

# Sopesando las pruebas: lo que la ciencia dice acerca de la prescripción de antipsicóticos atípicos en niños<sup>1</sup>

Robert Whitaker 2013

Hoy en día prescribir antipsicóticos a niños y adolescentes en los Estados Unidos se ha convertido en una práctica corriente. Más del 1 % de los menores americanos toman estos fármacos por diagnósticos que implican un uso a largo plazo. Existe en la actualidad suficiente investigación científica acerca del efecto de estos medicamentos en niños y adolescentes, tanto en términos de seguridad como de eficacia, con lo que estamos en condiciones de hacer la pregunta clave: ¿Les ayudan los antipsicóticos a crecer y desarrollarse como adultos, o les están produciendo un daño grave?

## EL AUMENTO DE LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIPSICÓTICOS A LOS NIÑOS.

Antes de los primeros años 90 era raro tratar a niños con antipsicóticos. Los médicos pensaban que el Largactil® (en USA Thorazine®), el Haloperidol y otros neurolépticos eran fármacos muy problemáticos, por lo que se prescribían principalmente a adultos con esquizofrenia y problemas de comportamiento. Por ejemplo, en 1987, a los jóvenes de entre 6 y 17 años que disponían de seguro privado en USA, se les prescribió un antipsicótico tan solo a uno de cada 2.500 (0,04%). La tasa de prescripción para jóvenes de la misma edad asegurados por Medicaid fue más alta, pero aún poco frecuente (1 por 300) (1). Prácticamente no se prescribían antipsicóticos a niños menores de 6 años en esa época. En total, eran menos de 50.000 los jóvenes americanos menores de 18 años a los que se les prescribió un antipsicótico en 1987 (2).

El primer antipsicótico atípico que llegó al mercado en los Estados Unidos fue el Leponex® (Clozaril® en USA) en 1990. Se le consideraba un antipsicótico atípico porque no causaba las disfunciones motoras –conocidas como síntomas extrapiramidales- que el Largactil® y otros antipsicóticos tradicionales producían. Sin embargo, como el Leponex® podía causar agranulocitosis, una disminución de glóbulos blancos potencialmente mortal, su uso se reservó para pacientes esquizofrénicos refractarios. Entonces llegó al mercado el Risperdal® en 1993, presentado como mucho más seguro que los antiguos antipsicóticos y el Leponex®. Y a continuación otros atípicos -Zyprexa®, Seroquell® y demás- considerados también como más seguros.

Fue esta confianza de los clínicos en la seguridad de los atípicos lo que permitió que las compañías farmacéuticas impulsaran su uso *off-label*<sup>2</sup> en la población pediátrica. En Estados Unidos las compañías farmacéuticas trabajaron estrechamente

---

<sup>1</sup> Traducción de: Robert Whitaker "Weighing the Evidence: What Science Has to Say about Prescribing Atypical Antipsychotics to Children", en Sharna Olfman & Brent Dean Robbins (Editors) *Drugging Our Children: How Profiteers Are Pushing Antipsychotics on Our Youngest, and What We Can Do to Stop It* USA: Praeger, 2012 (3-16).

<sup>2</sup> *Off-label*: fuera de indicación hace referencia a un uso distinto para el cual fue aprobada la comercialización del fármaco por las agencias sanitarias. NdeT

con psiquiatras infantiles del mundo académico para construir este mercado. Los fabricantes aportaron a los psiquiatras académicos fondos de investigación y los contrataron como asesores, consultores y conferenciantes. Más tarde, las compañías farmacéuticas se remitieron a la opinión de los médicos académicos que previamente habían contratado presentándolos como autoridades en la materia, y en el caso que nos ocupa, estos *líderes de opinión* promovieron la prescripción de los atípicos para trastornos psicóticos, para el trastorno bipolar pediátrico (raramente diagnosticado antes de que llegaran los atípicos), y para controlar la agresividad y otros problemas de conducta.

