

Experiencia clínica con el antipsicótico clozapina en niños y adolescentes menores de 18 años en Chile

Clinical experience in Chile with clozapine in child and adolescents under 18 years

Virginia Boehme K.¹ y Eduardo Durán L.²

Objective: Increase in severe psychopathology in adolescents who are resistant to common treatment creates a need to search new alternatives in pharmacological treatment. **Background:** To describe a sample 47 child and adolescent patients treated with clozapine between 1985 and 2010, indicating: age, gender, diagnoses, hospitalization, electroconvulsive therapy, dosing, adverse effects specially hematological ones. **Methods:** 47 patients between the ages of 10 and 18 were treated with clozapine. Review of clinical charts, protocol investigation and Excel statistic analysis. **Results:** The sample consisted in: male: 40%, female: 60%, the youngest was 10 and the oldest 17 years and 11 month old; the most frequent age was 15 years. The mean number of hospitalization was 1.5. **Diagnosis Axis I, DSM IV:** Affective disorders 64%, Schizophreniform disorder 23%. **Electroconvulsive Therapy:** 57%. **Treatment indications:** irreducible psychosis 23%, suicidability: 33%. **Average dosing 200 mg.** **Adverse effects:** sedation: 76%, hypersalivation: 68%, increase in weight: 66%. **Neutropenia:** not severe (more than 2000/mm³): 17%; severe I: 15%, severe II: 2%, severe III: 2%. **Conclusions:** Clozapine appears as an effective drug, with moderate but frequent adverse effects. Hematologic adverse effects were transient; only one in 47 patients presented a severe neutropenia and require cancellation of treatment, which was reinstated after three month without mayor side effects. There is a need for control studies with larger population and a longer period of time.

Key words: Clozapina, severe psychopathology in adolescents, resistant to common treatment, hematologic adverse effects.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2012; 50 (2): 85-99

Introducción

La experiencia clínica nos indica cada vez con mayor énfasis la existencia de un incremento de cuadros clínicos severos en niños y adolescentes resistentes a tratamientos habituales. Esto ha

llevado a los clínicos a buscar nuevas alternativas que apunten a estabilizar los aspectos neurobiológicos presentes alterados. Para ello disponemos del arsenal farmacológico, el cual es siempre más reducido en las poblaciones de menor edad, debido a parámetros fisiológicos en proceso de madu-

Recibido: 29/12/2011

Aprobado: 16/04/2012

No hay conflictos de intereses. No hubo ayuda financiera alguna.

¹ Consulta privada.

² Departamento de Psiquiatría Sur, Universidad de Chile.

ración y a la cautela necesaria para intervenir en estas edades.

Frente a la compleja situación en que nos vemos enfrentados como profesionales, surge la alternativa de administrar un antipsicótico de alta potencia; bien avalado en la literatura para pacientes con psicopatología más severa y más resistente a otros tratamientos farmacológicos y sus combinaciones¹⁻³, pero con riesgos claros⁴⁻¹⁶; es la clozapina (CLZ).

Contrastando con esta experiencia, hemos advertido que muchos clínicos en el campo de la psiquiatría infanto-juvenil presentamos una resistencia frente a la administración de este medicamento. Recordemos que este medicamento puede significar un tratamiento radical de una enfermedad mental grave que irrumpe en este grupo etéreo. Suponemos que esta timidez se basa más en las posibles complicaciones de su administración que en el desconocimiento de sus beneficios.

Este trabajo que se presenta, es la experiencia clínica de un equipo de seis psiquiatras infanto-juveniles*, uno de adultos** y una psicóloga clínica*** en la ciudad de Santiago de Chile, que comenzaron a trabajar con estos pacientes hace veinticinco años, la mayoría de los datos presentados corresponden a los últimos diez años. Se trata de 47 pacientes psiquiátricos niños y adolescentes menores de 18 años tratados con CLZ en el ámbito privado. Se efectuó un análisis de sus aspectos clínicos y del tratamiento; su efectividad *versus* efectos adversos.

Objetivos

- Describir una muestra de niños y adolescentes tratados con CLZ entre los años 1985 y el 2010: indicando variables demográficas y clínicas: edad, género, diagnóstico, número de hospitalizaciones, y necesidad de terapia electroconvulsiva (TEC) asociada. En relación a la CLZ se indica la efectividad, dosis promedio, efectos adversos con énfasis en el

más temido: el hematológico y las asociaciones farmacológicas empleadas.

- Discutir los datos obtenidos en los resultados de la muestra clínica mencionada.
- Realizar una reflexión personal en torno a la administración de CLZ en nuestro medio como aporte en el tratamiento de casos complejos, tanto en el campo de la psiquiatría infanto-juvenil, como del adulto que trabajan con adolescentes.
- Conclusiones.
- Bibliografía.

Material y Método

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo de 47 pacientes cuyo tratamiento con CLZ se inicia entre los 10 y 17 años con 11 meses y 29 días.

Se procede a la revisión de fichas clínicas, se realiza un protocolo de investigación y se utiliza una escala de evaluación clínica internacional: la Escala de Impresión Global o Clinical Global Impression (CGI) al inicio y al año de tratamiento.

Posteriormente se realiza un análisis de las variables demográficas y clínicas mencionadas a través de un método estadístico con plantilla Excel.

La clasificación clínica que utilizamos fue el DSM IV, pero agrupamos los cuadros clínicos en grandes categorías dada la complejidad del diagnóstico a estas edades y con el fin de simplificar el análisis clínico y que especificaremos a continuación:

Diagnóstico Principal o del eje I:

Trastornos de predominio afectivo; donde incluimos:

- Las psicosis afectivas.
- Los trastornos esquizo-afectivos.
- Las depresiones mayores.
- Las depresiones psicóticas.
- Los trastornos bipolares tipo I.

* Drs. Álvarez C., Arab E., Boehme V., González P., Ruiz C., Sobrazo J.

** Dr. Durán E. Profesor Asociado de Psiquiatría, Departamento de Psiquiatría Sur, Universidad de Chile.

*** Psicóloga clínica: Palma J.

Trastornos de predominio esquizomorfo:

- Trastornos esquizomorfos.
- Esquizofrenias.

Trastornos de predominio impulsivo-agresivo:

- Trastornos de conducta: de tipo disocial.

Trastornos del espectro autista:

- Trastornos del Desarrollo especificados: de tipo Kanner.
- Trastornos del Desarrollo no especificados.
- Trastornos del desarrollo, tipo Asperger.

Resultados

Variables demográficas

1. La distribución por género fue: 60% varones y 40% mujeres.
2. La edad menor de inicio del tratamiento fue de 10 años, la más frecuente de indicación fue de 15 años. Los resultados se muestran en la Figura 1.
3. El nivel socioeconómico fue homogéneo correspondiendo a la clase media y media alta proveniente de la atención en consulta privada de los clínicos.

No se contó con el aporte económico ni auspicio de ningún laboratorio, no existen conflictos de intereses.

