966 e inmediatamente después en otros países. En la actualidad está indicado en 77 países para la depresión y en 11 de ellos también para el tratamiento de trastorno obsesivo compulsivo. Desde 1976, se han realizado con este agente seis estudios a doble ciego sobre el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo en pacientes adultos. Todos ellos han establecido la eficacia del medicamento en este trastorno del adulto, si bien la interrupción del tratamiento fue acompañada, en general, de la reactivación del proceso. Se cree que la clomipramina es efectiva en el trastorno obsesivo compulsivo gracias a sus efectos de bloqueo de la recaptación del neurotransmisor serotonina en el encéfalo. Se ha sugerido que la posible etiología del trastorno es un déficit de la transmisión serotoninérgica. Otros antidepresivos nuevos, como la fluoxetina (Prozac), que tienen propiedades bioquímicas similares de estimulación de los efectos de la serotonina en el sistema nervioso central, también parecen ser efectivos en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo.

En contraste con el número relativamente grande de publicaciones sobre el trastorno obsesivo compulsivo en el adulto, es escasa la atención que se ha prestado al tratamiento de los niños con este cuadro. Ello puede ser debido a una falta de reconocimiento del trastorno en los niños, ya que estos ocultan a menudo sus síntomas. El trastorno obsesivo compulsivo en los niños, al igual que en los adultos, resiste en general a los tratamientos psicológicos y farmacológicos. En el único estudio a doble ciego publicado hasta la fecha, Flament et al. de los Institutos Nacionales de Salud han informado recientemente de los resultados del tratamiento con Anafranil de 19 niños y adolescentes con trastornos obsesivo compulsivos graves. La mitad de estos niños no habían respondido a tratamientos previos con otros antidepresivos tricíclicos. Los autores observaron una mejoría significativa en los niños tratados con Anafranil en comparación con la obtenida con el placebo. Sin embargo, el tratamiento con Anafranil no resultó inocuo. Los pacientes notificaron un buen número de efectos secundarios, sobre todo síntomas colinérgicos como sequedad de boca, estreñimiento y visión borrosa, todos ellos observados con frecuencia cuando se administran antidepresivos tricíclicos. También aparecieron algunas complicaciones más raras y graves, como movimientos anormales en dos niños y convulsiones de tipo gran mal en uno, además de síntomas psicóticos en otro. No obstante, la gravedad del trastorno y la falta de otros tratamientos efectivos en los Estados Unidos parecen justificar el estudio a fondo de esta terapéutica farmacológica en la edad pediátrica, pese a sus posibles efectos secundarios. Es importante que la intervención terapéutica se haga en las formas precoces del trastorno antes de que aparezcan las complicaciones, la cronicidad y la incapacidad social, que pueden dificultar el tratamiento y el restablecimiento de los hábitos de funcionamiento vital. Las dosis recomendadas de clomipramina después de la titulación e individualización de la dosis son similares a las recomendadas para los demás antidepresivos tricíclicos, es decir, de 3 a 5 mg/kg. administrados en dos

tomas diarias. Aún no se ha establecido claramente la posología de la fluoxetina. Las primeras experiencias con este fármaco indican que debe administrarse una dosis diaria de 0,5 a 1 mg/kg. una vez al día, por la mañana.

Trastornos del estado de ánimo

A pesar de la controversia a que ha dado lugar su existencia, los trastornos del estado de ánimo en los niños son reconocidos en el DSM-III-R como trastornos con síntomas nucleares similares a los que se encuentran en el adulto con características específicas del desarrollo asociadas como son las dificultades escolares, el rechazo a la escuela, el negativismo, la agresión y la conducta antisocial. Hay que diferenciar cuidadosamente los trastornos del estado de ánimo de los estados de sentimiento, como la infelicidad o el desencanto, que suelen ser frecuentes durante la infancia.

Kraepelin (1921) observó que entre 903 pacientes maniaco-depresivos, un 18,9% habían comenzado a presentar síntomas entre los 10 y 20 años. Basándose en los datos retrospectivos procedentes de adultos con trastorno bipolar, se calcula que el índice de comienzo en la adolescencia varía entre el 11 y el 35%. Estudios más recientes han demostrado la existencia en niños, y sobre todo en adolescentes, de depresión mayor bipolar y no bipolar así como de ciclotimia, distimia y trastornos adaptativos con estado de ánimo depresivo. Aunque no se conoce con exactitud cuál es la prevalencia de los trastornos juveniles del estado de ánimo, se ha calculado que pueden constituir hasta un 15% de los ingresos psiquiátricos en los adolescentes. Teniendo en cuenta grandes estudios epidemiológicos, la prevalencia de la depresión prepuberal mayor es de alrededor del 1%. Estudios más recientes han demostrado que los trastornos juveniles del estado de ánimo son a menudo crónicos y recidivantes. Además, estos trastornos pueden tener un grave impacto sobre el funcionamiento psicosocial y se asocian a un aumento de riesgo de conducta suicida.

Teniendo en cuenta que no todas las formas de trastornos del estado de ánimo son típicas, y que la mayoría de los síntomas son subjetivos, el uso de múltiples fuentes de información y la estructura de las técnicas de entrevista son cruciales para la valoración de los trastornos afectivos juveniles. No se han identificado diferencias importantes entre los cuadros clínicos de los adultos y los de los pacientes jóvenes con depresión mayor no bipolar. Sin embargo, los síntomas psicóticos son más frecuentes en los adolescentes que en la manía de los adultos y las presentaciones mixtas asociadas a graves alteraciones de la conducta, así como los ciclos rápidos, suelen ocurrir en adolescentes con trastornos bipolares. Además, como han demostrado Strober y Carlson (1982), los adolescentes que presentan inicialmente una depresión mayor no bipolar pueden desarrollar manía en fases posteriores de su evolución. Debido a su presentación clínica, el trastorno bipolar del adolescente puede ser diagnosticado erróneamente como esquizofrenia, como depresión mayor no bipolar o como trastorno de la conducta.

En la actualidad se están haciendo grandes esfuerzos de investigación para definir el papel de los antecedentes fami-

liares, la historia natural del trastorno y la eficacia de los tratamientos psicosociales y farmacológicos. Los primeros resultados sugieren que una historia familiar positiva hace que algunos niños corran el riesgo de sufrir depresiones recidivantes de intensidad variable. Los informes iniciales sugieren que los niños con trastornos de depresión mayor bien definidos pueden responder de forma favorable al tratamiento antidepressivo, y que el grado de mejoría es proporcional a las concentraciones plasmáticas de medicación. El uso de carbonato de litio en estos trastornos parece prometedor, pero sigue siendo experimental.

Trastornos psicóticos

En el DSM-III-R se utiliza el término psicosis para describir conductas anormales en individuos con grandes alteraciones de la percepción de la realidad. Esta percepción alterada de la realidad supone una incapacidad para diferenciar entre la realidad interna y la externa. Ello puede hacer que la persona valore de forma incorrecta la exactitud de sus percepciones y pensamientos y que haga deducciones erróneas sobre la realidad externa. También se utiliza el término psicosis cuando existe una grave desorganización de la conducta de la persona y puede inferirse que se encuentra alterada su percepción de la realidad. El diagnóstico de psicosis exige la existencia de ideas delirantes o de alucinaciones. Los trastornos psicóticos de los niños, como los de los adultos, pueden ser funcionales u orgánicos. Los síndromes psicóticos funcionales comprenden la esquizofrenia y trastornos afines y las formas psicóticas los trastornos del estado de ánimo. Las psicosis orgánicas pueden desarrollarse a consecuencia de lesiones del sistema nervioso central, por enfermedades médicas, traumatismos o abusos de fármacos o de drogas, tanto legales como ilegales.

La clave del tratamiento de las psicosis son los fármacos antipsicóticos. En el caso de que el proceso psicótico aparezca en el contexto de un trastorno del estado de ánimo, el uso concomitante de tratamientos específicos para este último es crucial para conseguir la estabilización clínica. En los casos en los que el cuadro clínico de la psicosis se asocia a agitación grave, el uso como coadyuvantes de las benzodiazepinas como el loracepan y el clonacepan facilita el tratamiento de los pacientes y posibilita la administración de dosis menores de antipsicóticos. Es motivo de controversia el grado en que deben utilizarse profilácticamente los antiparkinsonianos cuando se hace un tratamiento con antipsicóticos. Nuestra opinión es que, siempre que sea posible, se utilizarán los antiparkinsonianos sólo si aparecen síntomas extrapiramidales. Las reacciones extrapiramidales pueden evitarse en muchos casos si se evita el empleo de una neuroleptización rápida y los antipsicóticos de alta potencia. Cuando en un niño o en un adolescente tratado con antipsicóticos aparece un cuadro clínico de agitación aguda con incapacidad asociada para permanecer sentado y brotes agresivos, debe evaluarse rápidamente la posibilidad de acatisia en el diagnóstico diferencial. Si se sospecha, tal vez sea preciso disminuir la posología del antipsicótico y añadir betabloqueantes. En los últimos años se ha prestado gran atención al síndro-

me de depresión psicótica. Las pruebas iniciales con fármacos antidepressivos añadidos al tratamiento antipsicótico parecen haber resultado prometedoras en lo que se refiere al alivio de la depresión asociada, facilitando de esta manera los esfuerzos de rehabilitación. La depresión pospsicótica debe ser diferenciada de la acinesia, que es un efecto secundario extrapiramidal que puede responder a los agentes antiparkinsonianos.

Trastornos por tics

El mejor conocido de ellos es el trastorno de Tourette, un grave síndrome neuropsiquiátrico de comienzo infantil, que persiste durante toda la vida y que consiste en múltiples tics motores y fónicos y otros síntomas psicológicos de la conducta. La administración de fármacos antipsicóticos, sobre todo haloperidol, ha resultado beneficiosa en este trastorno mientras que la administración de estimulantes ha sido contraproducente. Más recientemente la clonidina y el clonacepan han resultado eficaces en algunos de estos niños. Además, el clonacepan, los betabloqueantes, la desipramina y los bloqueantes de los canales del calcio han sido asimismo útiles en algunos niños con trastorno de Tourette.

Trastornos del sueño

Los trastornos del sueño pueden caracterizarse por la desviación de los patrones del sueño adecuados para la edad. Los patrones del sueño cambian durante el desarrollo, por lo que la presentación de un trastorno del sueño debe estudiarse en este contexto. Los trastornos del sueño pueden consistir en dificultades para la iniciación y mantenimiento del ciclo del sueño o insomnios, en la existencia de un sueño excesivo o hipersomnio, en variaciones del ciclo sueño-vigilia o síndromes de fase de retraso y en alteraciones de los estadios del sueño o parasomnias.

En los adolescentes se ha descrito un síndrome de alteración del ciclo sueño—vigilia llamado síndrome del retraso en la fase del sueño que se caracteriza por insomnio seguido de un sueño no perturbado asociado a una dificultad para despertar por la mañana. Este síndrome presenta la presencia de un ciclo sueño-vigilia alterado y parece mejorar con cronoterapia, definida como un avance gradual en el inicio del sueño hasta que este se normaliza. Otros enfoques terapéuticos relacionados son la privación total o parcial del sueño. Se admite que estas técnicas vuelven a “poner en hora” el reloj circadiano del individuo.

La narcolepsia se caracteriza por la aparición espontánea del sueño durante los periodos de vigilia. Las personas afectadas tienen frecuentes e inadecuadas siestas durante el día que interfieren con sus actividades escolares o laborales. Se ha descrito que los estimulantes y los antidepressivos tricíclicos “activadores”, como la desipramina y la protriptilina, han resultado inútiles en el control de la narcolepsia. Siempre se recomienda utilizar la menor de las dosis efectivas, sugiriéndose emplear periodos de “vacaciones farmacológicas” a medida que el paciente desarrolle tolerancia a estos tratamientos,

ya que estos periodos libres pueden impedir el desarrollo de la misma. Los inhibidores de la monoaminoxidasa resultan a veces útiles en los pacientes con narcolepsia que no responden a los estimulantes o a los tricíclicos.

La catalepsia se caracteriza por la iniciación espontánea de una brusca imposibilidad para realizar movimientos voluntarios durante los periodos de vigilia. Se describe como un fenómeno más episódico y el tratamiento puede adaptarse a las fases activas de la enfermedad. Se ha descrito a la imipramina como beneficiosa en el tratamiento de esta entidad.

La apnea del sueño es un fenómeno de obstrucción de las vías respiratorias altas (síndrome de apnea del sueño obstructiva) o de oclusión de las mismas por un insuficiente esfuerzo respiratorio durante el sueño (síndrome de apnea del sueño central). Ello da lugar a frecuentes y breves despertares durante el periodo normal de sueño nocturno. A consecuencia de ello, el paciente suele quejarse de una excesiva fatiga durante el día y puede mostrar disminución de su actividad. En estos casos hay que hacer un cuidadoso estudio médico para valorar la naturaleza de la dificultad respiratoria y establecer la etiología de la obstrucción cuando existía. El tratamiento va dirigido en general a mejorar la función de la vía aérea durante el sueño. En los adultos con síndrome de apnea del sueño central, los tratamientos han consistido en oxígeno nasal a bajo flujo, estimulantes respiratorios y marcapasos diafragmáticos. También se han utilizado, con cierto éxito, los antidepresivos tricíclicos.