El aumento de la enfermedad bipolar en jóvenes es el mejor ejemplo de esta política de creación de mercado. Hasta finales de los años 70 existía un consenso entre investigadores respecto a que el trastorno maníaco-depresivo no se daba en niños pre-púberes. Pero más tarde los médicos comenzaron a prescribir estimulantes a niños diagnosticados de Trastorno por Déficit de Atención (TDA/H), un tratamiento que a veces desencadena síntomas maníacos (o psicóticos), y de repente los investigadores empezaron a publicar informes sobre casos de niños muy jóvenes con enfermedad maníaco-depresiva (los investigadores pasaron por alto la posibilidad de que los estimulantes fueran la causa de la manía). Luego, cuando el Prozac y otros ISRS llegaron al mercado a finales de los años 80, la frecuencia de este diagnóstico aumentó, porque estos fármacos producen manía en niños con cierta frecuencia. En conjunto, la prescripción de estimulantes y antidepresivos a niños y adolescentes ayudó a crear un nuevo grupo de pacientes bipolares juveniles en los Estados Unidos. No obstante, cuando el Risperdal llegó al mercado en 1993 aún eran solo 20.000 los jóvenes de menos de 20 años con este diagnóstico (3). Entonces, en 1996, Joseph Biederman, un psiquiatra infantil del Hospital General de Massachussets asociado a Harvard, propuso un marco nuevo y enormemente ampliado para el diagnóstico de trastorno bipolar en la infancia, con lo que se puso en marcha el *boom* del niño bipolar.

En 2009, mientras declaraba en un caso legal, Biederman reconoció que no hubo ningún descubrimiento científico que llevara a establecer este nuevo marco diagnóstico. Dijo que, en realidad, todos los diagnósticos psiquiátricos “son subjetivos tanto en niños como en adultos”. De esta forma, él y sus colegas decidieron en 1996 que niños con problemas importantes de conducta debían ser diagnosticados de trastorno bipolar juvenil. Según su testimonio “Los problemas que veíamos delante de nosotros fueron reconceptualizados”. “A estos niños se les había considerado en el pasado como trastornos de conducta o trastornos de oposición desafiante. No es que no existieran, simplemente habían recibido otros nombres”. (4) Biederman y sus colaboradores decidieron que la “irritabilidad severa” o las “rabiets intensas o tormentas emocionales”<sup>3</sup> eran signos indicadores de un trastorno bipolar juvenil. Una vez que establecieron estos nuevos criterios, anunciaron que muchos niños diagnosticados con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDA/H) eran de hecho “bipolares” o padecían comorbilidad de ambas enfermedades. (5) La enfermedad bipolar, declaró públicamente Biederman en los años 90, era “mucho mas

---

<sup>3</sup> “*Affective storms*” en el original. Se ha traducido como tormentas emocionales, tal como es traducido así en algunos textos, pero también podría traducirse “desbordamiento emocional”, “berrinches emocionales”, “rabiets superlativas”, y otras expresiones equivalentes. *NdeT*.

frecuente de lo que se había pensado antes”, y podía manifestarse con frecuencia cuando el niño tenía tan solo 4 ó 5 años. (6)

Biederman se convirtió rápidamente en uno de los líderes de opinión favoritos de la industria farmacéutica. De 2000 a 2007, las compañías farmacéuticas le abonaron 1,6 millones de dólares por diversos servicios. (7) Además, la compañía farmacéutica Janssen, de la división de Johnson & Johnson que comercializaba el Risperdal®, dio a Biederman 2 millones de dólares para crear el Centro de Psicopatología Pediátrica Johnson & Johnson en el Hospital General de Massachussets. (8) El centro, escribió Biederman en 2002, era una “colaboración estratégica” que podría “promocionar los objetivos comerciales de J & J”. Él y sus colegas se comprometieron a desarrollar “pruebas de detección” (tests de screening) para la enfermedad bipolar en la infancia, y dirigir cursos de formación médica continuada para formar a pediatras y psiquiatras en el uso de estas nuevas herramientas diagnósticas. Su trabajo, escribió Biederman, era “concienciar a los médicos de la existencia de un gran grupo de niños que podrían beneficiarse del tratamiento con Risperdal®”. Además, el centro promovería la idea de “que la manía pediátrica evoluciona en lo que se ha dado en llamar manía atípica o mixta en el adulto, [lo que] proporcionaba un mayor respaldo al uso crónico de Risperdal desde la infancia hasta la edad adulta”. (9)