Variables clínicas

1. La distribución por el diagnóstico principal fue (Figura 2):

Trastorno:	%
- Trastorno a predominio afectivo:	64
- Trastorno a predominio esquizomorfo:	23
- Trastorno a predominio descontrol de impulsos y agresión:	9
- Trastorno del espectro autista:	4

2. La severidad del cuadro clínico medida con la CGI inicial fue (Figura 3):

Gravedad	%
- Extremadamente enfermos, hospitalizados y/o crónicos:	81
- Gravemente enfermos:	11
- Marcadamente enfermos:	6
- Moderadamente enfermos:	2

3. Pacientes con hospitalizaciones previas a la indicación: 80%.
4. De aquellos pacientes que requirieron ser hospitalizados; el promedio de hospitalizaciones previas fue de 1,5 veces, existiendo una paciente que requirió de 6 hospitalizaciones.
5. Necesidad de TEC previo o concomitante: 57%.

En cuanto al Fármaco

1. En todos los casos hubo resistencia al menos a tres esquemas farmacológicos previos y las causas de indicación fueron:

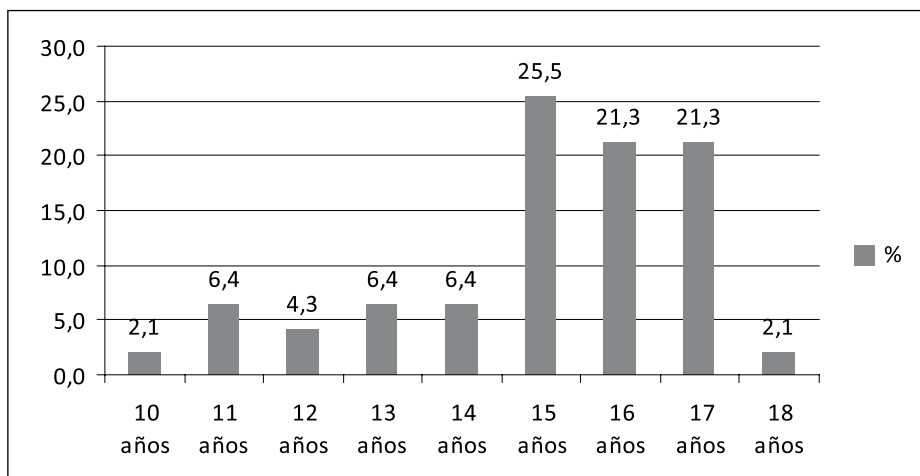


Figura 1. Edad de Indicación.

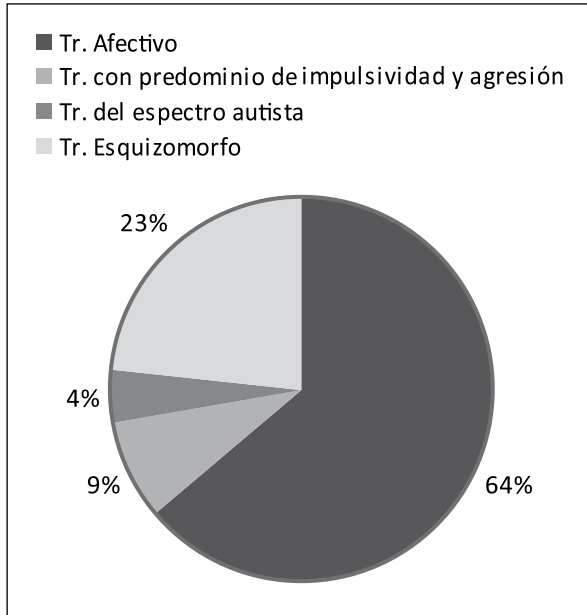


Figura 2. Diagnóstico principal.

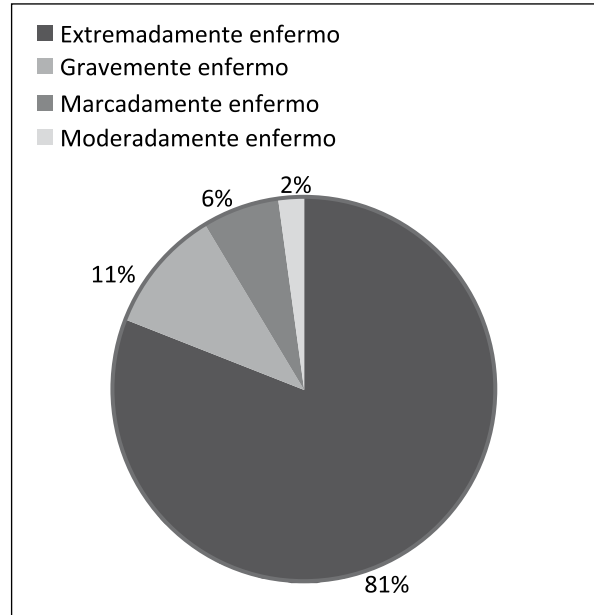


Figura 3. Evaluación gravedad inicial.

Causa de indicación	%
- Psicosis irreductible:	36
- Suicidalidad alta:	33
- Conducta heteroagresiva:	25
- Efectos colaterales intolerables con otros fármacos:	23
- Agitación irreductible:	6
- Impulsividad:	6
- Autoagresión:	4

Las causas suman más del 100%, ya que muchos casos presentaron asociación de ellos.

2. Los efectos colaterales más frecuentes fueron (Figura 4):

Efecto colateral	%
- Sedación excesiva:	76,6
- Salivación excesiva:	68,1
- Alza de peso:	66,0
- Enuresis:	21,3
- Síntomas extrapiramidales (SEP):	21,3
- Otros: amenorrea, síntomas anticolinérgicos, gastrointestinales	12,8
- Síndrome metabólico: diabetes, hipercolesterolemia	10,6
- Convulsiones:	6,4

La mayoría presentó más de un efecto colateral: sedación, salivación y alza de peso.

3. El efecto hematológico fue (Figura 5):

Alarma	n	%
- Alarma I:	7	15
- Alarma II:	1	2
- Alarma III:	1	2

Un elevado porcentaje de pacientes (17%) presentó un período en que bajó el recuento total de leucocitos en menor cuantía; dentro de parámetros normales. La experiencia clínica demuestra que este porcentaje es más elevado, pero no se consignó debidamente por encontrarse dentro de la normalidad. Esta referencia evita alarmar innecesariamente a los tratantes y familiares.

Nosotros encontramos 5 pacientes que presentaron en sólo una ocasión alarma I, un paciente la presentó en dos ocasiones y otro en cuatro. En todos ellos se mantuvo el tratamiento con CLZ.