Las parasomnias son alteraciones de los estadios del sueño que pueden manifestarse en niños prepuberales durante el estadio del sueño caracterizado por la transición del sueño profundo (estadios 3 a 4) al REM. Los estadios 3 a 4 tienen lugar, de manera típica, en la primera parte del ciclo del sueño, por lo que estos trastornos se manifiestan con más frecuencia al principio de la noche (1 a 3 horas después de quedarse dormido). Lo habitual es que el paciente no recuerde el episodio al día siguiente. Las parasomnias están formadas por los terrores nocturnos (pavor nocturno), el sonambulismo y los episodios de hablar estando dormido.

Los terrores nocturnos se caracterizan por episodios en los que el niño parece despertarse en un estado agitado y muy asustado, encontrándose en una situación de despertar autónomo que puede manifestarse por sudoración excesiva, taquicardia, palpitaciones y dilatación de las pupilas. Es típico que el niño no responda a estímulos ambientales, se muestre inconsolable y parezca responder a las "pesadillas". Pueden existir complejos movimientos, habla durante el sueño, sonambulismo, siendo muy difícil despertar al paciente. Una vez despierto, el niño está confuso y desorientado y con frecuencia no recuerda el episodio por la mañana. El sonambulismo o el hablar mientras se está dormido son episodios de conducta motora compleja y de habla que tiene lugar durante el ciclo del sueño. Estos episodios no tienen finalidad y, en general, son benignos, aunque el sonambulismo supone un cierto riesgo y deben tomarse precauciones por parte de los padres para proteger al niño durante esos episodios. Se ha demostrado que tanto las benzodiazepinas como los tricíclicos son efectivos para controlar estos trastornos. Sin embargo la farmacoterapia debe limitarse a los pacientes en

los que los episodios produzcan algún tipo de disfunción persistente o para los casos en que los episodios sean tan graves que provoquen cierto riesgo para el paciente o su familia.

La existencia de insomnio en niños o adolescentes exige obtener una historia cuidadosa para dilucidar el origen de la alteración y la presencia de factores comórbidos como presión, ansiedad, trastorno por déficit de la atención no farmacológico del insomnio, sobre todo cuando se debe a tensiones psicológicas. Este tipo de tratamiento consiste en medidas conductistas y en tranquilizar y respaldar al paciente. Sin embargo cuando el insomnio es secundario a un trastorno psiquiátrico previo, como un trastorno por déficit de la atención con hiperactividad, un trastorno por ansiedad o una depresión mayor, el programa terapéutico debe ir dirigido a tratar dicho trastorno, por ejemplo, la presencia de depresión mayor precisará una medicación antidepresiva. Si el trastorno del sueño forma parte de un trastorno del estado de ánimo, mejora a medida que ceda la depresión. En casos más prolongados (varias semanas) de insomnios inespecíficos que producen cansancio y disfunciones al día siguiente, el uso cuidadoso a corto plazo de antihistamínicos a bajas dosis o de benzodiazepinas de acción corta puede resultar muy útil. La forma de enfocar el hipersomnio es similar a la descrita para el insomnio, es decir, la existencia de trastornos asociados que interfieran con el patrón del sueño nocturno o produzcan laxitud durante el día obliga a una cuidadosa valoración del diagnóstico diferencial. El hipersomnio se manifiesta a menudo inicialmente y con mayor frecuencia en la adolescencia. Este fenómeno podría estar relacionado con los cambios hormonales.

Trastornos de la eliminación

Los niños con enuresis funcional suele responder a los tratamientos farmacológicos (por ejemplo, modificaciones de la conducta, psicoterapia) por lo que son estos los que deben ensayarse en primer lugar. Cuando se hace necesario obtener un efecto terapéutico inmediato, puede recurrirse a un antidepresivo, generalmente la imipramina. En la mayoría de los casos, los síntomas reaparecen una vez interrumpida la medicación. No debe mantenerse el tratamiento antidepresivo durante más de seis meses, ya que la enuresis puede remitir de manera espontánea.

Trastornos del desarrollo

Esta clase de trastornos se engloba en el Eje II y está formada por el retraso mental, el trastorno generalizado del desarrollo (autismo y trastornos de tipo autista) y los trastornos específicos del desarrollo, antes llamados discapacidades de aprendizaje. Se cree que en cualquier momento determinado alrededor del 1 al 3 % de la población cumple los criterios diagnosticados de retraso mental. El síndrome de autismo es un trastorno generalizado del desarrollo que se diagnostica cuando aparecen, antes de los 30 meses de edad, alteraciones en el índice de desarrollo y la coordinación de las habilidades físicas, sociales y del lenguaje, respuestas anor-

males a los impulsos sensitivos (hiperreactividad que alterna con hiporreactividad) y alteraciones en la capacidad para relacionarse de forma adecuada con la gente, con los acontecimientos y con los objetos. No existe ningún tratamiento específico capaz de modificar la historia natural del síndrome. Los resultados de las pruebas realizadas a la inmensa mayoría de los niños autistas entran dentro de los límites del retraso mental. Sin embargo, en todos los casos permanecen durante toda la vida ciertos síntomas y retrasos del desarrollo. Los trastornos específicos del desarrollo representan un grupo mixto de disfunciones del conocimiento dentro del contexto de una CI global media o superior a la media y de oportunidades educativas adecuadas.

Los agentes psicótropos, en especial los antipsicóticos, siguen siendo ampliamente utilizados, a veces en exceso, para el tratamiento de los pacientes con retraso mental, sobre todo de los ingresados en instituciones, a pesar de la falta de estudios controlados que hayan demostrado la utilidad de estos fármacos. Si bien los psicótropos permiten controlar temporalmente las complicaciones psiquiátricas y de la conducta en algunos niños con trastornos del desarrollo, no influyen sobre los síntomas cardinales del trastorno e incluso los niños que responden al tratamiento pueden continuar manifestando las conductas anormales y la alteración de la capacidad de comunicación característica del trastorno.

Los niños con trastornos del desarrollo tienen a menudo trastornos psiquiátricos y problemas de conducta de tipo de hiperactividad, agresividad, distractibilidad y autolesiva. También suelen manifestar múltiples anomalías neurológicas. En estos enfermos, los psicótropos se utilizan sobre todo para tratar la agitación, la agresión y las conductas autolesivas, habiéndose recurrido tradicionalmente a los antipsicóticos para controlar dichos síntomas. Son pocos los estudios que

respaldan el uso de un tipo determinado de antipsicóticos. Mientras una fenotiacina más sedante (por ejemplo, clorpromacina, tioridacina) puede ser beneficiosa para los pacientes más agitados, una fenotiacina más potente (por ejemplo, perfenacina, trifluoperacina) o la butirofenona haloperidol pueden ser eficaces en los niños inactivos y retraídos. Se ha observado, de forma cada vez más frecuente, que los betabloqueantes y la clonidina pueden ser muy útiles en poblaciones de pacientes con trastornos del desarrollo para el tratamiento de la agitación, la agresión y las conductas autolesivas. Teniendo en cuenta el perfil relativamente bajo de toxicidad de estos fármacos en comparación con el de los antipsicóticos, se han convertido en el tratamiento preferido para estas complicaciones y siempre deben ser ensayados en primer lugar.

Es de esperar que los antidepresivos y el litio sean efectivos en el control de los síntomas y trastornos afectivos y que los estimulantes lo sean en los síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Los ansiolíticos deben utilizarse con precaución en los niños con trastornos del desarrollo, ya que tienden a producir disinhibición y ésta puede provocar un aumento de la inquietud y una conducta más alterada. Recientemente se ha informado que la fenfluramina tiene un efecto beneficioso en algunos niños con autismo; sin embargo, se trata de resultados preliminares que merecen un estudio más profundo.

El tratamiento de los trastornos específicos del desarrollo consiste sobre todo en apoyo y tutoría. No poseemos medicaciones que resulten efectivas para alterar la evolución básica del trastorno por déficit de atención con hiperactividad, depresión mayor o cualquiera de los demás diagnósticos del Eje I, el tratamiento irá dirigido a combatir dichos trastornos.

TABLA V
FARMACOTERAPIA DE LOS TRASTORNOS MAS FRECUENTES

<i>Trastorno</i>	<i>Farmacoterapia</i>
Trastornos del desarrollo	Características fundamentales: alteraciones de la adquisición de las habilidades cognoscitivas, del lenguaje y motoras. Puede ser global o de áreas específicas o múltiples.
Retraso mental (RM)	Codificados como diagnósticos del eje II
Trastorno generalizado del desarrollo	El trastorno básico carece de tratamiento específico. Farmacología de las complicaciones (agresión, autoagresión, insomnio, agitación): Betabloqueantes Clonidina Antipsicóticos Litio Fenfluramina (efectos de tipo estimulante)
Trastornos específicos del desarrollo (trastornos de las habilidades de aprendizaje)	Tutoría. No tiene farmacoterapia específica. Si se asocia a trastorno por déficit de la atención con hiperactividad, tratar este último

TABLA V (CONT.)

<i>Trastorno</i>	<i>Farmacoterapia</i>
Trastornos por conductas perturbadoras Trastornos por déficit de la atención con hiperactividad (TDAH)	Características fundamentales: falta de atención, impulsividad, con o sin hiperactividad. El 30% no responde a los estimulantes El 50% continúa manifestando el trastorno durante su vida adulta Farmacoterapia: Estimulantes Tricíclicos Clonidina Antipsicóticos Farmacoterapia combinada para el tratamiento de los casos rebeldes
Trastorno de la conducta (TC) Trastorno desafiante (TD)	Características fundamentales: patrones de conducta antisocial generalizados y persistentes. (Conducta) y comportamientos desafiantes negativistas (Desafío). A menudo asociado a trastorno por déficit de atención con hiperactividad y depresión No existe farmacoterapia para el trastorno básico Para la agresión y autoagresión, seguir las pautas dadas para las complicaciones de los trastornos generalizados del desarrollo En combinación con trastorno por déficit de la atención con hiperactividad o depresión, tratar el trastorno asociado
Trastornos por tics (Trastorno de Tourette)	Características fundamentales: múltiples tics motores y uno o más tics vocales Frecuentemente asociado a trastorno por déficit de la atención con hiperactividad y trastorno obsesivo compulsivo Farmacoterapia: Clonidina Antipsicóticos Tricíclicos Clonazepan Betabloqueantes
Trastornos de la eliminación Enuresis/Encopresis	Características fundamentales: incontinencia repetida e involuntaria inadecuada para la edad Tratamiento fundamental: psicoeducativo y conductista Farmacología de la enuresis: Tricíclicos
Esquizofrenia	Características principales: ideas delirantes y alucinaciones Farmacoterapia similar a la del trastorno en adultos Antipsicóticos Para los casos rebeldes al tratamiento: Antipsicóticos + litio Antipsicóticos + carbamazepina Antipsicóticos + betabloqueantes Antipsicóticos + benzodiacepinas
Trastornos del estado de ánimo Trastorno bipolar (TBP) Trastorno depresivo (TDD)	Similares a los trastornos del adulto con características específicas de la edad Características fundamentales: alteración del estado de ánimo (maniaco o depresivo) y síntomas asociados que aparecen juntos durante un periodo de tiempo determinado Síntomas psicóticos más frecuentes en la manía juvenil Farmacoterapia: igual que en los trastornos del adulto Para el trastorno bipolar: litio o carbamazepina Para el trastorno bipolar, maniaco, añadir benzodiacepinas o antipsicóticos Para el trastorno bipolar, depresivo, añadir antidepresivos
Trastornos por ansiedad Trastorno por angustia de separación Trastorno por ansiedad excesiva Trastorno por evitación Síndromes por ansiedad de tipo adulto	Incertidumbre nosológica. Más parecidos que distintos a los trastornos del adulto Características principales: ansiedad excesiva generalizada o enfocada Farmacoterapia: Benzodiacepinas de gran potencia (clonazepan, alprazolam) Antidepresivos (tricíclicos e IMAO) Farmacología combinada para los casos rebeldes al tratamiento