Gracias, en buena parte, a los esfuerzos de Biederman, en los USA el número de menores de 20 años diagnosticados con trastorno bipolar se disparó de 20.000 en 1994 a 800.000 en 2003, es decir, se multiplicaron por 40. (10) Desde entonces no ha parado de crecer. Las prescripciones de antipsicóticos atípicos para menores de 18 años en los Estados Unidos se duplicaron, pasando de 2,2 millones de prescripciones en 2002 a 4,4 millones en 2006. “La extensión del trastorno bipolar como diagnóstico pediátrico ha hecho de los niños el segmento de más rápido crecimiento en USA de un mercado de fármacos antipsicóticos que ha facturado 11,5 mil millones de dólares”, informó el *Bloomberg News* en 2007. (11)

Como resultado de esta extraordinaria explosión diagnóstica del trastorno bipolar en niños, hoy se prescriben antipsicóticos a más del 1% de todos los jóvenes de USA menores de 18 años, y solo en un pequeño porcentaje para tratar la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. En un estudio del 2006, los investigadores encontraron que el 38% de las prescripciones de antipsicóticos para los niños era para comportamientos disruptivos, el 32 % para trastornos afectivos, el 17 % para trastornos del desarrollo o retraso mental y el 14 % para trastornos psicóticos. (12) Estos fármacos se usan ahora para una gama de trastornos que aumenta sin cesar, incluyendo el TDAH, la impulsividad, el insomnio, el trastorno por estrés postraumático, los síntomas obsesivo-compulsivos, los trastornos de la alimentación, y -como señaló uno de los investigadores de este estudio- la escasa tolerancia a la “frustración”. (13)

### **¿CÓMO ACTÚAN LOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS EN EL CEREBRO?**

Durante los últimos 20 años se le ha repetido a la opinión pública que los fármacos psiquiátricos subsanan “desequilibrios químicos” en el cerebro, y son por lo

tanto como “la insulina para la diabetes”. Cuando los antipsicóticos atípicos llegaron al mercado, la National Alliance on Mental Illness<sup>4</sup>, en un libro titulado *Breakthroughs in Antipsychotic Medications*<sup>5</sup>, informó a los lectores que estos nuevos fármacos “trabajan mejor (que los anteriores) reequilibrando toda la química cerebral, incluyendo la dopamina y la serotonina”. (14) Como resultado, lo que mucha gente ha llegado a creer es que cuando se prescriben los atípicos a niños con enfermedad bipolar u otros trastornos de la infancia, estos fármacos corrigen de alguna manera algo que se sabe que funciona mal en el cerebro. Sin embargo, lo que muestra una revisión científica es que esto no es cierto.

En los años 70, los investigadores descubrieron que el Largactil® y otros antipsicóticos bloqueaban los receptores dopaminérgicos en el cerebro, en particular el subtipo conocido como receptores D2. En dosis terapéuticas bloqueaban el 70 % de los receptores D2. Basándose en ello los investigadores emitieron la hipótesis de que la esquizofrenia estaba causada por un exceso de actividad de la dopamina en el cerebro. Pero al investigarse esta hipótesis en los años 70 y 80, no se encontró que los pacientes con esquizofrenia padecieran, de forma generalizada, *hiperactividad* en el sistema dopaminérgico. Como Steven Hyman, neurocientífico de la Universidad de Harvard, explicó en su libro de texto de *Neurofarmacología Molecular* en el 2002, “no hay pruebas convincentes de que un defecto en el sistema de la dopamina sea la causa de la esquizofrenia”. (15)