4. La dosis promedio de mantención fue de 200 mg al día. Fluctuando en un rango entre 12,5 y 650 mg al día.

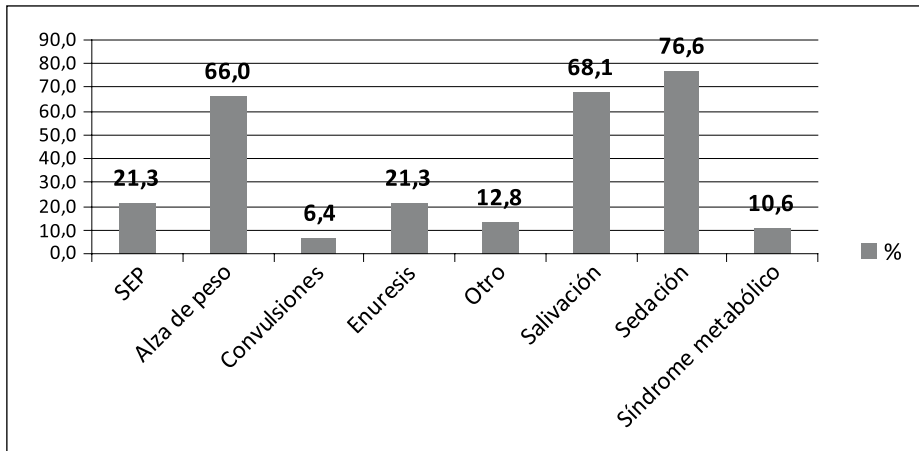


Figura 4. Efectos adversos.

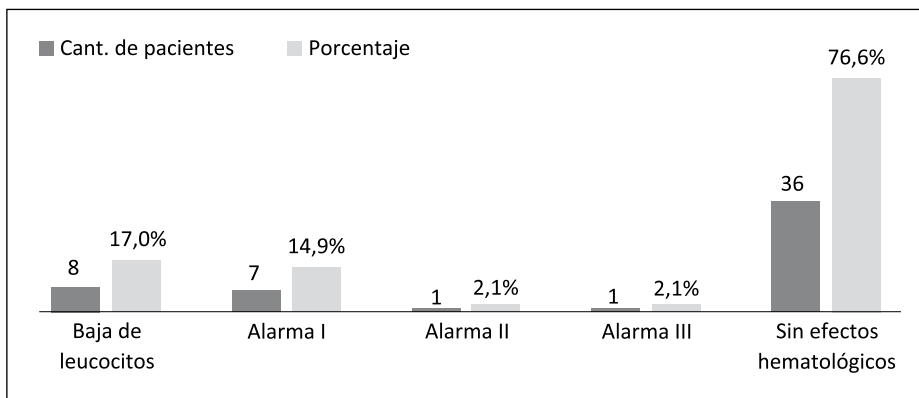


Figura 5. Efectos hematológicos.

5. La dosis máxima usada fue de 650 mg al día en un paciente que evolucionó hacia un cuadro esquizomorfo.

6. La interacción farmacológica:

Ningún paciente se mantuvo en monoterapia en todo momento, siendo lo más usual la asociación con 2 fármacos. La asociación más frecuente fue con: estabilizadores del ánimo, otros antipsicóticos, antidepresivos, psicoestimulantes, hormona tiroidea, ansiolíticos y anticonvulsivantes (Figura 6).

Fármaco en asociación	%
- Estabilizadores del ánimo:	68,1
- Otros antipsicóticos:	59,6
- Antidepresivos:	25,5
- Psicoestimulantes:	17,0
- Hormona tiroidea:	14,9
- Ansiolíticos:	12,8
- Anticonvulsivante:	8,5

Consideramos como estabilizador al carbonato de litio y a los anticonvulsivantes conocidos por su propiedad estabilizadora; solamente cuando cumplen la función de estabilizar el ánimo.

Por anticonvulsivante nos referimos a aquellos fármacos que son utilizados para tratar o evitar las convulsiones, pero no con la función primaria de estabilizar el ánimo.

7. La efectividad medida con la escala CGI:

Efectividad al año	%
- Mucho mejor:	55
- Moderadamente mejor:	26
- Levemente mejor:	11
- Sin cambios:	4
- Levemente peor:	2
- Moderadamente peor:	2
- Mucho peor:	0

El 81% de los pacientes mejoran mucho o moderadamente en el lapso de un año de tratamiento con CLZ en asociación con otros fármacos y/o TEC.

Sólo un 8% de los pacientes mejoraron discretamente, no cambiaron o empeoraron levemente en un año de observación.

El paciente que empeoró se suspendió el tratamiento antes de cumplir el año.

8. El tiempo promedio transcurrido entre el diagnóstico del último tratante y la indicación de CLZ fue de un año.

Discusión

En nuestra muestra existe una mayor prevalencia en varones, aspecto que coincide con la bibliografía respecto a las cifras de cuadros psiquiátricos mayores, sin embargo, esta diferencia suele ser mayor (2/3 para varones y 1/3 para damas).

Llama la atención que el 40% de los pacientes corresponde a mujeres. Esto lo relacionamos con que el diagnóstico más frecuente correspondió a los de la vertiente afectiva. Dentro de este acápite, la nosología más frecuente fue el trastorno del ánimo bipolar tipo I (48%) y luego sigue la depresión mayor (10%). Esta información contrasta con la bibliografía existente en relación a la indicación de CLZ en poblaciones muy jóvenes, donde se privilegia su indicación en casos específicos de esquizofrenia resistente^{1-3,13,15,22,23}.

En segundo lugar en cuanto al diagnóstico destacan los trastornos de predominio esquizomorfo, patología sobre la cual existe la mayor experiencia a nivel mundial publicada^{1-3,13,15,17,19,21,22}. En nuestra muestra fue un diagnóstico menos usual, siendo mucho más frecuente la psicosis afectiva como primer episodio. En estos últimos años ha aumentado el espectro de diagnósticos e indicaciones al tratamiento precoz con CLZ en los primeros episodios de psicosis con pobre respuesta a otros psicofármacos; avalado en las publicaciones internacionales^{15,23,24,27,28,35-37,40,42}. En tercer lugar se encuentran los trastornos conductuales severos con

sintomatología en la línea antisocial, acompañados de angustia desestructurante. Esta indicación escasamente avalada en la literatura en adolescentes, en nuestra muestra terminó por ser más efectiva que otros fármacos en el manejo de la impulsividad-agresividad extrema^{24,26,40,42}.

Este grupo de pacientes es ampliamente conocido por la dificultad en el tratamiento. En nuestra experiencia, al ir ampliando las indicaciones de CLZ, se ha hecho más posible el trabajo psicoterapéutico posterior.

Por último, la indicación de este tratamiento se dio en dos pacientes cuyo diagnóstico principal era de trastorno del espectro autista. La agitación psicomotora y la agresividad era el síntoma predominante, el cual no pudo ser compensado sino con CLZ^{24,27}.

En cuanto a la edad, llama la atención que si bien el último diagnóstico se realizó alrededor de los 13 años, todos los pacientes presentaban psicopatología desde temprana edad, que se manifestaba a través de conductas disruptivas y desorganizadas, angustia excesiva, trastorno de los ritmos biológicos, etc. presentando además trastornos del desarrollo asociados de diversa índole.

Este último aspecto influye significativamente en el desarrollo posterior de la patología psiquiátrica mayor y en su forma de presentación. Es así, como este sustrato biológico de vulnerabilidad sirve como cimiento sobre el cual se va entretejiendo la enfermedad mental en interacción con los factores ambientales. Es bien conocido que las esquizofrenias que se manifiestan en las etapas precoces de la vida tienen una constelación sintomatológica diferente a las de comienzo en la adultez: tienen mayor comorbilidad con trastornos del desarrollo (hiperactividad, déficit atencional, trastornos del aprendizaje, etc.) y con otros trastornos como opositoristas desafiantes, depresión mayor^{17,28,41}.