TABLA VI

SINTOMAS DIANA EN LA FARMACOTERAPIA DE LOS TRASTORNOS MAS FRECUENTES

<i>Trastorno</i>	<i>Síntomas diana</i>
Trastornos del desarrollo Retraso mental (RM) Trastornos generalizados del desarrollo	Complicaciones: agresión, autoagresión, insomnio, agitación Trastornos concomitantes (Diagnósticos del eje I). Seguir las pautas dadas para los trastornos psiquiátricos específicos
Trastornos específicos del desarrollo (trastornos de las habilidades de aprendizaje)	En asociación con trastorno por déficit de la atención con hiperactividad, seguir las pautas dadas para el trastorno por déficit de la atención con hiperactividad
Trastornos por conductas perturbadoras Trastorno por déficit de la atención con hiperactividad Trastorno de la conducta (TC) Trastorno desafiante (TD)	Falta de atención, distractibilidad fácil, hiperactividad motora, labilidad emocional, inquietud, impulsividad. Complicaciones: violencia, explosiones agresivas, descontrol Trastornos concomitantes (Diagnósticos del eje I). En asociación con trastorno por déficit de la atención con hiperactividad o depresión mayor, seguir las pautas dadas para estos trastornos
Trastornos por tics (Trastorno de Tourette)	Tics motores y vocales En asociación con trastorno por déficit de la atención con hiperactividad, depresión mayor o trastorno obsesivo compulsivo, seguir las pautas dadas para estos trastornos
Trastornos de la eliminación Enuresis/Encopresis	Incontinencia
Esquizofrenia	Ideas delirantes y alucinaciones, agitación insomnio
Trastornos del estado de ánimo Trastorno bipolar (TBP) Trastorno depresivo (TDD)	Alteración del estado de ánimo (maniaco o depresivo) y síntomas asociados (insomnio, agitación, alteraciones del apetito, anhedonia, pérdida de la capacidad de concentración), psicosis (cuando existe)
Trastornos por ansiedad Trastorno por angustia de separación Trastorno por ansiedad excesiva Trastornos por ansiedad de tipo adulto	Ansiedad excesiva generalizada o enfocada, problemas de separación, hiperdespertar autónomo, ataques de pánico, conductas de evitación fóbica

CASOS REPRESENTATIVOS

Trastornos por ansiedad en la infancia

B.M. era una niña de raza blanca de 11 años procedente de una familia de clase media. Fue enviada a consulta por el psiquiatra de su madre para estudio de sus síntomas de ansiedad. De pequeña había sido inhibida y miedosa y había tenido dificultades con las personas y situaciones nuevas. En tercer grado sufrió su primer ataque de ansiedad que consistió en un brusco e intenso miedo no provocado, asociado a varios síntomas autónomos. Se sintió abrumada por esta experiencia y a continuación rehusó seguir yendo a la escuela. En aquel momento, un internista local le prescribió

desipramina a dosis de 25 mg/día, con lo que se consiguió una ligera mejoría de los síntomas. Tras varios meses, pudo volver a la escuela, aunque siguió manifestando una conducta fóbica y de evitación. No podía salir sola de su casa e insistía en que sus padres la acompañaran a todas partes, incluidas las actividades sociales y atléticas. Entonces fue cuando fue enviada para el estudio actual. Se trataba de una niña pequeña y delicada que no pudo separarse de sus padres durante la primera visita. Estaba muy ansiosa y tensa, su lenguaje era escaso y respondía a las preguntas con monosílabos. No existía signos de psicosis ni de trastornos afectivos importantes ni en su historia ni en la exploración que se practicó.

B.M. era la menor de dos hermanos. Nació tras un emba-

razo y parto normales. Su desarrollo fue normal. En su historia temperamental destacaba una importante inhibición. Tenía un hermano tres años mayor. Su madre había sufrido agorafobia con ataques de pánico desde la adolescencia y había recibido tratamiento farmacológico, aunque sólo durante los tres últimos años; tratada inicialmente con imipramina, para la que tuvo una respuesta parcial, después respondió de forma espectacular al clonacepan. También existía una historia familiar positiva de alcoholismo en parientes de segundo grado de ambos lados de la familia. Su padre era vendedor con un grado universitario en negocios. Su madre era ama de casa con una educación universitaria parcial. La vida de la familia podía describirse como estable. Los antecedentes médicos eran anodinos y en la historia social destacaban pocas amistades y una forma de vida muy hogareña. A pesar de sus graves síntomas fóbicos, B.M. participaba en actividades atléticas, aunque para ello necesitaba la presencia de sus padres.

El cuadro sintomatológico era compatible con los diagnósticos de trastorno por evitación y trastorno por angustia de separación en la niñez. Sin embargo, también era compatible con el diagnóstico de trastorno por pánico con agorafobia. Siguiendo esta hipótesis diagnóstica, el enfoque farmacológico inicial consistió en aumentar la posología de la desipramina desde 25 mg/día a unas dosis más terapéuticas de 100 mg/día (4 mg/kg/día), con vigilancia de las concentraciones plasmáticas y del ECG. Sin embargo, este aumento de las dosis de desipramina no produjo ningún cambio significativo en el cuadro clínico. Teniendo en cuenta la positiva respuesta de su madre al clonacepan, se instauró la administración de este fármaco a dosis de 0,5 mg/día junto con la desipramina. Inmediatamente después, los síntomas de evitación fóbica de B.M. comenzaron a desaparecer. Pudo ir a la escuela de forma regular sin necesidad de ser acompañada por sus padres y subir a los automóviles de los padres de sus compañeros. Lentamente comenzó a participar en encuentros sociales y atléticos sin necesitar para ello la presencia de sus padres. A los cuatro meses del inicio del tratamiento con clonacepan se consideró que había mejorado de forma considerable. Además de disminuir los síntomas de ansiedad, sus efectos se hicieron más expansivos y parecía más feliz. Después de varios meses de tratamiento combinado con desipramina y clonacepan, comenzaron a reducirse lentamente las dosis de la primera sin que aparecieran consecuencias adversas. B.M. pudo hacer una excelente transición desde la pequeña escuela elemental a un gran escuela superior. Continuó progresando en todas las áreas. Académicamente, se convirtió en una estudiante segura de sí misma y con éxito; socialmente fue seleccionada como la más sobresaliente de la clase; atléticamente, practicaba el baloncesto con gran habilidad; médicamente, pasó del percentil 10 de altura y peso al 25 para ambos. A los tres años seguía tomando 0,5 mg. al día de clonacepan y no presentaba síntomas ni efectos adversos y continuaba teniendo una vida activa y compensadora.

Esta paciente ilustra un caso de trastorno grave por ansiedad que respondió a la administración de medicación ansiolítica. Se ha demostrado que el clonacepan es un agente muy eficaz en el tratamiento de los trastornos con pánico tanto

en adultos como, más recientemente, en niños. La positiva historia familiar de síntomas de pánico que respondieron al tratamiento antidepressivo nos llevó a hacer una prueba inicial con antidepressivos en esta niña. Los agentes ansiolíticos proporcionaron en este caso una alternativa relativamente inocua al fracasar la prueba con antidepressivos, y ayudaron claramente a la paciente a conseguir un nivel mucho mejor de funcionamiento general.

Trastorno por déficit de la atención con hiperactividad y síndrome de Tourette

S.D. era un niño de 10 años al que, en principio, su familia llevó al pediatra por tics vocales, de la cabeza y del cuello. Desde su primera infancia había tenido un importante trastorno por déficit de la atención con hiperactividad con síntomas de inatención, distracción e hiperactividad. Se inició un tratamiento con metilfenidato que se ajustó a 20 mg. dos veces al día. Los síntomas de déficit de la atención con hiperactividad respondieron bien, pero durante el siguiente año sus tics se hicieron más frecuentes. Se interrumpió el tratamiento con metilfenidato, tras lo que empeoró su trastorno por déficit de la atención con hiperactividad. Una pausa de 6 meses sin tratamiento farmacológico no produjo cambio alguno en la intensidad de los tics. Se instauró entonces un tratamiento con 0,5 mg. de haloperidol 2 veces al día, con el que disminuyó la frecuencia de los tics y mejoró la conducta. Seis meses después, los tics empeoraron y reaparecieron las dificultades de atención, lo que produjo un fracaso escolar. Se aumentó la posología del haloperidol a 0,5 mg. tres veces al día, pero no hubo cambios apreciables en los dos meses siguientes. Se volvió a prescribir metilfenidato a dosis de 30 mg/día, manteniéndose la administración de haloperidol. Con este tratamiento, los tics aumentaron mucho en frecuencia y la mejoría del trastorno por déficit de atención con hiperactividad fue muy escasa o nula. En ese momento, el niño fue enviado a nuestro centro para estudio. Sufría casi constantemente tics que afectaban a la parte izquierda de la cara y el cuello: con menor frecuencia, tenía vocalizaciones del tipo de gritos guturales o ruidos de cloqueo. Solo podía controlar voluntariamente los tics durante algunos minutos. Estaba inquieto, hiperactivo y se distraía con facilidad. Su atención era muy mala. La historia familiar era negativa para el síndrome de Tourette, otros trastornos con tics o trastorno por déficit de la atención con hiperactividad. Se interrumpió la administración de metilfenidato. Una semana después se habían reducido los tics de forma notable, si bien seguían ocurriendo alrededor de una vez por minuto. Esta disminución de la frecuencia se produjo casi inmediatamente después de la interrupción del tratamiento estimulante. Se inició un tratamiento con desipramina, que se tituló a 3,5 mg/kg. a lo largo de dos semanas. La concentración sérica alcanzada con esta dosis fue de 182 ng/ml. La respuesta fue espectacular, desapareciendo las dificultades de la atención y la hiperactividad. Los tics motores y vocales se hicieron más infrecuentes, presentándose, en general, sólo en momentos de estrés. Sin embargo, al interrumpir la administración de haloperidol tanto los tics como los síntomas del trastorno por

déficit de la atención con hiperactividad comenzaron a reaparecer. Al aumentar la dosis diaria de desipramina a 4 mg/k. (lo que produjo unas concentraciones séricas del fármaco de 130 ng/ml.) los síntomas volvieron a desaparecer. La remisión de los síntomas se mantenía en la visita de seguimiento efectuada al cabo de 11 meses.

En más de la mitad de los niños con síndrome de Tourette aparecen síntomas de un trastorno por déficit de la atención con hiperactividad como inatención, distracciones, impulsividad e hiperactividad. En muchos casos, los síntomas de déficit de la atención e hiperactividad preceden a la aparición de los tics. Como los estimulantes pueden exacerbar o desencadenar los tics en el 15 al 53% de los pacientes con síndrome de Tourette, cuando se sospeche o se compruebe la existencia de tics o exista una historia familiar de tics, no deberán administrarse estimulantes. En los niños que presentan tanto tics como un trastorno por déficit de la atención con hiperactividad, los tratamientos alternativos son la clonidina y la desipramina. Ambos fármacos se han mostrado efectivos en el tratamiento de casos de trastornos de Tourette y del trastorno por déficit de la atención con hiperactividad solos o combinados. La administración de estos agentes no tiene el peligro de provocar discinesia tardía, que sí puede producirse tras una exposición a largo plazo a los antipsicóticos. En nuestro paciente, el uso de desipramina resultó eficaz tanto en lo que se refiere a la reducción de la frecuencia de los tics como en el alivio de los síntomas del trastorno por déficit de la atención con hiperactividad, a pesar del fracaso del tratamiento previo.

Trastorno generalizado del desarrollo, retraso mental y trastorno bipolar

T.M. era un niño de raza blanca de 9 años y 10 meses, el mayor de dos hermanos pertenecientes a una familia de clase media. El embarazo y parto fueron normales. Mostró cierto retraso para alcanzar los hitos del desarrollo motor. En su segundo año de vida presentó una importante falta de respuesta, no participaba en los juegos sociales de los niños de su edad, rara vez sonreía espontáneamente y tenía dificultades para sostenerse. Sus padres comenzaron a preocuparse al observar que no desarrollaba el lenguaje y le llevaron a que se le practicara un estudio de desarrollo que reveló unas habilidades motoras adecuadas a la edad y un estudio audiológico normal, pero un gran retraso en las habilidades del lenguaje y adaptativas. El niño respondía de manera errática a los ruidos, tenía dificultades para ajustarse a cambios mínimos en su entorno, era incapaz de participar en ningún tipo de interacciones sociales y no tenía sonrisa social. Su respuesta limitada a sus padres y otros miembros de la familia era, sólo parcial, con escaso contacto ocular, grandes déficits del desarrollo del lenguaje, conductas estereotipadas y repetitivas y uso inadecuado de los juguetes. El grupo de síntomas, caracterizados por una gran desviación del desarrollo social, lingüístico y cognoscitivo, en el contexto de un desarrollo motor anormal, sugería el diagnóstico de autismo infantil. Se envió al niño a un programa de educación especial y a uno de nosotros para un seguimiento psiquiátrico y

consejo a los padres. La historia familiar era negativa en lo que se refiere a los trastornos del desarrollo, pero positiva para el trastorno maniaco depresivo con respuesta al litio que existía en una tía materna. Desde el diagnóstico inicial a los 2 años, recibía intensivas intervenciones psicoeducativas y hacía progresos adecuados. Durante las visitas semestrales continuaba manifestando conductas estereotipadas, alteración generalizada de las habilidades sociales, falta de contacto ocular, ausencia de sonrisa social e importante inhibición. Su desarrollo del habla y del lenguaje era lento y de naturaleza muy ecológica. Su conducta era errática con importante hiperactividad. Su estado de ánimo era lábil y sus afectos generalmente inadecuados, aunque muy inhibidos. No era agresivo, destructivo ni extraño.