Por otra parte, estos investigadores no tuvieron en cuenta cómo reacciona el cerebro a un antipsicótico. Las células nerviosas o neuronas se comunican de esta forma: una neurona presináptica libera un mensajero químico (como la dopamina) al minúsculo espacio entre las neuronas conocido como espacio sináptico, y esta molécula se une a un receptor en la superficie de la neurona postsináptica. Se dice que el neurotransmisor encaja en el receptor como una llave en una cerradura. El Largactil® y el resto de antipsicóticos ordinarios traban las cerraduras D2, por así decirlo, y de esta manera inhiben la estimulación de la neurona postsináptica. Este bloqueo impide la transmisión de mensajes a lo largo de las vías dopaminérgicas del cerebro, esenciales para el funcionamiento de los ganglios basales, el sistema límbico y los lóbulos frontales. Como respuesta el cerebro experimenta una serie de adaptaciones compensatorias. Durante cierto tiempo, las neuronas presinápticas liberan más dopamina de lo normal y las postsinápticas incrementan su densidad de receptores D2 en un 30% o más. Estas adaptaciones tienen por objeto mantener las vías dopaminérgicas con cierto nivel de funcionalidad. La primera adaptación compensatoria parece ceder después con el tiempo, pero el aumento de receptores D2 permanece y puede ser detectado en las autopsias.

Aunque la risperidona (Risperdal®), la olanzapina (Zyprexa®), la quetiapina (Seroquel®) y otros antipsicóticos más recientes suelen agruparse juntos como

---

<sup>4</sup> También conocida como NAMI. En los USA se le considera un “grupo de interés” (*advocacy group*) en apoyo de afectados por la enfermedad mental y sus familiares. Presume de estar fuertemente implantada en todo el país y realiza, entre otras actividades, campañas de sensibilización y psicoeducación. Ha sido acusada de conflicto de intereses cuando se divulgó a finales de los 2000 que la mayor parte de su financiación procedía de la industria farmacéutica. *NdeT*.

<sup>5</sup> *Avances en medicación antipsicótica*.

atípicos, varían de forma considerable en sus efectos farmacológicos, por lo que es más preciso denominarlos *antipsicóticos de segunda generación* (ASGs). Son todos ellos agentes de amplio espectro. Puede que no bloqueen los receptores D2 de forma tan potente como el Largactil® y otros *antipsicóticos de primera generación* (APGs) pero son capaces de unirse a receptores de la serotonina, de la histamina, de la muscarina y del sistema adrenérgico (16). En términos generales, los atípicos alteran la transmisión de los mensajes de estas vías neuronales, provocando una avalancha de adaptaciones compensatorias del cerebro.

La alteración producida por los fármacos en el normal funcionamiento de varias vías neuronales origina efectos adversos en gran medida previsible. Dado que las vías dopaminérgicas están implicadas en el control de los movimientos motores, los fármacos que bloquean los receptores de la dopamina pueden causar síntomas de tipo parkinsoniano, distonías musculares y acatisia, además del incremento de la prolactina y disfunciones sexuales. Al bloquear los receptores serotoninérgicos pueden causar aumento del apetito y de peso y cambios metabólicos asociados a un incremento de riesgo de padecer diabetes. Bloquear los receptores muscarínicos M1, puede causar problemas cognitivos y de la memoria. Y así sucesivamente... cada neurotransmisor tiene su propio perfil de efectos secundarios. (17)

**Tabla 1. EFECTOS PREVISIBLES DEL BLOQUEO FARMACOLÓGICO DE LOS NEURORECEPTORES**

**Fuente:** CORRELL CU. ASSESSING AND MAXIMIZING THE SAFETY AND TOLERABILITY OF ANTIPSYCHOTICS USED IN THE TREATMENT OF CHILDREN AND ADOLESCENTS. J CLIN PSYCHIATRY. 2008;69 SUPPL 4:26-36.  
CORRELL CU. ANTIPSYCHOTIC USE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: MINIMIZING ADVERSE EFFECTS TO MAXIMIZE OUTCOMES. J AM ACAD CHILD ADOLESC PSYCHIATRY. 2008 JAN;47(1):9-20.