En relación a los factores ambientales, cobran mucho valor los factores familiares; dentro de los cuales es importante consignar la usual asociación de psicopatología en los padres y la interacción que se genera producto de la intersección de todas estas variables desafortunadas.

Todos los pacientes habían consultado a varios

equipos tratantes a lo largo de su desarrollo, con diversos diagnósticos. El último médico tratante; el que indicó la CLZ se demoró en promedio un año en prescribirlo, habiéndose manejado en el intertanto con otros esquemas farmacológicos y otras instancias terapéuticas infructuosas. La indicación de CLZ entonces viene a ser el eslabón final de una cadena de intervenciones largamente estirada, en cuyo período el paciente y la familia; usualmente también el equipo tratante se encuentran fatigados y desesperanzados.

Se trata de una muestra clínica con psicopatología particularmente grave, ya que el 80% de los pacientes requirieron de al menos un período de hospitalización y el 57% de la muestra además requirió de una serie de TEC previa a la prescripción con CLZ o fue concomitante con ella.

En cuanto a las causas de indicación, la mayoría presentaba más de una causa; habitualmente dos o tres, siendo la más frecuente la psicosis irreductible y resistente. Le seguía en frecuencia y a menudo acompañaban al diagnóstico anterior, las conductas de auto y heteroagresión, incluyendo la suicidalidad. Esta información concuerda con los trabajos que describen la resistencia en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia (EQZ), llegando a ser ésta hasta un tercio cuando su inicio es en la etapa de la adultez. Este porcentaje es sustancialmente mayor cuando comienza en etapas más tempranas de la vida²⁹.

En relación a los efectos colaterales; llama la atención la elevada frecuencia con que estos aparecen, pero la mayoría son de poca gravedad. Aproximadamente dos tercios presenta sedación, salivación excesiva y aumento de peso, síntomas de gran impacto social, sin embargo, las dos primeras tendían a ser transitorias, mientras que el sobrepeso fue de gran complejidad para el manejo clínico. Un 11% de los pacientes presentó además complicaciones metabólicas (hiperglicemia e hipercolesterolemia), las cuales debieron ser manejadas con un equipo experto en trastornos de alimentación.

Otro efecto colateral de difícil aceptación para el paciente y familia fue la enuresis, la cual se presentó en un quinto de los pacientes, sin embargo, éste fue transitorio y respondió a medidas con-

ductuales; ocasionalmente utilizamos acetato de desmopresina en puff nasal.

Dentro de los efectos acompañantes están los anticolinérgicos, los cuales están considerados en el ítem "otros" y el más frecuente fue la constipación.

La elevada cifra de SEP presentada por los pacientes corresponde a temblor fino y lo atribuimos a la elevada asociación farmacológica con los estabilizadores; especialmente con litio, y también con otros antipsicóticos.

Los temidos efectos adversos como los hematológicos fueron escasos. La agranulocitosis (menor de 500 neutrófilos/mm³) se presentó sólo en un caso y cursando la semana 24 cuando correspondía un monitoreo mensual, sin otras alarmas previas y coincidió con un alza de dosis. Requirió un tratamiento hospitalario durante un día con excelente respuesta a estimulantes medulares. Esto significó la suspensión de CLZ. Al mes la paciente presentó una descompensación psicótica aguda que necesitó de nuevo tratamiento hospitalario. Se efectuó TEC y reinstaló posteriormente la CLZ en dosis menores con monitoreos rigurosos permanecieron estables durante dos años.

Al respecto encontramos información en la literatura¹⁶ que evidencia la probabilidad de presentar neutropenia en población infanto-juvenil del 13% en 8 meses de observación y de agranulocitosis en un 1% de los casos. Es el trabajo de Gerbino-Rosen y cols quienes publicaron una muestra de 172 adolescentes hospitalizados tratados con CLZ el año 2005. Ellos observaron una posibilidad acumulativa de presentar al año efectos hematológicos adversos (neutropenia y agranulocitosis) de 16,1%. En la mitad de estos pacientes de reinstaló exitosamente la CLZ y sólo un 8% no pudo continuar. Estos autores concluyen que si bien existe un riesgo de presentar complicaciones hematológicas, esta fue menor, tratable y similar a la presentada en los pacientes adultos.

De acuerdo a algunos trabajos clínicos, nosotros enfrentamos algunas leucopenias agregando al esquema farmacológico litio fundamentado en el efecto estimulante sobre los leucocitos periféricos y documentado en varias publicaciones^{14-16,20,34}.

La publicación de Schulte (2006), plantea que

la probabilidad de desarrollar una leucopenia disminuye exponencialmente con el tiempo de administración. Es así como durante el segundo semestre, esta probabilidad baja a 0,7/1.000 pacientes al año y después del primer año a 0,4/1.000. Agrega además que la mortalidad debido a agranulocitosis inducida por CLZ es del orden de 4,2 a 16% dependiendo si el paciente es tratado con estimulantes de las colonias de granulocitos medulares. Para concluir, este autor señala que después de seis meses de administración de CLZ, si se suspendiera el monitoreo sanguíneo, la probabilidad de presentar problemas hematológicos sería similar a otros fármacos como la mianserina, la fenilbutazona, la carbamazepina: es más, se iguala a la mortalidad por accidentes laborales o del tránsito. De modo que él propone que si el paciente se niega a hacerse los controles hematológicos y está informado de los riesgos se justificaría suspender estos controles cuando el beneficio lo amerita¹⁴.

Creemos que el monitoreo hematológico es muy necesario, ya que arrojó un porcentaje no despreciable de alarmas: 15% de los pacientes presentó alarma I (recuento de neutrófilos menor a 2.000/mm³), algunos de ellos en varias oportunidades y no requirió suspensión de CLZ. Un solo paciente tuvo alarma II (recuento de neutrófilos menor a 1.500/mm³) y luego no se repitió. Las alarmas no necesariamente ocurrieron dentro de las primeras 18 semanas, como se señala en las publicaciones. Tampoco nos pareció predecible, más bien su forma de presentación la evaluamos como "imprevisible".

El otro efecto adverso temido es la crisis convulsiva. La bibliografía estima la posibilidad de presentar convulsión en relación al uso de CLZ en un 3% y ésta sería dosis dependiente²⁰. En nuestra muestra tres pacientes la presentaron y fueron evaluados por un neurólogo para posteriormente recibir un tratamiento concomitante con un anti-convulsivante. Preferimos de inicio el valproato de sodio por la posibilidad de instalarlo rápidamente, pero luego evaluamos la posibilidad de transferirlo a lamotrigina, dado que la experiencia internacional avala más esta última combinación por mayor seguridad. Esto último, se fundamenta en la

interferencia del valproato sobre el metabolismo de CLZ³⁰.