A los 6 años, sin un claro desencadenante psicosocial, la conducta de T.M. cambió de una forma aguda y espectacular. Comenzó a presentar una brusca agitación no característica. Desarrolló insomnio inicial y terminal. Su estado de ánimo cambió de forma drástica desde una inhibición general a un aspecto raramente feliz durante la mayor parte del tiempo. Reía con frecuencia y de forma fuerte e inadecuada y su actitud ante los extraños pasó de una marcada inhibición y rechazo a estar falta de miedo y ser gregaria. También se hizo más agresivo y autolesivo. Había cambiado de ser un niño generalmente cooperativo a constituir un grave problema para sus padres y maestros. En pocas semanas, sus síntomas se intensificaron y sus padres pidieron que se le volviera a estudiar. En el momento de este nuevo estudio, se notó que tenía un estado de ánimo exaltado, con brotes de risas no características, una actitud amistosa y abierta no característica hacia el examinador y una intensa agitación psicomotora. El cuadro clínico de un cambio agudo y brusco en el estado de ánimo y en la conducta de este niño autista moderadamente retrasado y sin habilidad verbal, con una historia familiar de trastorno maniaco depresivo, era sugestivo de un episodio de manía. Fue tratado durante varias semanas con tioridacina a dosis de hasta 200 mg/día con solo una mínima mejoría. El cuadro clínico persistente y progresivo de síntomas de tipo maniaco nos empujó a utilizar carbonato de litio añadido al tratamiento neuroléptico. Se controló estrechamente la administración del litio de forma que las concentraciones plasmáticas alcanzaran 1,0 mEq/l. Con la combinación de carbonato de litio y antipsicóticos, el cuadro clínico se estabilizó en dos semanas. La agitación, el insomnio, el estado de ánimo expansivo, la conducta inadecuada, el comportamiento autolesivo y los brotes agresivos desaparecieron. El niño se calmó y su conducta se hizo más adecuada. Fue estrechamente controlado durante los cuatro años siguientes a intervalos mensuales, manteniéndose la dosis de 200 mg. de tioridacina y 1.200 mg. de carbonato de litio con una recuperación y estabilidad excelentes. Durante este periodo de seguimiento, ligeras disminuciones en el nivel de litio o reducciones en la dosis de tioridacina dieron lugar a un rápido deterioro clínico con reaparición de la sintomatología maniaco depresiva original. T.M. nunca desarrolló síntomas depresivos. Fue progresando en la escuela y mejoró su funcionamiento intrafamiliar.

Este paciente cumple claramente los criterios diagnósticos de autismo infantil con retraso mental asociado y limitación

de las habilidades del lenguaje. Fue su familia la que le llevó a consulta y recibió un intenso programa de intervenciones psicoeducativas. Su cuadro sintomatológico consistió en la brusca aparición de graves síntomas psiquiátricos sostenidos y no característicos, sin claros desencadenantes y con cambios del estado de ánimo raros e intensos, de calidad expansivo-disfórica, con agitación psicomotriz, insomnio y brotes agresivos. La naturaleza aguda y no característica de los síntomas hizo pensar en la sobreimposición de un trastorno psiquiátrico mayor. El desarrollo de síntomas de tipo maniaco, como el cambio persistente y no característico del estado de ánimo y la conducta de varias semanas de duración, el aumento de la actividad, la disminución del sueño y la mayor participación en actividades no habituales, como acercarse y tocar a personas extrañas y las conductas autolesivas, sugerían un episodio de manía. Es importante resaltar que, a causa de la limitación del lenguaje, no pudieron evaluarse otros síntomas, como el lenguaje apresurado y la fuga de ideas. A pesar de ello, este paciente cumplía los criterios diagnósticos de episodio de manía del DSM-III, respaldado, además, por la positiva historia familiar de trastorno maniaco depresivo con respuesta al litio en una tía.

Aunque sigue siendo objeto de discusión la existencia de una enfermedad manícodepresiva en niños prepuberales, cada vez existen más pruebas de que se trata de un diagnóstico pediátrico válido. Se han publicado casos de síntomas maniacos en niños pequeños. Nosotros hemos notificado recientemente la existencia de trastorno bipolar, maniaco, en niños no retrasados con trastorno por déficit de la atención con hiperactividad, mediante entrevistas estructuradas y puntuadores ciegos. Existe una controversia diagnóstica similar sobre el diagnóstico de trastorno bipolar de tipo maniaco en individuos con retraso del desarrollo y limitada capacidad de lenguaje. Sovner y Hurley (1983) subrayan que los trastornos afectivos mayores, tanto bipolares como no bipolares, pueden aparecer en pacientes con retraso mental, incluidos los que tienen alteraciones graves o profundas, incluso en presencia de retraso o ausencia del desarrollo del lenguaje. Estos autores recomiendan que el diagnóstico de enfermedad afectiva en estos pacientes se base en la observación de la conducta y una evaluación de la función a lo largo del tiempo y en varios ambientes.

T.M. no respondió a altas dosis de fenotiacinas cuando fueron administradas solas, pero sí lo hizo cuando se añadió carbonato de litio a las concentraciones plasmáticas adecuadas. La respuesta positiva al carbonato de litio no es, sin embargo, diagnóstica por sí sola de un episodio de manía, ya que se ha observado también en diversos trastornos neuropsiquiátricos de adultos y niños. En este caso, la decisión de administrar carbonato de litio fue consecuencia de las consideraciones diagnósticas y no de cualquier otro factor. Incluso aunque el paciente no hubiera respondido al litio, hubiéramos optado por otras estrategias terapéuticas utilizadas en el tratamiento de los pacientes bipolares de tipo maniaco, como la carbamazepina. Este paciente solo manifestó síntomas de tipo maniaco sin síntomas depresivos. Se trata de una forma no habitual pero posible de trastorno bipolar y no necesariamente excluye dicho diagnóstico. Además, la evolución fue crónica y requirió un tratamiento prolongado. No

es raro que un trastorno afectivo tenga una evolución crónica; se calcula que alrededor del 20% de los pacientes con trastornos efectivos mayores la presentan (DSM-III). Durante el dilatado periodo de seguimiento, T.M. necesitó un tratamiento combinado de antipsicóticos y litio. Los intentos de reducción tanto del litio como del antipsicótico dieron lugar a una rápida reactivación de los síntomas iniciales. Esta asociación de neuroléptico y litio se utiliza ampliamente en la práctica psicofarmacológica para el tratamiento de los pacientes bipolares. Además, se ha demostrado que dicho tratamiento combinado es mejor que la administración aislada de un antipsicótico en pacientes esquizoafectivos excitados y maníacos (Biederman et al., 1979).

Trastorno obsesivo compulsivo

J.N. comenzó a mostrar síntomas de un trastorno obsesivo compulsivo a la edad de 10 años. Tenía temor a la contaminación, lo que provocó que dejara de utilizar el cuarto de baño. Además, desarrolló un ritual de lavado de manos. Su situación empeoró progresivamente a lo largo de los años siguientes, haciendo que presentara crecientes dificultades referentes a su higiene personal y que evitara a los amigos y a los miembros de su familia. Pasaba horas dedicado a rituales de limpieza que nunca le acababan de satisfacer. Por último, comenzó a utilizar una bolsa de plástico para las deposiciones y solo orinaba en la calle; en ocasiones tenía incontinencia a causa de su conducta. Sus lavados de manos se hicieron tan intensos que le provocaron graves lesiones de la piel de las manos. Su trastorno obsesivo compulsivo le fue incapacitando cada vez más y le produjo un grave impacto en varios aspectos de la vida. No respondió a la psicoterapia ni a diversos tipos de tratamientos farmacológicos y acabó por dejar de funcionar, teniendo que ser hospitalizado a los 14 años. Como consecuencia de su miedo a la contaminación, rehusó ser explorado por los médicos. En una ocasión, desarrolló un intenso dolor abdominal con fiebre. Su madre no pudo llevarlo a que le practicaran una exploración física hasta pasada una semana. En el momento en que, por fin, se le hicieron, tenía una peritonitis secundaria a una perforación apendicular que obligó a una intervención de urgencia que casi acabó con su vida.

J.N. participó en una prueba clínica a doble ciego en la que se evaluó la eficacia e inocuidad de la clomipramina (Anafranil) en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo. Durante las 10 semanas de la fase de doble ciego del estudio, J.N. no mostró mejoría alguna. Una vez finalizada la fase ciega del estudio, se le administró clomipramina como parte de la fase abierta del estudio, con lo que se obtuvo una clara mejoría. Disminuyeron de forma notable sus síntomas obsesivos compulsivos y con ello mejoró su función general.

Entre las alternativas farmacológicas para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo se encuentran los antidepresivos con efectos primarios sobre los mecanismos serotoninérgicos. Las primeras pruebas abiertas con fluoxetina (Prozac) en nuestro centro en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo infantil han sido extraordinariamente sa-

tisfactorias, habiéndose obtenido importantes mejorías de los síntomas incluso en pacientes que no habían respondido a la clomipramina.

Trastorno por déficit de la atención con hiperactividad y retrasos específicos del desarrollo

B.R. era un niño de 9 años y medio enviado a consulta para evaluación de dificultades de la conducta que se caracterizaba por escasas habilidades organizativas, escasa tolerancia a la frustración y un mal control de los impulsos. También tenía graves dificultades para establecer y mantener relaciones estables con sus compañeros. Ya en la primera infancia se había detectado un retraso en la articulación del lenguaje y del desarrollo motor fino, además de sus problemas de conducta. Había recibido intervenciones educativas terapéuticas y ayuda para sus dificultades de conducta durante varios años antes de su evaluación en nuestra clínica. Una escala de inteligencia de Wechsler realizada a los 9 años reveló una CI verbal de 124, una CI de actividad de 86 y una CI de escala completa de 106. Esta discrepancia en las puntuaciones se atribuyó a las dificultades motoras, a la baja tolerancia a la frustración y a la mala realización de esta prueba, que exigía complejas funciones de memoria y atención. La historia familiar era normal.

En el momento del estudio inicial, B.R. cumplía los criterios DSM-III del trastorno por déficit de la atención con hiperactividad. Se recomendó continuar el apoyo individual, el consejo al grupo de compañeros y a la familia, así como la educación especial. Además, se recomendó y realizó una prueba con metilfenidato. El tratamiento se inició con 5 mg. dos veces al día administrados a las 8 de la mañana y al mediodía (el paciente pesaba 38 kg. en el momento de la evaluación inicial). Se aumentó la dosis a 10 mg. dos veces al día a lo largo de un periodo de dos semanas de observación. En la siguiente visita, dos semanas más tarde, los padres aportaron datos de estabilización de la conducta tanto en casa como en la escuela. Además, manifestaron que había mejorado en las tareas de estudio que realizaba en casa por la tarde. El maestro había informado que el paciente había sido el "mejor niño" de la clase durante esa semana, lo que había supuesto una gran fuente de satisfacción para el propio paciente. Se mantuvo esta dosis de metilfenidato durante varios meses, y por último, se pasó a una sola dosis de Ritalin de liberación mantenida administrada por la mañana (20 mg.) ya que en la escuela no había una enfermera que pudiera administrarle la dosis del mediodía. La transición se hizo sin perder la buena respuesta clínica. Se mantuvieron las visitas cada dos semanas y al año de seguimiento no sólo se conservaban los efectos positivos del tratamiento farmacológico, sino que el paciente había comenzado a hacer progresos en su desarrollo académico y social.

Este caso constituye un ejemplo de la presentación combinada de un trastorno por déficit de la atención con hiperactividad junto a retrasos específicos del desarrollo. El tratamiento de los retrasos del desarrollo no ayudó por sí solo al niño de una forma adecuada. La introducción del metilfenidato proporcionó una mejoría de los síntomas del

trastorno por déficit de la atención con hiperactividad y estimuló la capacidad del niño para beneficiarse de las medidas educativas coadyuvantes de una forma que antes le era imposible.

Trastorno por pánico, trastorno por ansiedad excesiva y distimia

M.K. es una niña blanca de 12 años que a la edad de 7 años había sido examinada en la consulta de uno de nosotros tras la aparición brusca de una grave angustia de separación y rechazo a la escuela. El episodio fue tratado de manera satisfactoria con psicoterapia individual. La enferma no fue vista posteriormente en consulta hasta que desarrolló otro episodio 5 años después. En ese momento, M.K. y sus padres decían que había continuado teniendo dificultades recurrentes de separación en el intervalo, siempre que comenzaba cada año el curso escolar. M.K. había sido incapaz de acudir a campamentos de verano y los intentos de que se quedara a dormir en casa de amigas habían acabado siempre en temerosas llamadas telefónicas para que la llevaran a casa, una vez que las amigas se habían dormido. Además, cuando su madre se veía obligada a viajes de negocios, M.K. tenía que tener un acompañante en su casa y se volvía muy temerosa y protectora con respecto a su padre, insistiendo en que ella tenía que quedarse en casa para cuidarlo.