<b>Tipo de receptor</b>	<b>Efectos adversos</b>	<b>Efectos de la discontinuación o abandono</b>
Dopamina	Síntomas extrapiramidales, aumento de peso, endocrinos, discinesia, aumento de prolactina, disfunción en el sistema sexual y reproductivo	Psicosis, manía, agitación, acatisia, discinesia
Serotonina	Aumento de peso, diabetes, aumento del apetito	Síntomas extrapiramidales, acatisia, psicosis, disminución del apetito
Histamina	Aumento de peso, diabetes, sedación	Agitación, insomnio, ansiedad, síntomas extrapiramidales
Muscarina	Sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, retención de orina, diabetes, problemas cognitivos, problemas de memoria, taquicardia, hipertensión	Agitación, confusión, psicosis, ansiedad, síntomas extrapiramidales, diarrea, náusea, vómitos, bradicardia, hipotensión, síncope
Adrenérgico	Hipotensión postural, mareo, síncope	Taquicardia, hipertensión, hipotensión, mareo

Hablamos de *efectos secundarios predecibles*. Pero de un fármaco que bloquea múltiples tipos de receptores puede esperarse también otro tipo de efectos no predecibles.

Cuando se interrumpe la administración de un fármaco se producen también diversos efectos asociados a las diferentes vías neuronales. Por ejemplo, si un fármaco bloquea los receptores D2, su retirada puede provocar psicosis, manía, agitación y acatisia. Si un fármaco bloquea los receptores muscarínicos M1, su discontinuación puede producir agitación, confusión, ansiedad, e insomnio. Y así sucesivamente... los efectos de discontinuación de un fármaco psiquiátrico pueden variar de acuerdo a las vías neuronales que había previamente alterado. (18) (Ver **Tabla 1.**)

Es decir, cuando un niño o un joven comienza a tomar un antipsicótico lo esperable es que experimente muchos efectos adversos mientras lo tome, y muchos síntomas angustiosos cuando intente dejarlo.

## **LA EFICACIA DE LA SEGUNDA GENERACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS (ASG) EN LOS NIÑOS Y ADOLESCENTES**

Lo que se espera de cualquier fármaco es que sus beneficios sean mayores que los riesgos asociados a su uso. Al tener un impacto tan amplio y diverso el Risperdal® y el resto de ASGs están relacionados con muchos efectos adversos. Por lo tanto deberían producir un notable beneficio terapéutico en los niños, de forma que su uso – tras hacer un balance de riesgos y beneficios- pueda considerarse de utilidad.

### **Uso a corto plazo**

La FDA<sup>6</sup> aprobó el Risperdal y los otros ASGs basándose en estudios a corto plazo financiados por la industria con pacientes esquizofrénicos adultos. Las compañías farmacéuticas promovieron más tarde su uso *off-label* para la población pediátrica. Finalmente, las compañías farmacéuticas financiaron ensayos de sus ASGs en niños y adolescentes, y los resultados de estos estudios llevaron a la FDA a aprobar el Risperdal®, la Zyprexa®, el Seroquel® y el Abilify® para la esquizofrenia, el trastorno bipolar, y la irritabilidad en el autismo (19).

En una revisión de la literatura publicada en 2010, investigadores españoles encontraron 9 estudios aleatorizados y controlados con placebo de los 4 ASGs, en menores con trastornos del espectro psicótico y bipolar. Los ensayos financiados por la industria duraron de 3 a 8 semanas. Los resultados mostraban que los pacientes en el grupo placebo mejoraban de sus síntomas, y que los pacientes tratados con los atípicos mejoraban en mayor medida. Por lo tanto, estos ensayos financiados por la industria fueron considerados prueba de eficacia para los cuatro fármacos en jóvenes menores de 18 años. (20)

---

<sup>6</sup> La FDA (Food and Drugs Administration) es la agencia gubernamental americana que autoriza la comercialización de los fármacos y regula su uso en los USA *NdeT*.