Creemos que esta cifra de pacientes con convulsiones pudo ser más elevada, ya que en muchos pacientes se asoció desde el inicio un estabilizador de la vida anímica, de preferencia un anticonvulsivante. Esto lo consideramos cuando el paciente presentaba un cuadro clínico de predominio afectivo con comorbilidad con un trastorno del desarrollo que determina vulnerabilidad y mayor riesgo para convulsionar.

Descartamos el uso de carbamazepina por considerar el efecto tóxico potenciador sobre la serie hematológica blanca y su acción inductora del citocromo P450²⁰.

Las convulsiones fueron de tipo tónico-clónicas, de preferencia durante la noche, coincidiendo con la toma nocturna de CLZ (correspondiendo habitualmente con la dosis mayor).

Los pacientes de nuestra muestra no presentaron complicaciones cardiovasculares severas, si bien es de regla que exista una discreta taquicardia al inicio del tratamiento^{5,6,20} e hipotensión ortostática. Con una taquicardia sostenida sobre 120 por minuto, consideramos la necesidad de estudiarlos con un electrocardiograma (ECG) y asociar un betabloqueador, cuando clínicamente es necesario²⁰.

La asociación farmacológica fue la regla y la más utilizada fue con estabilizadores del ánimo en 2/3 de los casos, aspecto que es coherente con el perfil diagnóstico descrito. A esta asociación atribuimos también el elevado porcentaje de pacientes con suplemento con hormonas tiroideas, relacionado con el conocido efecto adverso del litio sobre la glándula tiroidea.

Un 60% de los pacientes además recibió otro antipsicótico para potenciar la efectividad de la CLZ y sin aumentar los efectos adversos temidos. Es así como se utilizaron antipsicóticos de diferente espectro de acción sobre los receptores, prefiriendo los típicos (haloperidol, clorpromazina) u otro atípico como aripiprazol^{31,32,34}.

Otra asociación interesante en el análisis nos pareció la indicación de psicoestimulantes, de preferencia el metilfenidato (MFD) en sus diferentes presentaciones. Esta asociación fue introducida

con posterioridad al logro de una estabilización mínima que permitiera una rehabilitación neurocognitiva o a una escolaridad inicial. Nos parece que coincide con la presencia de factores del neurodesarrollo previos que participaron probablemente en la precipitación, así como en la forma de manifestación de la enfermedad. Los hallazgos encontrados en varias publicaciones³³ sugieren que los niños con síndrome de déficit atencional e hiperactividad (SDA-H) y trastornos del ánimo severo pueden responder eficazmente al MFD durante el primer mes de tratamiento y estos pacientes no mostraron efectos adversos al fármaco³³.

En muchos casos esta asociación resultó afortunada, en otros no se observó una respuesta positiva en el área cognitiva propiamente tal, pero contribuyó a una mayor control del apetito y se mantuvo como una forma de regular la ingesta alimentaria masiva. También hubo pacientes que desmejoraron debido a un recrudecimiento de la angustia y de conductas agresivas, debiendo suspender el MFD.

La dosis de mantención promedio de CLZ fue de 200 mg, sin embargo, con la expansión de la indicación a otras patologías^{23-26,35-37,42} hemos obtenido resultados con dosis menores. Es así como el año 2008 el promedio en 37 pacientes tratados fue de 325 mg, lo cual lo atribuimos a que la indicación se restringía a una gama de pacientes de mayor gravedad.

Por último, en cuanto a la efectividad, el 81% de mejoría considerable o moderada del cuadro clínico parece espectacularmente positiva; más aún considerando que todos los casos fueron resistentes a esquemas terapéuticos previos. En medicina y más aún en psiquiatría, es difícil encontrar una efectividad que alcance tales cifras en tan corto plazo. Sin embargo, resulta simplista referirla sólo a la administración de CLZ, ya que todos los casos mantuvieron una asociación farmacológica y la mitad además recibió TEC en alguna etapa del tratamiento. Cabe mencionar que se agregaron otras acciones terapéuticas como rehabilitación neurocognitiva, psicoeducación y psicoterapia de distintas orientaciones.

No obstante estos factores, consideramos que el rol de la CLZ en el esquema terapéutico final fue

de significativa importancia. De hecho una vez lograda una estabilidad por un tiempo considerable, fuimos disminuyendo el espectro de fármacos y en la actualidad existen pacientes que se mantienen en monoterapia. Uno de ellos incluso con 12,5 mg de CLZ diarios, después lograr un período de tres años de estabilidad; lo que le ha permitido estudiar con éxito una carrera universitaria de alta exigencia.

Revisión bibliográfica de CLZ

CLZ es el primer antipsicótico atípico o de segunda generación y data de la década de los 80. Su eficacia en el tratamiento de pacientes con EQZ adultos^{3,38,39} e infanto-juveniles resistente^{8,13,17-19,21-23,26,28,31,32} ha sido reiteradamente demostrada como una mejoría tanto en la sintomatología psicótica positiva, como en la negativa. Se ha evidenciado que aproximadamente entre 30 a 60% de los pacientes que no responden a antipsicóticos de primera generación, sí responden a CLZ³⁹. Estudios preliminares en niños demuestran una efectividad similar a la de los adultos, así como también su acción sobre la agresividad²⁶. El estudio TEOSS¹⁵ demuestra que una proporción significativa de jóvenes con EQZ responde pobremente a los antipsicóticos de uso habitual o de primera generación. Hasta la fecha, los estudios clínicos demuestran una superioridad significativa de CLZ sobre otros antipsicóticos en personas afectadas de esquizofrenia de comienzo precoz; tales como haloperidol y olanzapina, tanto a dosis habitual como alta²⁷. A pesar de estas evidencias, CLZ no está aprobada por la FDA para trastornos psiquiátricos en el campo de la paidopsiquiatría³⁷.

Además cabe agregar que CLZ tiene ventaja sobre otros antipsicóticos de provocar pocos efectos adversos sobre el sistema extrapiramidal, con menores posibilidades de desarrollar SEP y diskinesia tardía. A pesar de que un estudio NIMH¹⁵ encontró mayor tasa de akatisia en 28 niños tratados con CLZ y lo explican por una mayor sensibilidad de las vías dopaminérgicas comparada con los adultos.

Adicionalmente CLZ, tiene menos impacto

sobre la elevación de la prolactina que otros antipsicóticos. Todos estos efectos son de gran valor para pacientes que comienzan su tratamiento en edades precoces, como son los niños y adolescentes. Estos beneficios se relacionan con una particular escasa afinidad por los receptores D2. En contraste con estas ventajas, se agregan otros efectos adversos como son la toxicidad potencial a nivel hematológico, sistema cardiovascular y sistema nervioso central. Sobre este último, habría propensión a provocar convulsiones hipotéticamente por disminución del umbral convulsivante y a provocar cambios en el EEG con tendencia a la actividad epileptiforme.

Desde el punto de vista farmacológico, la CLZ se parece más a la olanzapina que a otros antipsicóticos atípicos en cuanto a: una afinidad significativa por los receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos D4, con menor bloqueo sobre los receptores D2; sin embargo, la respuesta clínica *in vivo* sugiere que hay diferencias en efectividad entre ambos componentes. No obstante la disminución de la acción D2, sobre la que se basó la teoría dopaminérgica de los antipsicóticos, la ocupancia receptorial de estos receptores D2 sería transitoria; suficiente para producir un efecto antipsicótico. Se hipotetiza que su efecto sería el promover la plasticidad neuronal o la remodelación sináptica a través de normalización del glutamato en varias áreas: hipocampo, estriado, corteza prefrontal^{19,41}.