El episodio más reciente se había desarrollado en el contexto de un importante empeoramiento de los síntomas al comienzo de un nuevo año escolar. M.K. relataba el desarrollo de ataques de pánico que se caracterizaban por un intenso miedo acompañado de mareos, rubor facial, palpitations y dificultad respiratoria. Estos episodios duraban de 10 minutos a 2 horas y se presentaban hasta 3 ó 4 veces a la semana. También sufría de una continua ansiedad que le estaba produciendo cierta disfunción social y que ella misma consideraba excesiva. Por ejemplo, a pesar de conseguir excelentes puntuaciones en la escuela, M.K. sentía que no podía relajarse por las tardes y que debía seguir estudiando, de forma que pasaba la mayor parte de su tiempo libre preocupada sobre cómo superar las pruebas académicas. Creía que, debido a su ansiedad, sus hábitos de estudio no eran eficaces. También contó que sentía una importante disforia de seis a ocho meses de duración acompañada de aislamiento social, reducción del sueño, anhedonía y sentimientos de autorreproche y pesimismo. No pudieron identificarse otras tensiones psicosociales excepto el comienzo de un nuevo año escolar. La historia familiar era significativa, ya que la madre de la paciente también había tenido ataques de pánico que habían sido tratados satisfactoriamente con clonacepan y el padre tenía un trastorno bipolar, adecuadamente tratado con litio.

Los hallazgos analíticos básicos, incluidas pruebas de función tiroidea y ECG, fueron normales. Se hizo un diagnóstico comórbido provisional de trastorno por pánico, trastorno por ansiedad excesiva y distimia y se inició un ciclo de psicoterapia individual antes de comenzar un tratamiento farmacológico, dado el éxito previo que constaba en la historia. Sin embargo, en esta ocasión los síntomas persistieron, por

lo que se recomendó una prueba de medicación dado el nivel de disfunción y molestias. Inicialmente se instauró un tratamiento con clonacepan dirigido a los síntomas de ansiedad. El resultado fue malo, y la paciente comenzó a perder días de clase y a manifestar síntomas depresivos más graves. Se interrumpió entonces el clonacepan y se inició una prueba con desipramina. La dosis de desipramina fue aumentándose lentamente hasta 3,5 mg/kg/día. Un mes después del inicio de este tratamiento, M.K. y su madre manifestaron haber apreciado una importante reducción de la sintomatología depresiva y una resolución completa de los ataques de pánico. M.K. pudo acudir de nuevo a clase, tenía menos ansiedad sobre su trabajo escolar y espontáneamente comenzó a tener relaciones sociales de nuevo. El único efecto secundario observado fue un ligero estreñimiento, que respondió bien al uso intermitente de reblandecedores de las heces y que después desapareció de forma espontánea. A los seis meses de tratamiento, la paciente seguía mejorando y se está pensando en probar a retirar la medicación.

M.K. constituye un caso de presentación comórbida de trastorno por ansiedad y trastorno del estado de ánimo que responde a los fármacos antidepresivos. Esta paciente es interesante debido a la evolución de sus progresivos y graves síntomas a lo largo del tiempo. La presentación inicial fue leve y no necesitó un tratamiento farmacológico. Sin embargo, el segundo episodio fue más grave, con alteraciones del estado de ánimo y una alteración funcional más prolongada que no respondió a las intervenciones no farmacológicas. Se eligió en primer lugar el clonacepan debido a la historia familiar de respuesta positiva por parte de su madre y al hecho de que la familia y la paciente consideraban a este tratamiento como de menor riesgo (manifestaban preocupación acerca de la necesidad de evaluación cardiaca mientras durara el tratamiento con antidepresivos). Este caso es también interesante debido a la existencia de una carga familiar de trastornos del estado de ánimo y por ansiedad.

Trastorno bipolar

R.R. era un niño de raza blanca de 12 años en el momento de la presentación inicial. Fue enviado a una unidad hospitalaria de psiquiatría pediátrica tras un episodio agudo de psicosis, puesta de manifiesto por importante agitación, alucinaciones auditivas e ilusiones somáticas. En su historia previa figuraba un golpe en la cabeza mientras jugaba al fútbol, una semana antes de su ingreso; no había perdido el conocimiento y la exploración neurológica era normal. Tenía albinismo ocular con nistagmo secundario persistente. Su desarrollo había sido normal. La historia familiar era negativa en lo que se refiere a enfermedades psiquiátricas.

Dados la naturaleza aguda de la presentación y lo importante de la agitación, al día siguiente se trasladó al paciente a un servicio médico/neurológico de agudos para hacer un estudio completo, cuyos resultados no fueron concluyentes. Una TAC inicial sugería cerebritis, pero un segundo estudio, realizado dos días después, fue normal. La punción lumbar hecha en el momento de la admisión mostró un ligero aumento de proteínas en el líquido cefalorraquídeo con ele-

vación de la presión (17 mm.). Su repetición a los dos días solo mostró una ligera elevación de la presión de cierre. Los cultivos de las dos muestras fueron negativos y el electroencefalograma fue normal. También fueron normales los análisis químicos, las pruebas de función tiroidea, la velocidad de sedimentación y las pruebas de detección de sustancias tóxicas.

El enfermo fue trasladado de nuevo al servicio de psiquiatría al cuarto día de su ingreso, coincidiendo con cierta mejoría en sus ilusiones somáticas y en su agitación. Los padres sentían que seguía estando algo retraído y que "no era el mismo". El día 11, R.R. comenzó a quejarse de una importante ansiedad con variables síntomas somáticos, entre los que se encontraban una sensación de marcha inestable y dificultad para respirar por la noche. Ninguno de estos síntomas se confirmó por una cuidadosa observación o en la exploración física.

El día 12, R.R. fue trasladado a un servicio de neurología pediátrica de una gran institución docente para un estudio más profundo, cuyo resultado fue prácticamente normal. Antes del traslado, una cuidadosa historia reveló episodios depresivos caracterizados por estado de ánimo depresivo, ligeros síntomas neurovegetativos, como alteraciones del sueño y el apetito, y aislamiento social. Estos episodios eran típicamente de escasa duración (una a dos semanas el más largo) y producían escasa disfunción. El día 13 R.R. fue devuelto de nuevo al servicio de psiquiatría. Durante los seis días siguientes, su estado mental mejoró y fue dado de alta con un plan de seguimiento ambulatorio.

A los cinco meses de alta, R.R. comenzó a mostrar un deterioro agudo y rápido de sus funciones a lo largo de un periodo de una semana. Sus padres notaron cambios en el sueño que se caracterizaba por dificultad para quedar dormido, un pronto despertar por la mañana y un sueño inquieto. Observaron que se aburría fácilmente y que mostraba un retraimiento progresivo. Al final de la semana, el paciente tenía más síntomas somáticos, a veces de naturaleza rara, alucinaciones auditivas y una importante agitación. Su pediatra le hizo un estudio de urgencia en el que la exploración física y neurológica fue normal, salvo por las alteraciones de su estado mental. Se mantuvo siempre alerta y orientado. Fue reingresado en el servicio psiquiátrico con un importante retraso psicomotor y lentitud de lenguaje. Manifestaba tener importantes alteraciones del sueño, disminución del apetito, estado de ánimo depresivo e ideas suicidas. Se hizo un electroencefalograma de urgencia que fue normal. Los análisis químicos del suero, las pruebas de función tiroidea, la velocidad de sedimentación y la protoporfirina en sangre y orina fueron asimismo normales. Las pruebas psicológicas apuntaban hacia un cuadro depresivo. La repetición de la exploración neurológica solo confirmó las alteraciones ya descritas del estado mental.

Teniendo en cuenta el cuadro clínico de presentación, se hizo un diagnóstico provisional de depresión mayor con rasgos psicóticos y, con el consentimiento de los padres, se instauró un tratamiento con un antipsicótico a bajas dosis y un antidepresivo. Durante su hospitalización, la familia manifestó que existía una historia familiar positiva de trastorno bipolar con respuesta al litio en un pariente de segundo grado. Esta

información, en el contexto de una depresión psicótica, hizo surgir la posibilidad diagnóstica de una enfermedad bipolar y se sugirió hacer una prueba con litio. Se interrumpió el antidepresivo y se inició la administración de 300 mg. de carbonato de litio tres veces al día. Dos días después, el estado mental de R.R. volvió a empeorar.

Comenzó a mostrar un lenguaje apresurado y aceleración del pensamiento, y se volvió intrusivo y bromista en sus interacciones. Esta conducta progresó durante los días sucesivos, con aumento de las discusiones e irritabilidad y culminó con una conducta agresiva alrededor de una semana después de la interrupción del antidepresivo. A medida que las concentraciones de litio se acercaron a los valores terapéuticos, la conducta de R.R. comenzó a estabilizarse y acabó por recuperar una función normal. Se le dio de alta con un tratamiento de carbonato de litio y una pequeña dosis de antipsicótico (perfenacina 4 mg/día) que posteriormente se interrumpió. En el momento de dar el alta al enfermo, su concentración sérica de litio era de 0,87 mEq/l.

Durante su seguimiento, el paciente ha permanecido estable y controlado por el tratamiento con litio. Ha tenido breves episodios de ligera depresión e hipomanía que no han interferido con su vida diaria y que han respondido rápidamente a la reintroducción de pequeñas dosis de antipsicóticos. Es activo en la escuela, obtiene a menudo honores por su trabajo escolar y mantiene relaciones estables tanto en su casa como en la escuela.

Este caso ilustra la presentación prepuberal de un trastorno bipolar. Dada la naturaleza muy aguda y grave de la misma, se pensó primero en una enfermedad neurológica. El diagnóstico pudo hacerse teniendo en cuenta el cuadro clínico, la evolución longitudinal del trastorno, la positiva historia familiar y la cuidadosa exploración neurológica. Una vez hecho el diagnóstico se eligió un tratamiento efectivo que dio muy buenos resultados.

Depresión mayor y trastorno por déficit de la atención con hiperactividad

M.B. fue enviado inicialmente a la Unidad Psicofarmacológica Pediátrica del Massachusetts General Hospital a la edad de 10 años a causa de sus ideas suicidas. Durante su primera infancia, M.B. había sido estudiado por un neurólogo pediátrico por su falta de atención, impulsividad e hiperactividad. Se hizo un diagnóstico de trastorno por déficit de la atención con hiperactividad y el paciente fue tratado con metilfenidato durante varios años. La evaluación cognocitiva reveló un CI total de 91, con CI verbal de 100, CI de actividad de 84 y signos de déficit de aprendizaje. Se recomendó su paso a una clase especial para niños con dificultades de aprendizaje. Debido a este problema, M.B. también recibió psicoterapia individual y los padres fueron aconsejados por el psicólogo local.

Aproximadamente en el momento de la consulta psiquiátrica, el neurólogo que trataba al paciente se fue alarmando progresivamente debido al deterioro del cuadro clínico con graves síntomas depresivos sin un claro desencadenante. M.B. comenzó a irritarse y enfadarse por todos y manifestaba una

oposición no característica en su casa y en la escuela. Comenzó a robar y mentir, lo que después confesaba a su madre. Se volvió cada vez más aislado y desinteresado por los juegos. Lloraba en exceso, a veces durante toda la noche. Cada vez tenía más dificultades con el trabajo escolar y comenzó a expresar odio por la escuela con sentimientos de desesperación y desamparo, aunque tenía un maestro excelente y deseoso de ayudarlo. Por último, rehusó seguir yendo a la escuela y se volvió suicida de forma aguda. En la historia familiar figuraba una depresión mayor en el padre y otra en la abuela paterna.

Durante nuestra evaluación, se hizo el diagnóstico de depresión mayor y se instauró un tratamiento con el fármaco antidepresivo tricíclico desipramina. Sin embargo, debido a la intensidad de sus ideas de suicidio y a la gravedad del cuadro clínico, se envió al enfermo a que ingresara en un hospital psiquiátrico local. Durante su hospitalización la dosis de desipramina fue titulada hasta una cifra de 75 mg. dos veces al día (5 mg/kg.). Tras 3 semanas de hospitalización fue dado de alta con una importante mejoría y se le siguió ambulatoriamente en nuestra clínica. A lo largo del año de seguimiento en tratamiento continuado con 150 mg. diarios de desipramina, la evolución ha sido muy buena, con un excelente control tanto de su trastorno por déficit de la atención con hiperactividad como de su depresión mayor. Los niveles séricos de desipramina mostraron una modesta concentración de 70 ng/ml. con la dosis administrada. La vigilancia electrocardiográfica no mostró alteración alguna y no se produjeron efectos adversos subjetivos.

M.B. acudió a la consulta por un cuadro depresivo grave, incapacitante y que ponía en peligro su vida, con síntomas nuevos y no característicos de tristeza e irritabilidad, aislamiento, anhedonia, deterioro de las funciones, agitación e ideas suicidas. En este caso fue posible hacer fácilmente el diagnóstico de depresión mayor gracias a la claridad y falta de ambigüedad del cuadro clínico. La historia familiar de depresión mayor en el padre y la abuela paterna apoyaron aún más el diagnóstico de depresión mayor en este paciente. Es interesante la historia de trastorno por déficit de la atención con hiperactividad y las dificultades de aprendizaje. Se trataba del primer diagnóstico del cuadro que fue adecuadamente tratado con estimulantes, apoyo educativo y apoyo psicológico para el paciente y su familia. La aparición de un cuadro depresivo grave no estuvo relacionada con acontecimientos importantes ni con el trastorno por déficit de la atención con hiperactividad. El desarrollo de síntomas depresivos en un paciente tratado con estimulantes podría ser iatrogénico (desencadenado por los estimulantes). Sin embargo, los estimulantes pueden desencadenar síntomas y trastornos depresivos sólo en personas predispuestas. En este caso, el desarrollo de los síntomas parece espontáneo e imprevisible. Como es lógico, la farmacoterapia de la depresión mayor incluye fármacos antidepresivos. Elegimos un antidepresivo tricíclico tipo amina secundaria como la desipramina, ya que, al parecer, éstas son mejor toleradas que las aminas terciarias por los niños, a causa de sus menores efectos adversos. En este caso, la administración del antidepresivo tricíclico también ayudó a mejorar su trastorno por déficit de la atención con hiperactividad. Tras un año de farmacoterapia satisfactoria, se están

disminuyendo progresivamente las dosis hasta interrumpir la administración y determinar la necesidad de continuar o no el tratamiento.

Trastorno por déficit de la atención con hiperactividad no complicado

G.V. fue enviado a consulta inicialmente para estudio de una falta de atención crónica a los 7 años. Los padres relataban una clara historia desde los 4 años de falta de atención, inquietud e impulsividad, problemas que eran más pronunciados en la escuela. A pesar de sus muy elevadas habilidades cognitivas (CI total de 120) tenía dificultad para seguir el grado académico correspondiente a su edad. Los maestros manifestaban continuamente que tenía dificultad para concentrarse. Además, referían haber observado que tenía "problemas emocionales profundamente enraizados", "conducta inadecuada" y "comentarios extraños" mal definidos. Sin embargo, lo que describían eran comentarios de tipo impulsivo que surgían probablemente por hablar cuando no le correspondía, distracciones a los demás estudiantes, falta de seguimiento de las instrucciones e interrupciones durante las clases. Un psicólogo escolar que estudió al niño informó acerca de respuestas no habituales en las pruebas proyectivas y manifestó su preocupación por un posible trastorno psicótico. El personal docente se alarmó y solicitó que fuera enviado a una consulta psiquiátrica.

G.V. era el mayor de dos hermanos, y le llevaba dos años al menor. El embarazo y el parto habían sido normales. Su desarrollo fue asimismo normal. En la historia familiar figuraba un trastorno por pánico con agorafobia en la madre, un trastorno por déficit de la atención con hiperactividad en un primo y una historia de falta de atención con dificultades escolares en el padre.

La historia y la sintomatología del paciente, aunque positivas para síntomas tales como falta de atención, distraibilidad, excesiva actividad motora e impulsividad, era negativa en lo que se refiere a psicosis u otra psicopatología mayor de algún tipo. Por tanto, se hizo un diagnóstico de trastorno por déficit de la atención con hiperactividad y se prescribió un fármaco estimulante, el metilfenidato, a dosis diaria de hasta 30 mg. por la mañana y 20 mg. a primeras horas de la tarde. La respuesta fue excelente con una mejoría máxima en todas las áreas y sin efectos secundarios, para satisfacción completa del personal de la escuela y de los padres.

En el contexto de una alta capacidad intelectual y en ausencia de déficit adicionales específicos de aprendizaje, el cuadro sintomático de G.V. era claramente compatible con el diagnóstico de déficit de atención con hiperactividad. Aunque la historia familiar era positiva para un trastorno por pánico en la madre, un posible trastorno por déficit de la atención con hiperactividad en el padre y un trastorno similar en un primo, este caso hace surgir importantes consideraciones clínicas. La elevada capacidad intelectual de este niño puede haber originado una rica, aunque a veces algo desorganizada, producción fantástica que puede haber llevado a sus profesores a tener la falsa impresión de que padecía de "problemas emocionales profundamente

enraizados". Como el trastorno por déficit de la atención con hiperactividad es un trastorno de desinhibición, puede dar lugar a un cuadro clínico variado. Por ejemplo, cuando se asocia a desinhibición del estado de ánimo, se produce una labilidad del mismo con baja tolerancia a la frustración, y si se asocia a desinhibición del control de los impulsos, aparecerá impulsividad. Sin embargo, cuando la desinhibición afecta al proceso del pensamiento puede dar lugar a alteraciones con pensamiento desorganizado pero no psicótico que un clínico inexperto puede considerar como psicóticas. La elección farmacológica de un estimulante surgió directamente de la impresión diagnóstica de trastorno por déficit de la atención con hiperactividad no complicado. Los resultados no son sorprendentes, ya que la probabilidad de que los estimulantes tengan éxito en este tipo de trastornos es del 70%.

Trastorno bipolar juvenil

K.C. enviado inicialmente a la consulta a la edad de 12 años. Tenía una historia de grave inestabilidad del estado de ánimo desde siempre, consistente en episodios alternativos de estado de ánimo depresivo e hipomaniaco que se asociaban a importantes problemas de conducta y déficits de la función psicosocial. Los episodios hipomaniacos se caracterizaban por un estado de ánimo expansivo, irritabilidad, habla apresurada, ideación grandiosa, escaso juicio y conductas inadecuadas. Estos episodios solían durar de varias horas a varios días. En los periodos de estado de ánimo depresivo, estaba triste, retraído, anhedónico y letárgico. Tenía también trastornos del sueño y disminución del apetito. Aunque su juicio era a menudo escaso, nunca fue claramente psicótico. Había estado en múltiples escuelas, sobre todo a causa de estas alteraciones de la conducta. En el momento del estudio había sido tratado con psicoterapia individual y sus padres habían estado recibiendo consejo psicológico durante varios años sin que se apreciara mejoría alguna. La historia familiar era positiva para un trastorno bipolar con respuesta al litio en su padre biológico y una depresión en su madre. La madre se había divorciado del padre biológico de K.C. durante la primera infancia de K.C. y el niño había sido adoptado por el segundo marido de su madre, del que estaba separada desde hacía algunos años. Por lo demás, su historia de desarrollo era normal.

El cuadro sintomatológico de K.C. era compatible con el diagnóstico de trastorno bipolar. Tenía una presentación mixta de síntomas en la que alternaban continuamente graves cambios del estado de ánimo de naturaleza depresiva y maníaca. Se recomendó un tratamiento con carbonato de litio, que tropezó con la oposición inicial del paciente, que no creía tener problema alguno. Tras la instauración del litio, los informes de los miembros de la familia y del personal de la escuela fueron generalmente positivos y sugerían que el paciente era más cooperador y menos difícil de manejar. Sin embargo, la experiencia subjetiva del paciente era distinta. Sentía que el litio interfería con los periodos de estado de ánimo exaltado, pero no con los de depresión, lo que lo llevaba a una depresión permanente. Varios intentos de interrumpir la administración de litio dieron lugar a rápidos desarrollos de de-

terio de la conducta debidos a síntomas de tipo maniaco. Tras varios meses de "negociación" con el paciente, se cambió el plan terapéutico y se incluyeron antidepresivos en combinación con el litio, en un intento de aliviar la depresión residual. Se administró desipramina a unas dosis que se fueron titulando lentamente hasta alcanzar los 100 mg/día, que se añadieron a los 600 mg. de litio que ya tomaba. Los síntomas depresivos desaparecieron con este tratamiento, así como también los síntomas maníacos. Aunque el paciente seguía asegurando que no le pasaba nada y que no necesitaba ningún tratamiento, su situación clínica mejoró de manera significativa según todos los que lo rodeaban.

Aunque el diagnóstico de trastorno bipolar en K.C. era muy claro, su caso pone al descubierto un grave problema de tratamiento. No sólo el paciente sabía poco de la naturaleza de su psicopatología, sino que le gustaban sus síntomas maníacos y luchaba contra el tratamiento. Cuando por fin lo recibió, se ofendió por el cuadro clínico depresivo residual, lo que le empujó a una nueva e intensa resistencia al tratamiento a pesar de la mejoría experimentada. El tratamiento de sus síntomas depresivos permitió una mejor evolución y mejoró la aceptación del tratamiento. Tras un año de seguimiento seguía estable y completamente funcional en todos los aspectos de su vida.

Trastorno por déficit de la atención con hiperactividad, trastorno desafiante y trastorno de la conducta

T.D. fue estudiado inicialmente a la edad de 3 años a causa de sus graves problemas de conducta. Se trataba del hijo único en una familia mantenida en ese momento por la Seguridad Social. Era producto de un embarazo y parto deseados y sin alteraciones. Sin embargo, su madre estuvo en tratamiento con metadona durante el embarazo. El cuadro sintomatológico de T.D. consistía en excesiva actividad motora, falta de atención, distracción, malhumor, irritabilidad, insomnio grave, baja tolerancia a la frustración, brotes agresivos y de asalto y una conducta extraordinariamente desafiante. Su enfoque interpersonal estaba marcado por una gran indiferencia hacia el bienestar de los demás, de forma que sus padres describían sus relaciones interpersonales como "las de un animal". Sus síntomas se remontaban a la lactancia y en el momento del estudio se manifestaban en todos los ambientes: en su domicilio, en la guardería, en sus interacciones con los compañeros y en la consulta del médico. En la historia familiar se destacaba que ambos padres habían sido adictos a múltiples drogas, incluida la heroína. En el momento de la consulta ambos estaban en un programa de sustitución con metadona. Además, el padre tenía una historia de trastorno por déficit de la atención con hiperactividad y la madre sufría brotes recidivantes de depresión grave. En la evaluación psicológica se consideró que su desarrollo cognoscitivo estaba en un nivel normal para la edad. Tanto los estudios médicos y neurológicos como los análisis habituales y los electroencefalogramas fueron normales.

La sintomatología de T.D. era compatible con el diagnóstico de trastorno por déficit de la atención con hiperactividad. El comienzo precoz del trastorno produjo una extraordinaria

alteración en la vida del niño; interfirió con su desarrollo psicológico básico y alteró las relaciones del niño con su entorno. Además, T.D. tenía otros síntomas que a menudo se asocian con el trastorno por déficit de la atención con hiperactividad y que consistían en una conducta sumamente agresiva, antisocial y desafiante, compatible con los diagnósticos comórbidos de trastorno de la conducta y desafiante. La positiva historia familiar de trastorno por déficit de la atención con hiperactividad en el padre, la drogadicción múltiple en ambos padres y la depresión mayor en la madre eran compatibles con el diagnóstico clínico del niño.

Teniendo en cuenta la grave presentación clínica, se recomendó una intervención psicofarmacológica. En principio los padres se mostraron resistentes a la misma, dados sus propios antecedentes de drogadicción. El ciclo de tratamiento fue difícil y complejo. Se inició con la administración de dextroanfetamina, lo que empeoró el cuadro clínico por lo que rápidamente se retiró. Se hizo una segunda prueba con un estimulante, el metilfenidato, que se administró de forma gradual aumentando lentamente las dosis hasta llegar a 10 mg. dos veces al día. Ello sólo produjo una ligera y errática disminución de los síntomas, con persistencia de una importante agitación y malhumor. Dada la intensidad de la agitación, se introdujo gradualmente un antipsicótico, la tioridacina, hasta llegar a una dosis de 40 mg. dos veces al día. Este tratamiento combinado consiguió un relativo éxito pero obligó a ir aumentando las dosis diarias de tioridacina hasta 75 mg. al día. Tras dos años de seguimiento mensual con una relativa estabilidad de la conducta, su cuadro empeoró. Una vez contrapesados los riesgos y beneficios del plan terapéutico, teniendo en cuenta el deterioro del cuadro clínico mientras se administraban dosis terapéuticas de dos medicaciones efectivas y el riesgo de discinesia tardía asociado a la administración de tioridacina, se propuso un enfoque psicofarmacológico distinto. Se fueron disminuyendo lentamente la tioridacina y el metilfenidato hasta retirarlos por completo. El paciente entró en un estudio a doble ciego en el que se evaluaba la desipramina frente a un placebo en el tratamiento de niños con trastorno por déficit de la atención con hiperactividad. A las tres semanas de tratamiento hubo que suspender el estudio debido al grave deterioro de su cuadro clínico. Una vez roto el código del estudio, se supo que había estado recibiendo placebo, por lo que se inició un tratamiento abierto con desipramina. La dosis se tituló durante un periodo de tres semanas hasta llegar a 5 mg/kg. o 100 mg/día, que tomaba repartida en dos dosis diarias equivalentes. Con este tratamiento mostró una espectacular mejoría, que apareció inmediatamente después de alcanzarse las dosis terapéuticas de desipramina. Durante los dos últimos años ha seguido tomando desipramina, manteniéndose la mejoría. Durante este periodo, ha sido controlado regularmente en visitas realizadas cada 15 días en las que se han evaluado su estado clínico, los efectos secundarios, el crecimiento, los niveles séricos de desipramina y el electrocardiograma. No ha presentado síntomas y ha funcionado de manera normal en todos los aspectos sin presentar signo alguno de su enfermedad. Los intentos periódicos de retirada del tratamiento dieron lugar a exacerbaciones de los síntomas.