Según Agid y cols²³, debiera administrarse precozmente CLZ en los primeros episodios psicóticos si no hay respuesta al primer antipsicótico usado y sugiere hacerlo antes de la semana 25 de tratamiento.

En cuanto a los efectos sobre los glóbulos blancos; un estudio retrospectivo²² con una muestra de 172 niños hospitalizados severamente perturbados tratados con CLZ se encontró un 16% de efectos hematológicos negativos acumulativos durante un período de un año. Sin embargo, la probabilidad de desarrollar agranulocitosis en esta muestra fue de un 0,99%; lo cual es similar a lo encontrado en adultos.

El efecto colateral a largo plazo más frecuente y complejo de tratar es el aumento de peso⁷⁻¹⁰, con sus temidas consecuencias metabólicas como son

la diabetes mellitus y la dislipidemia. Kaplan-Meier en un estudio prospectivo de 10 años de evolución con adultos tratados con CLZ encontraron una incidencia aproximada de un 43% de diabetes mellitus tipo 2. En niños esto no ha sido replicado y el trabajo multicéntrico realizado por Fleishhacker y cols⁷, en el que comparan la administración de tres antipsicóticos atípicos: CLZ, risperidona y olanzapina durante 6 semanas y miden las variaciones de peso y masa corporal demuestra que hay un claro efecto desfavorable para olanzapina y risperidona en este grupo etáreo. Si bien con todos los antipsicóticos estudiados hay un aumento de peso y de masa corporal, CLZ presenta una curva de incremento similar al adulto, a diferencia de los dos anteriores cuyos incrementos sobrepasan con creces a las de los adultos; especialmente con olanzapina.

El mecanismo subyacente al incremento del peso corporal y la resistencia a la insulina se desconocen en niños y adolescentes tratados con antipsicóticos atípicos, pero se supone que son más vulnerables que los adultos. Estudios en animales permiten hipotetizar un aumento del apetito por estimulación talámica de una enzima AMP protein-kinasa relacionado con el bloqueo del receptor H1.

Otro efecto adverso conocido es la cardiotoxicidad, el cual puede ser serio y consiste en miocarditis aguda, miocardiopatía, endocarditis y pericarditis aguda¹¹, alteraciones ECG (prolongación Q-T), hipotensión y taquicardia. Varios autores sugieren un estudio inicial profundo cardiovascular con ECG y ecografía, seguida por controles seriados¹⁵⁻¹⁸.

Aparte de estos efectos existen otros como el termoregulatorio⁴, con descripción de mayor cantidad de cuadros febriles y gastrointestinales¹¹ como constipación y disminución de la motilidad intestinal.

A pesar de todos estos efectos indeseados, la mayoría de las molestias colaterales son benignas, transitorias y tolerables: las que son atribuibles a las propiedades serotoninérgicas, noradrenérgicas y anticolinérgicas. Es notable la adherencia al tratamiento descrito por los autores, lo cual se correlaciona con un balance claramente positivo; de no existir riesgos vitales^{13,15,17,37}.

Reflexión personal

Después de años de acompañar a estos pacientes con psicopatología extremadamente grave y sus familias, especialmente cuando se trata de un episodio psicótico en un paciente muy joven: pensamos que es prioritario realizar los siguientes pasos:

1. Otorgarles un diagnóstico acertado, realizado por el equipo profesional, que considere todos los ejes clínicos a evaluar; explicándole con veracidad y simplicidad a la familia para reclutarlos en el tratamiento en equipo.
2. Ofrecerles las posibilidades de evolución y pronóstico con y sin tratamiento.
Personalmente pensamos que siempre hay algo que ofrecer, ya sea el conocimiento y aceptación de la enfermedad o la posibilidad de adaptación y apoyo de la mejor forma posible.
3. Si el paciente y/o su familia aceptan, acompañarlos comprometidamente en el duro camino para alcanzar alivio y rehabilitación, con esperanzas de recuperación.
4. En cuanto al tratamiento farmacológico del cuadro psicótico, este genera un gran dilema: *la decisión de cual antipsicótico elegir en un primer episodio en un niño u adolescente*. Habitualmente con tratamientos anteriores infructuosos. En este paso, la CLZ cumple un rol interesante a considerar. Es una decisión de gran peso para el clínico, ya que de ella puede depender el futuro del paciente.

Al respecto, nuestra impresión es que los clínicos que nos dedicamos a la psiquiatría infanto-juvenil somos muy tímidos al momento de indicar fármacos en dosis suficientemente potentes como para tratar y ojalá erradicar este tipo de psicopatología tan desestructuradora de la vida psíquica. Más aún si hay que indicarlo en asociación con otros medicamentos o TEC. Más compleja es nuestra decisión, ya que la mayoría de estos medicamentos no tienen “autorización” por la FDA en infantes y que vienen con advertencias explícitas al respecto. Lamentablemente en la práctica clínica esto ocurre que se da con la mayoría de los psicofármacos. Por último, están aquellos que

tienen efectos colaterales conocidos que pudieran causar lesiones de gravedad para el paciente y que aun que se den en un porcentaje despreciable o “no se hayan descrito casos en nuestro medio”; a la hora de la decisión este aspecto adquiere un peso fundamental.

En nuestro trabajo es notable que a pesar de que todos los clínicos tratantes tenían experiencia suficiente en el tratamiento con CLZ, de haber realizado el diagnóstico de “extrema gravedad” y de conocer la resistencia a otros esquemas farmacológicos previos, igual nos demoramos al menos un año más en indicar la CLZ.

¿Será que, contrario a las publicaciones, estamos llegando tarde al abordaje más agresivo e incisivo de las enfermedades mentales graves y deteriorantes como algunas psicosis en niños y adolescentes?

Quisiéramos remitirnos a un trabajo de investigación realizado en el Departamento de Neurobiología de Tel Aviv publicado el 2009⁴¹. Se basa en la teoría del neurodesarrollo para explicar la EQZ y en los hallazgos de lesiones neuroanatómicas precoces encontradas en los pacientes, pero que se expresan con sintomatología propia de la enfermedad después de la pubertad. El objetivo de los autores sería la prevención de la sintomatología psicótica a través de un tratamiento con CLZ previo a la emergencia del fenotipo completo de la enfermedad. Ellos usaron un modelo del neurodesarrollo para EQZ con animales para evaluar la eficacia del antipsicótico atípico CLZ con el fin de prevenir un deterioro neuroanatómico. La metodología investigada se realizó con ratas preñadas, en las cuales se les inyectó el día 15 de gestación un compuesto similar al virus ácido polyriboino sinic-polyribocytidylico (PolyI:C) a la mitad de ellas y a las otras suero fisiológico. Con posterioridad, se evaluó en las crías machos los cambios estructurales del cerebro a través de neuroimágenes en los días 35 y 120, correspondiendo a las etapas de adolescencia y adultez. La segunda parte del trabajo consistió en tratar a las ratas adolescentes (días 34-47) que habían recibido PolyI C con CLZ en dosis de 7,5 mg/kg y a las otras con suero fisiológico. En la etapa de la adultez, se evaluaron tanto con exámenes de observación conductual como con neuroimágenes.