Esquizofrenia del adolescente

J.J. es un adolescente de raza blanca, de 17 años, que fue traído a nuestro centro por sus padres. Su desarrollo en los primeros años había sido normal. Sus síntomas psiquiátricos aparecieron a los 12 años. Comenzó a mostrar importantes cambios de conducta y proceso de pensamiento, se fue retrayendo y aislando, dejó de interesarse por sus actividades habituales y por sus amigos y quedó absorbido por pensamientos idiosincrásicos. Su trabajo escolar comenzó a decaer hasta el extremo de verse obligado a abandonar el colegio. Comenzó a dejar de cuidar de sí mismo, presentó una agitación creciente y a veces atacaba a otras personas. Sus padres comentaban que podía pasar la noche paseando por su habitación y hablando solo. Lo llevaron a un psicólogo local con el que había estado en psicoterapia individual durante cuatro años. Dado el progresivo deterioro de su evolución clínica, la familia llevó al paciente a una consulta de nuestra clínica. La historia familiar era negativa. La evaluación cognoscitiva colocó su desarrollo cognoscitivo en un nivel adecuado a su edad; los estudios médicos y neurológicos y los análisis habituales y electroencefalográficos fueron negativos.

Al hacer una exploración de su estado mental, se observó que J.J. estaba en guardia y manifestaba sospechas. Aunque inicialmente se negó a revelar la naturaleza de sus temores y rechazó estar sufriendo alucinaciones, era evidente que estaba oyendo voces. La exploración detenida de las posibles anomalías de percepción y del proceso de pensamiento reveló claros síntomas psicóticos compatibles con ideas ilusorias de persecución paranoide con huida e inserción de pensamientos y alucinaciones auditivas de mando.

El cuadro clínico de lento deterioro del funcionamiento psicosocial y académico con retraimiento, insomnio y agitación era sugestivo de trastorno del estado de ánimo. Sin embargo, el hallazgo en la exploración clínica de floridos síntomas psicóticos con ilusiones y alucinaciones amplió el diagnóstico diferencial para incluir los trastornos psicóticos. La naturaleza progresivamente peculiar de su conducta, los cuatro años de deterioro de su evolución clínica, la ausencia de claros síntomas depresivos o maníacos y la llamativa sintomatología psicótica apuntaban a un trastorno esquizofrénico. Basado en esta hipótesis diagnóstica, se inició un tratamiento con medicación antipsicótica, perfenacina a dosis de 4 mg. al día administrados en dos tomas y aumentando progresivamente las dosis en las semanas siguientes de 4 en 4 mg. cada 3 ó 4 días hasta alcanzar una dosis diaria de 16 mg. Con este tratamiento, los síntomas comenzaron a desaparecer, pudo dormir mejor y se hizo más cooperador y menos explosivo. También mejoraron los síntomas psicóticos. Tras varias semanas de tratamiento, desaparecieron las alucinaciones de mando y las ideas paranoides. Pudo enfrentarse con el trabajo escolar y se hicieron planes para su vuelta a la escuela.

Este caso ilustra el tratamiento satisfactorio de los primeros estadios del trastorno esquizofrénico con fármacos an-

tipsicóticos. Sólo debe iniciarse un adecuado tratamiento farmacológico tras un cuidadoso estudio en el que se haga un claro diagnóstico de trastorno psicótico, de naturaleza muy probablemente esquizofrénica. La falta de respuesta terapéutica puede no contradecir dicho diagnóstico, ya que el índice de respuestas a la medicación antipsicótica en la esquizofrenia es modesto, en el mejor de los casos. Cuando la respuesta es mala, debe intentarse otro antipsicótico, bien de la familia de la fenotiacina, bien de otra familia, ya que algunos pacientes responden a algunos antipsicóticos aunque no lo hayan hecho a otros. Los nuevos antipsicóticos, como la clozapina, podrían constituir una renovada esperanza en enfermos que se hayan mostrado antes rebeldes al tratamiento. El uso como coadyuvante de las benzodiazepinas de alta potencia, los betabloqueantes, la clonidina, el carbonato de litio y la carbamacepina puede ser útil en algunos casos de esquizofrenias rebeldes al tratamiento.

CONCLUSIONES

Aunque la psicofarmacología pediátrica tuvo su origen hace más de 50 años, su porvenir a largo plazo dependerá en gran medida de unas cuidadosas aplicaciones clínicas y de la investigación futura. Como ya hemos dicho, es esencial hacer un cuidadoso diagnóstico diferencial, valorar los factores psiquiátricos, sociales, cognoscitivos, educativos y mediconeurológicos que pueden contribuir a la presentación clínica de la enfermedad en el niño, y considerar el uso de la farmacoterapia como parte de un plan terapéutico más amplio que comprende también todos los aspectos de la vida del paciente. La farmacoterapia ha de estar integrada en este plan terapéutico como coadyuvante de la psicoterapia individual, la terapia familiar, las intervenciones educativas, las intervenciones sobre la conducta y el cuidadoso tratamiento médico y no ser utilizada como una alternativa a todas estas otras intervenciones ni recurrir a ella sólo cuando estas hayan fracasado. Los principales componentes de una satisfactoria intervención farmacológica son la determinación de expectativas realistas sobre las intervenciones farmacoterapéuticas, la cuidadosa definición de los síntomas diana y la meticulosa valoración de los riesgos y beneficios potenciales de este tipo de intervenciones en niños con trastorno de la conducta. En los Estados Unidos de América, la ausencia de autorización por la Administración de Alimentos y Medicamentos para muchos de estos fármacos, aunque equivale a una clara restricción para su uso generalizado, todavía permite, sin embargo, la cuidadosa introducción de terapéuticas innovadoras. Es de esperar que un número creciente de centros de referencia comenzarán a explorar el uso adecuado de agentes psicofarmacológicos en psiquiatría pediátrica a través de protocolos de investigación de gran calidad. Sin un mayor compromiso con la investigación, la información existente no bastará para romper el círculo vicioso actual de pobreza de datos, uso limitado, potencial utilización equivocada y escasos beneficios para los niños con problemas y sus familias.

BIBLIOGRAFIA

General

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R). 3.^a ed. Rev. Washington DC. American Psychiatric Press 1987.
2. Barnhart, Edward R. Physicians' Desk Reference. Oradell Nj. Medical Economics Company Inc 1989.
3. Biederman J, Jellinek MS. Psychopharmacology in children. N Engl J Med (resumen) 1984; 310: 968-972.
4. Campbell M, Green W, Deutsch S. Child and Adolescent Psychopharmacology. Beverly Hills. Sage Publications 1985.
5. Cantwell DP, Carlson GA. Affective Disorders in Childhood and Adolescence: An Update. Nueva York. SP Medical and Scientific Books 1983.
6. Carlson GA, Strober M. Affective disorder in adolescence: Issues in misdiagnosis. J Clin Psychiatry 1978; 39: 59-66.
7. Carlson GA. Classification issues of bipolar disorders in childhood. Psychiatr Dev (resumen) 1984; 2: 273-285.
8. Coffey BJ. Therapeutics III: Pharmacotherapy. En: K Robson (ed). Manual of Clinical Child Psychiatry. Washington DC. American Psychiatric Press 1986; pp 149-184.
9. Evans RW, Clay TH, Gualtieri CT. Carbamazepine in pediatric psychiatry. J Am Acad Child Adol Psychiatry 1987; 26: 2-8.
10. Gittelman R (ed). Anxiety Disorders of Childhood. Nueva York. The Guilford Press 1986.
11. Goodman L, Gilman AG, Gilman A (eds). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Nueva York. MacMillan Publishing Co, Inc 1980.
12. Gualtieri CT, Golden RN, Fahs JJ. New developments in pediatric psychopharmacology. J Dev Behav Pediat (resumen) 1983; 4: 202-209.
13. Gualtieri CT, Golden R, Evans RW et al. Blood level measurement of psychoactive drugs in pediatric psychiatry: Ther Drug Monit (resumen) 1984; 6: 127-141.
14. Gualtieri CT, Ondrusek MG, Finley C. Attention deficit disorders in adults. Clin Neuropharmacol 1985; 8: 343-356.
15. Hastings JE, Barkley RA. A review of psychophysiological research with hyperkinetic children. J Abnorm Child Psychol 1978; 6: 413-417.
16. Hechtman L. Adolescent outcome of hyperactive children treated with stimulants in childhood: A review. Psychopharmacol Bull (resumen) 1985; 21: 178-191.
17. Kuyler PL, Rosenthal L, Igel G et al. Psychopathology among children of manic-depressive patients. Biol Psychiatry 1980; 15: 589-597.
18. Mannuzza S, Gittleman Klein R, Bonagura N et al. Hyperactive boys almost grown up: II. Status of subjects without a mental disorder. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 13-18.
19. Michels R, Cavenar JO (eds). Psychiatry: Child Psychiatry (Solnit AJ, Cohen DJ, Schowalter JE.: segundos eds). Nueva York, Basic Books 1986; vol 6.
20. Popper C (eds). Psychiatric Pharmacosciences of Children and Adolescent. Washington DC. American Psychiatric Press 1987.
21. Rapoport JL. DSM-III-R and pediatric psychopharmacology. Psychopharmacol Bull 1985; 21: 803-806.
22. Rizack M, Hillman C. The Medical Letter Handbook of Adverse Drug Interactions. New Rochelle. The Medical Letter, Inc 1987.
23. Rutter M, Hersov L (eds). Child and Adolescent Psychiatry: Modern Approaches. Boston. Blackwell Scientific Publications 1985.
24. Rutter M, Tuma HA, Lann IS. Assessment and Diagnosis in Child Psychopathology. Nueva York. The Guilford Press 1988.
25. Ryan ND, Puig-Antich J. Pharmacological treatment of adolescent psychiatric disorders. J Adol Health Care (resumen) 1987; 8: 137-142.
26. Solnit AJ, Cohen DJ, Schowalter JE (eds). Psychiatry: Child Psychiatry. Philadelphia. JP Lippincott Company 1986; vol 6.
27. Talbot J, Hales R, Yudofsky S. Textbook of Psychiatric. Washington DC. American Psychiatric Press, Inc 1988.
28. Weiss G, Hechtman L. Hyperactive Children Grown Up. Nueva York. The Guilford Press 1986.
29. Wender PH. The Hyperactive Child, Adolescent, and Adult. Nueva York. Oxford University Press 1987.
30. Werry JS (ed). Pediatric Psychopharmacology: The Use of Behavior Modifying Drugs in Childhood. Nueva York. Brunner-Mazel 1978.

31. Wiener JM. Psychopharmacology in childhood disorders. Psychiatr Clin North Am (resumen) 1984; 7: 831-843.
32. Zametkin AJ, Rapoport JL. Neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity: Where have we come in 50 years? J Am Acad Child Adol Psychiatry (resumen) 1987; 26: 676-686.

Estimulantes

1. Barkley RA, Karlsson J, Pollard S et al. Developmental changes in the mother-child interactions of hyperactive boys: Effects of two dose levels of Ritalin. J Child Psychol Psychiatry 1985; 26: 705-715.
2. Cantwell DP. A clinician's guide to the use of stimulant medication for the psychiatric disorders of children. J Dev Behav Pediatr (resumen) 1980; 1: 133-140.
3. Charles L, Schain R. A four-year follow-up study of the effects of methylphenidate on the behavior and academic achievement of hyperactive children. J Abnorm Child Psychol 1981; 9: 495-505.
4. Greenhill LL, Puig-Antich J, Novacenko H et al. Prolactin, growth hormone and growth responses in boys with attention-deficit disorder and hyperactivity treated with methylphenidate. J Am Acad Child Psychiatry 1984; 23: 58-67.
5. Gualtieri CT, Wargin W, Kanoy R et al. Clinical studies of methylphenidate serum levels in children and adults. J Am Acad Child Psychiatry 1982; 21: 19-26.
6. Hechtman L, Weiss G, Perlman T. Young adult outcome of hyperactive children who received long-term stimulant treatment. J Am Acad Child Psychiatry 1984; 23: 261-269.
7. Kalachnik JE, Sprague RL, Sleator EK et al. Effect of methylphenidate hydrochloride on stature of hyperactive children. Dev Med Child Neurol 1982; 24: 586-595.
8. Lowe TL, Cohen DJ, Detlor J et al. Stimulant medications precipitate Tourette's syndrome. JAMA 1982; 247: 1168-1169.
9. Mattes JA, Gittelman R. Growth of hyperactive children on maintenance regimen of methylphenidate. Arch Gen Psychiatry 1983; 40: 317-321.
10. Porrino LJ, Rapoport JL, Behar D et al. A naturalistic assessment of the motor activity of hyperactive boys: II. Stimulant drug effects. Arch Gen Psychiatry 1983; 40: 688-693.
11. Price RA, Leckman JF, Pauls DL et al. Gilles de la Tourette's syndrome: Tics and central nervous system stimulants in twins and nontwins. Neurol 1986; 36: 232-237.
12. Rapoport JL, Buchsbaum MS, Zahn TP et al. Dextroamphetamine: Cognitive and behavioral effects in normal prepubertal boys. Science 1978; 199: 560-563.
13. Rapport MD, DuPaul GJ. Hyperactivity and methylphenidate: Rate-dependent effects on attention. Int Clin Psychopharmacol 1986; 1: 45-52.
14. Satterfield JH, Cantwell DP, Schell A et al. Growth of hyperactive children treated with methylphenidate. Arch Gen Psychiatry 1979; 36: 212-217.
15. Varley CK, Trupin EW. Double-blind administration of methylphenidate to mentally retarded children with attention deficit disorder; a preliminary study. Am J Ment Defic 1982; 86: 560-566.
16. Wender PH, Reimherr FW, Wood DR. Stimulant therapy of "adult hyperactivity" (carta). Arch Gen Psychiatry 1985; 42: 840.
17. Zahn TP, Rapoport JL, Thompson CL. Autonomic and behavioral effects of dextroamphetamine and placebo in normal and hyperactive prepubertal boys. J Abnorm Child Psychol 1980; 8: 145-160.
18. Zametkin AJ, Karoum F, Linnoila M et al. Stimulants, urinary catecholamines, and indoleamines in hyperactivity. A comparison of methylphenidate and dextroamphetamine. Arch Gen Psychiatry 1985; 42: 251-255.

Antidepresivos

1. Biederman J, González E, Bronstein B et al. Desipramine and cutaneous reactions in pediatric outpatients. J Clin Psychiatry 1988; 49: 178-183.
2. Biederman J, Gastfriend D, Jellinek MS et al. Cardiovascular effects of desipramine in children and adolescents with attention deficit disorder.

der. *J Pediatr* 1985; 106: 1017-1020.

3. Biederman J, Gastfriend DR, Jellinek MS. Desipramine in the treatment of children with attention deficit disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 359-363.
4. Donnelly M, Zametkin AJ, Rapoport JL et al. Treatment of childhood hyperactivity with desipramine: Plasma drug concentration, cardiovascular effects, plasma and urinary catecholamine levels, and clinical response. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 72-81.
5. Gastfriend DR, Biederman J, Jellinek MS. Desipramine in the treatment of adolescents with attention deficit disorder. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 906-908.
6. Gittleman-Klein R, Klein D. Controlled imipramine of school phobia. *Arch Gen Psychiatry* 1971; 25: 204-207.
7. Greenberg LM, Yellin AM. Blood pressure and pulse changes in hyperactive children with imipramine and methylphenidate. *Am J Psychiatry* 1975; 132: 1325-1326.
8. Hoge SK, Biederman J. A case of Tourette's syndrome with symptoms of attention deficit disorder treated with desipramine. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 478-479.
9. Hoge SK, Biederman J. Liver function tests during treatment with desipramine in children and adolescents. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 87-89.
10. Lake CR, Mikkelsen EJ, Rapoport JL et al. Effect of imipramine on norepinephrine and blood pressure in enuretic boys. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26: 647-653.
11. Mikkelsen EJ, Rapoport JL. Enuresis: Psychopathology, sleep stage, and drug response. *Urol Clin North Am* 1980; 7: 361-377.
12. Muller UR, Goodman N, Bellet S. The hypotensive effect of imipramine hydrochloride in patients with cardiovascular disease. *Clin Pharmacol Ther* 1961; 2: 300-307.
13. Rapoport JL. Antidepressants in childhood attention deficit disorder and obsessive-compulsive disorder. *Psychosomatics* 1986; 27 (Suppl): 30-36.
14. Rapoport JL, Mikkelsen EJ, Zavadil A et al. Childhood enuresis. II. Psychopathology, tricyclic concentration in plasma, and antienuretic effect. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 1146-1152.
15. Ryan ND, Puig-Antich J, Cooper T et al. Imipramine in adolescent major depression: Plasma level and clinical response. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73: 275-288.
16. Saraf KR, Klein DF, Gittelman-Klein R et al. EKG effects of imipramine treatment in children. *J Am Acad Child Psychiatry* 1978; 17: 60-69.
17. Saraf KR, Klein DF, Gittelman-Klein R et al. Imipramine side effects in children. *Psychopharmacologia (Berlin)* 1974; 37: 265-274.
18. Weller EB, Weller RA, Preskorn SH et al. Steady-state plasma imipramine levels in prepubertal children. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 506-508.
19. Zametkin A, Rapoport JL, Murphy DL et al. Treatment of hyperactive children with monoamine oxidase inhibitors. I. Clinical efficacy. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 962-966.
20. Zametkin AJ, Rapoport JL, Murphy DL et al. Treatment of hyperactive children with monoamine oxidase inhibitors. II. Plasma and urinary monoamine findings after treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 969-973.

Litio

1. Campbell M, Schulman D, Rapoport JL. The current status of lithium therapy in child and adolescent psychiatry. A report of the Committee on Biological Aspects of Child Psychiatry of the American Academy of Child Psychiatry, December 1977. *J Am Acad Child Psychiatry* 1978; 17: 717-720.
2. Campbell M, Small AM, Green WH et al. Behavioral efficacy of haloperidol and lithium carbonate. A comparison in hospitalized aggressive children with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 650-656.
3. Carrol JA, Jefferson JW, Greist JH. Psychiatric uses of lithium for children and adolescents. *Hosp Community Psychiatry (resumen)* 1987; 38: 927-928.
4. DeLong GR, Aldersh AL. Long-term experience with lithium treatment in childhood: Correlation with clinical diagnosis. *J Am Acad Child Adol Psychiatry* 1987; 26: 389-394.

5. Hsu L. Lithium-resistant adolescent mania. *J Am Acad Child Psychiatry* 1986; 25: 280-283.
6. Khandelwal SK, Varma VK, Srinivasa-Murthy R. Renal function in children receiving long-term lithium prophylaxis. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 278-279.
7. Marini JL, Sheard MH. Antiaggressive effect of lithium ion in man. *Acta Psychiatr Scand* 1977; 55: 269-286.
8. McKnew DH, Cytryn L, Buchsbaum MS et al. Lithium in children of lithium-responding parents. *Psychiatry Res* 1981; 4: 171-180.
9. Perry R, Campbell M, Grega DM et al. Saliva lithium levels in children: Their use in monitoring serum lithium levels and lithium side effects. *J Clin Psychopharmacol* 1984; 4: 199-202.
10. Siassi I. Lithium treatment of impulsive behavior in children. *Clin Psychiatry* 1982; 43: 482-484.
11. Steinberg D. The use of lithium carbonate in adolescence. *J Child Psychol Psychiatry* 1980; 21: 263-271.
12. Steingard R, Biederman J. Lithium responsive manic-like symptoms in two individuals with autism and mental retardation. *Am Acad Child Adol Psychiatry* 1987; 26: 932-935.
13. Vetro A, Szentistvanyi I, Pallag L et al. Therapeutic experience with lithium in childhood aggressivity. *Neuropsychobiology* 1985; 14: 121-127.
14. Vitiello B, Behar D, Ryan P et al. Saliva lithium monitoring (carta). *J Am Acad Child Adol Psychiatry* 1987; 26: 812-813.
15. Weller EB, Weller RA, Fristad MA et al. Saliva lithium monitoring in prepubertal children. *J Am Acad Child Adol Psychiatry* 1987; 26: 173-175.
16. Weller EB, Weller RA, Fristad MA. Lithium dosage guide for prepubertal children: A preliminary report. *J Am Acad Child Psychiatry* 1986; 25: 92-95.

Antipsicóticos

1. Biederman J, Lerner Y, Belmaker RH. Combination of lithium carbonate and haloperidol in schizo-affective disorder: A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 327-333.
2. Campbell M, Fish B, Shapiro T et al. Acute responses of schizophrenic children to a sedative and a "stimulating" neuroleptic: A pharmacologic yardstick. *Curr Ther Res* 1972; 14: 759-766.
3. Campbell M, Grega DM, Green WH et al. Neuroleptic-induced dyskinesias in children. *Clin Neuropharmacol* 1983; 6: 207-222.
4. Gualtieri CT, Guimond M. Tardive dyskinesia and the behavioral consequences of chronic neuroleptic treatment. *Dev Med Child Neurol* 1981; 23: 255-259.
5. Gualtieri CT, Quade D, Hicks RE et al. Tardive dyskinesia and other clinical consequences of neuroleptic treatment in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 20-23.
6. Gualtieri CT, Sprague RL. Preventing tardive dyskinesia and preventing tardive dyskinesia litigation. *Psychopharmacol Bulletin* 1984; 20: 346-348.

Agentes ansiolíticos

1. Biederman J. Clonazepam in the treatment of prepubertal children with panic-like symptoms. *J Clin Psychiatry* 1987; 48 (Suppl): 38-42.
2. Gittelman R, Koplewicz HS. Pharmacotherapy of childhood anxiety disorders. En Gittelman R (ed). *Anxiety Disorders in Children*. Nueva York. Guilford Press 1987; pp 188-203.
3. Simeon JG, Ferguson HB. Alprazolam effects in children with anxiety disorders. *Can J Psychiatry* 1987; 32: 570-574.

Fenfluramina

1. August GJ, Naftali R, Papanicolaou AC et al. Fenfluramine treatment in infantile autism: Neurochemical, electrophysiological, and behavioral effects. *J Nerv Ment Dis* 1984; 172: 604-612.
2. Campbell M, Small AM, Paliy M et al. Efficacy and safety of fenfluramine in autistic children: Preliminary analysis of a double-blind study. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23: 123-128.

3. Geller E, Ritvo ER, Freeman BJ et al. Fenfluramine in autism. *N Engl J Med* 1982; 307: 1450-1451.
4. Geller E, Ritvo ER, Freeman BJ et al. Preliminary observations on the effect of fenfluramine on blood serotonin and symptoms in three autistic boys. *N Engl J Med* 1982; 307: 165-168.
5. Ritvo ER, Freeman BJ, Geller E et al. Effects of fenfluramine on 14 outpatients with the syndrome autism. *J Am Acad Child Psychiatry* 1983; 22: 549-558.
6. Ritvo ER, Freeman BJ, Yuwiler A et al. Study of fenfluramine in outpatients with the syndrome autism. *J Pediatrics* 1984; 105: 823-828.

Clonidina

1. Cohen DJ, Detlor J, Young JG et al. Clonidine ameliorates of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 1350-1357.
2. Goetz CG, Tanner CM, Wilson RS et al. Clonidine and Gilles de la Tourette's syndrome: Double-blind study using objective rating methods. *Ann Neurol* 1987; 21: 307-310.
3. Hunt RD, Ruud B, Minderaa MD et al. The therapeutic effect of clonidine in attention deficit disorder: A comparison with placebo and methylphenidate. *Psychopharmacol Bull* 1986; 1: 229-236.
4. Hunt RD, Ruud B, Minderaa MD et al. Clonidine benefits children with attention deficit disorder and hyperactivity: Report of a double-blind

- placebo-crossover therapeutic trial. *J Am Acad Child Psychiatry* 1985; 5: 617-629.
5. Hunt RD. Treatment effects of oral and transdermal clonidine in relation to methylphenidate: An open pilot study in ADD-H. *Psychopharmacol Bull* 1987; 1: 111-114.
6. Leckman JF, Detlor J, Harcherik DF et al. Short-and long-term treatment of Tourette's syndrome with clonidine: A clinical perspective. *Neurology* 1985; 35: 343-351.

Betabloqueantes

1. Domínguez RA, Goldstein B. Beta-blockers in psychiatry. *Hosp Comm Psychiatry* 1984; 6: 565-568.
2. Jenkins SC, Maruta T. Therapeutic use of propranolol for intermittent explosive disorder. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 204-214.
3. Lipinski JF, Zubenko GS, Cohen BM et al. Propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Am J Psychiatry* 1984; 3: 412-415.
4. Ratey JJ, Mikkelsen EJ, Smith GB et al. Beta-blockers in the severely and profoundly mentally retarded. *J Clin Psychopharmacol* 1984; 2: 103-107.
5. Sorgi PJ, Ratey JJ, Polakf S. Beta-adrenergic blockers for the control of aggressive behaviors in patients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1986; 6: 775-776.