Los resultados arrojaron que las ratas infectadas presentaron en la etapa pos-puberal un cambio conductual y neurobiológico similar al encontrado en la EQZ (agrandamiento ventricular, reducción del hipocampus). Estas anormalidades no fueron observadas en las crías cuyas madres recibieron Polyl C y que fueron tratadas con CLZ en la adolescencia. Esta prevención se correlacionó con la ausencia de modificaciones conductuales similares a la EQZ, al déficit atencional y a hipersensibilidad a amfetamina. Finalmente, concluyen que esta es la primera demostración en animales del impacto que una intervención farmacológica durante la adolescencia puede provocar previniendo un cambio estructural cerebral resultante de una injuria sufrida *in-útero*.

Aplicado a la práctica clínica, podríamos inferir que aquellos niños con trastornos del desarrollo en cuya base existen perturbaciones adquiridas durante etapas vulnerables del período perinatal (podría ser por ejemplo una virosis materna), presentan pequeñas alteraciones neurobiológicas cerebrales. Este cuadro clínico pudiera entenderse como un período premórbido a la emergencia de una psicosis en la etapa post-puberal. Si estas enfermedades se detectaran y trataran precozmente, con la potencia necesaria, tal vez se podrían evitar las lesiones cerebrales extensas que se describen tardíamente.

Sin duda, que faltan estudios *in-vivo* al respecto que nos permitan aclarar con mayor certeza esta valiosa información.

Al momento de la decisión en torno al tratamiento, el clínico tiene que hacer un balance ético, considerando los elementos positivos y negativos de modo que la balanza se incline hacia el menor daño posible, siempre tomando las necesarias providencias para que este sea controlado.

Conclusión

- CLZ es el mejor antipsicótico existente para cuadros psicóticos resistentes de diverso origen.
- CLZ tiene un potente efecto anti-impulsivo y anti-suicidal a largo plazo (Meltzer y col. 2003).

- CLZ tiene propiedades estabilizadoras del ánimo.
- En los últimos años se ha extendido la indicación de CLZ en varios otros cuadros clínicos resistentes.
- CLZ es un fármaco ampliamente probado en pacientes con psicopatología psicótica severa en adultos desde hace más de veinte años.
- CLZ aparece como fármaco altamente efectivo en niños y adolescentes con cuadros clínicos severos y resistentes. En nuestra muestra consistente en 47 menores de 18 años con patología psiquiátrica grave y resistente, fue afectivo en un 81% de los casos en forma importante o moderada.
- CLZ presenta efectos adversos frecuentes, pero éstos son en general de leve a moderada gravedad.
- El efecto más complejo de tratar fue el aumento de peso. Los efectos hematológicos fueron transitorios y se requirió suspensión en un solo caso, pero al mes se volvió a reinstalar y se mantiene hasta la fecha, sin episodios nuevos de leucopenia.
- Toda esta información contrasta con el comienzo de la administración de CLZ, ya que el último equipo tratante, esperó un promedio de un año antes de indicarlo después de intentar otros variados esquemas farmacológicos.
- Se plantea la necesidad de intervenir con CLZ en forma más precoz cuando irrumpe una enfermedad mental potencialmente deteriorante y resistente en un joven paciente.
- Se requiere de más estudios controlados con mayor población y con seguimientos a largo plazo.

Agradecimientos

A todo el equipo tratante que participó en esta investigación, por la generosidad al compartir su experiencia, dudas y preocupaciones. A los colegas psiquiatras de adultos e infanto-juveniles que colaboraron con su sabia opinión. A la psicóloga Josefina Palma por su hábil aporte en la organización de información estadística.

Resumen

Introducción: El aumento de psicopatología severa en la clínica infanto-juvenil y la resistencia a los tratamientos habituales, lleva a los clínicos buscar nuevas alternativas farmacológicas. Surge entonces la clozapina como una alternativa útil, avalada por la literatura para tratamiento de estas patologías. **Objetivos:** Describir una muestra de 47 pacientes niños y adolescentes entre 10 y 18 años tratados con clozapina entre los años 1985 y 2010. Se indican: variables demográficas, diagnósticos, hospitalizaciones, dosis y efectos adversos, especialmente los hematológicos. **Material y Método:** Estudio descriptivo, retrospectivo consistente en revisión de fichas clínicas, protocolo de investigación y análisis estadístico con plantilla Excel. **Resultados:** Muestra de 47 pacientes; 40% hombres, 60% mujeres, el menor de 10 años y el mayor de 17 años y 11 meses; la edad más frecuente fue de 15 años. El 80% presentó al menos una hospitalización. Diagnósticos agrupados: Trastornos a predominio afectivo el 64%, Trastornos esquizomorfo el 23% y Trastornos a predominio del descontrol de los impulsos y agresión 9%. Un 57% recibió TEC. Causa de indicación: psicosis irreductible 36%, suicidalidad alta 33%, conducta heteroagrsiva 25%, efectos laterales con otros fármacos 23%. La dosis promedio de mantención fue de 200 mg. Los efectos adversos más frecuentes fueron: sedación 76%, salivación 68%, alza peso 66%. Baja inespecífica de neutrófilos: 17%, alarma I: 15%, alarma II: 2%, alarma III: 2%. **Discusión:** Clozapina aparece como fármaco útil, con efectos adversos frecuentes, pero en nuestra muestra fueron graves no y transitorios. Hubo un caso con alarma III que requirió de suspensión, pero se reinstaló 3 meses después; sin reincidir, ni presentar otros efectos adversos de gravedad. Se requieren estudios controlados, a largo plazo.

Palabras clave: Clozapina, psicopatología en adolescentes, resistencia al tratamiento, efectos adversos.

Referencias bibliográficas

1. Wheeler AJ. Treatment pathway and patterns of clozapine prescribing for schizophrenia in New Zealand. *Ann Pharmacother* 2008; 42 (6): 852-60. Epub 2008 May 13.
2. Swartz MS, Stroup TS, McEvoy JP, Davis SM, Rosenheck RA, Keefe RS, et al. What CATIE found: results from the schizophrenia trial. *Psychiatr Serv* 2008; 59 (5): 500-6.
3. Melzer HY, Lee MA, Ranjan R.: Recent advances in the pharmacotherapy of schizophrenia. *Acta Psychiatry Scand* 1994; 90 (Suppl): 95.
4. Pui-yin Chung J, Shiu-yin Chong C, Chung KF, Lai-wah Dunn E, Wai-nang Tang O, Chan WF. The incidence and characteristics of clozapine-induced fever in a local psychiatric unit in Hong Kong. *Can J Psychiatry* 2008; 53 (12): 857-62.
5. Hill GR, Harrison-Woolrych M. Clozapine and myocarditis: a case series from the New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme. *N Z Med J* 2008; 121 (1283): 68-75.
6. Wehmeier PM, et al. Chart review for potential features of myocarditis, pericarditis, and cardiomyopathy in children and adolescents treated with clozapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14 (2): 267-71.
7. Fleischhaker C, Heiser P, Hennighausen K, Herpertz-Dahlmann B, Holtkamp K, Mehler-Wex C, et al. Weight gain in children and adolescents during 45 weeks treatment with clozapine, olanzapine and risperidone. *J Neural Trans.* 2008; 115 (11): 1599-608. Epub 2008 Sep 9.
8. De Hert M, Schreurs V, Sweers K, Van Eyck D, Hanssens L, Sinko S, et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence

- ce rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. *Schizophr Res* 2008; 101 (1-3): 295-303. Epub 2008 Mar 4.
9. Gebhardt S, Haberhausen M, Krieg JC, Remschmidt H, Heinzl-Gutenbrunner M, Hebebrand J, *et al.* Clozapine/olanzapine-induced recurrence or deterioration of binge eating-related eating disorders. *J Neural Transm* 2007; 114 (8): 1091-5. Epub 2007 Mar 20.
 10. Fleischhaker C, Heiser P, Hennighausen K, Herpertz-Dahlmann B, Holtkamp K, *et al.* Weight gain associated with clozapine, olanzapine and risperidone in children and adolescents. *J Neural Transm* 2007; 114 (2): 273-80. Epub 2006 Nov 17.
 11. Palmer SE, McLean RM, Ellis PM, Harrison-Woolrych M. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (5): 759-68.
 12. Maskasame S, Krisanaprakornkit T, Khiewyoo J. The incidence of clozapine-induced leukopenia in patients with schizophrenia at Srinagarind Hospital. *J Med Assoc Thai* 2007; 90 (10): 2175-80.
 13. Sporn AL, *et al.* Clozapine treatment of childhood-onset schizophrenia: evaluation of effectiveness, adverse effects, and long-term outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46 (10): 1349-56.
 14. Schulte P. Risk of Clozapine-Associated Agranulocytosis and Mandatory White Blood Cell Monitoring Therapeutic Controversies. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 683-8.
 15. Gogtay N, Rapoport N. Clozapine use in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9 (3): 459-65.
 16. Gerbino-Rosen G., Roofeh D, *et al.* Hematological Adverse Events in Clozapine-Treated Children and Adolescents. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2005; 44 (10): 1024-31.
 17. Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, Findling RL, McClellan JM, *et al.* Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008; 34 (1): 60-71. Epub 2007 Oct 8. Comment in: *Evid Based Ment Health*. 2008 ug; 11 (3): 81.
 18. Harrison-Woolrych M, García-Quiroga J, Ashton J, Herbison P. Safety and usage of atypical antipsychotic medicines in children: a nationwide prospective cohort study. *Drug Saf* 2007; 30 (7): 569-79.
 19. Frazier JA *et al.* Clozapine pharmacokinetics in children and adolescents with childhood-onset schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23 (1): 87-91.
 20. Fitzsimons J, Berk M, Lambert T, Bourin M. A review of clozapine safety. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4 (4): 731-44.
 21. Shaw P, Sporn A, *et al.* Childhood-Onset Schizophrenia: A Double-Blind, Randomized Clozapine-Olanzapine Comparison. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 721-30.
 22. Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, De Thomas C, Kafantaris V, *et al.* Clozapine and "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. Epub 2007 Jul 25.
 23. Agid O, Remington G, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. Early use of clozapine for poorly responding first-episode psychosis. *Biol Psychiatry*. 2008; 63 (5): 524-9. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27 (4): 369-73.
 24. Lambrey S, Falissard B, Martin-Barrero M, Bonnefoy C, Quilici G, Rosier A, *et al.* Effectiveness of clozapine for the treatment of aggression in an adolescent with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010; 20 (1): 79-80.
 25. McDougle CJ, Stigler KA, Erickson CA, Posey DJ. Atypical antipsychotics in children and adolescents with autistic and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 Suppl 4: 15-20.
 26. Chalasani L, *et al.* Clozapine impact on clinical outcomes and aggression in severely ill adolescents with childhood-onset schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2001; 46 (10): 965-8.
 27. Sporn AL, Vermani A, Greenstein DK, Bobb AJ, Spencer EP, Clasen LS, *et al.* Clozapine versus "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: an open-label extension study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18 (4): 307-16.
 28. Kumra S, Oberstar JV, Sikich L. Efficacy of atypical

- antipsychotics in early-onset schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 Suppl 4: 21-5.
29. Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine *versus* typical neuroleptic medication for schizophrenia (Review). The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library 2009, Issue 4.
 30. Muzyk A, Gala G, Kahn DA. Use of lamotrigine in a patient with a clozapine-related seizure. *J Psychiatr Pract* 2010; 16 (2): 125-8.
 31. Mitsonis CI, Dimopoulos NP, Mitropoulos PA, *et al.* Aripiprazole augmentation in the management of residual symptoms in clozapine-treated outpatients with chronic schizophrenia: An open-label pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31 (2): 373-7. Epub 2006 Nov 7.
 32. Bachmann CJ, Lehr D, Theisen FM, Preiss M. Aripiprazole as an adjunct to clozapine therapy in adolescents with early-onset schizophrenia: a retrospective chart review. *Pharmacopsychiatry*. 2009; 42 (4): 153-7. Epub 2009 Jul 7.
 33. Galanter C, Carlson G, Jensen P, *et al.* Response to Methylphenidate in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Manic Symptoms in the Multimodal Treatment Study of Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder Titration Trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2003; 13 (2): 123-36.
 34. Gagliano A, Masi G. Clozapine-aripiprazole association in a 7-year-old girl with schizophrenia: clinical efficacy and successful management of neutropenia with lithium. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19 (5): 595-8.
 35. Wheatley M, *et al.* Clozapine treatment of adolescents with posttraumatic stress disorder and psychotic symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24 (2): 167-73.
 36. Kant R, *et al.* The off-label use of clozapine in adolescents with bipolar disorder, intermittent explosive disorder, or posttraumatic stress disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14 (1): 57-63.
 37. Findling RL, *et al.* Is there a role for clozapine in the treatment of children and adolescents? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46 (3): 423-8.
 38. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45 (9): 789-96.
 39. Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack, *et al.* Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *Am. J. Psychiatry* 1994; 151 (12): 1744-52.
 40. Kraus JE, Sheitman BB. Clozapine reduces violent behavior in heterogeneous diagnostic groups. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17 (1): 36-44.
 41. Piontkewitz Y, Assaf Y, Weiner I. Clozapine Administration in Adolescence Prevents Postpubertal Emergence of Brain Structural Pathology in an Animal Model of Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2009; 66: 1038-46. Society of Biological Psychiatry.
 42. Chengappa KN, Ebeling T, Kang JS, Levine J, Parepally H. Clozapine reduces severe selfmutilation and aggress in psychotic patients with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 477-84.

Correspondencia:

Eduardo Durán L.

Fono 2341404

E-mail: eduran2009@gmail.com