No obstante, cuando el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH<sup>7</sup>) dirigió el estudio TEOSS<sup>8</sup> de antipsicóticos en la esquizofrenia de inicio temprano en jóvenes de 8 a 19 años, la eficacia de los dos ASGs evaluados resultó mucho menor. Los 116 jóvenes participantes en el ensayo fueron asignados al azar a molindona (un APG), Risperdal® o Zyprexa®, y al finalizar las 8 semanas, la tasa de respuesta fue del 50% para los tratados con molindona, del 46% para los tratados con Risperdal® y del 34% para la Zyprexa®. Solo 31 de los 76 los jóvenes tratados con un ASG “respondió” al fármaco. (21)

Desgraciadamente en el ensayo TEOSS no hubo grupo control con placebo, y por lo tanto es imposible comparar estas tasas de respuesta con los resultados de jóvenes sin medicación. Además, en este ensayo muchos de los pacientes tomaban otras medicaciones psiquiátricas (además de los antipsicóticos) lo que obviamente desvirtúa los resultados sobre eficacia. A quienes tomaban antidepresivos y estabilizadores del ánimo antes del estudio se les permitió continuar con esos fármacos, y durante las 8 semanas del ensayo a muchos de los niños les fueron prescritos otros fármacos -anticolinérgicos, propranolol y benzodiazepinas- para contrarrestar los efectos colaterales de los fármacos antipsicóticos. Dada la ausencia de un grupo control con placebo y del uso de otros fármacos psicotrópicos, este único ensayo de ASGs de financiación pública no proporciona pruebas de que sean eficaces a corto plazo para la esquizofrenia de inicio temprano.

El resto de evidencias a corto plazo del uso de ASGs en población pediátrica lo constituye un puñado de estudios aleatorizados que muestran efectividad en el control de la agresividad y otros comportamientos disruptivos (estudios a menudo realizados en niños con autismo). (22) Dado que los antipsicóticos suelen ser sedativos y capaces de frenar tanto la actividad motora como la reactividad emocional, el hallazgo de que contienen el comportamiento agresivo a corto plazo era previsible. Los APGs han sido usados en los zoos durante mucho tiempo con este propósito.

Aunque la FDA ha aprobado cuatro ASGs para uso pediátrico, en Canadá y Europa la autoridad reguladora ha sido mucho más prudente en aceptar el uso de estos fármacos en niños. En 2010, el único ASG autorizado en Europa como *antipsicótico* para uso pediátrico era el Abilify® (para pacientes con esquizofrenia de 15 a 17 años). (23) En varios países europeos, el Risperdal® está autorizado para tratar niños con conductas disruptivas graves (pero no como *antipsicótico*). (24) En 2009, Sanidad de Canadá no había aprobado ningún ASG para uso pediátrico (25).

---

<sup>7</sup>El NIMH, National Institute of Mental Health, forma parte del NIH, National Institutes of Health, la agencia gubernamental americana especializada en investigación biomédica. Se considera el NIMH el mayor centro de investigación mundial en Salud Mental. *NdeT*

8

Treatment of Early Onset Schizophrenia Spectrum Disorders (TEOSS) 2002-2007 [Tratamiento de los trastornos del espectro de la esquizofrenia de aparición temprana].

## Uso a largo plazo

En el estudio TEOSS, aquellos que inicialmente respondieron al fármaco (54 de 116 pacientes) fueron seguidos durante 44 semanas más. Como señalaron los investigadores de TEOSS, este fue el primer estudio bien diseñado que buscaba evaluar la efectividad y la seguridad de los ASGs en jóvenes durante un periodo de hasta un año. Lamentablemente los antipsicóticos fracasaron en el intento. En el estudio de mantenimiento de 44 semanas, 40 de los 54 jóvenes abandonaron el ensayo, la mayor parte debido a los “efectos adversos” o por “respuesta inadecuada”. Es más, durante estas 44 semanas de seguimiento, los tratados con Risperdal® empeoraron *significativamente* sus capacidades funcionales, mientras que los tratados con Zyprexa® empeoraron ligeramente en este aspecto. (No hubo cambios en el funcionamiento en el grupo con molindona). Además, los síntomas psicóticos de los niños tratados con Risperdal® o Zyprexa® empeoraron levemente durante el seguimiento. (26)

Este es el balance final del estudio TEOSS. Solo 14 de la cohorte original de 116 pacientes (el 12%) respondió al antipsicótico y siguió tomando el fármaco durante las 44 semanas del estudio de mantenimiento. El resto, 102 niños (el 88%) o no respondieron al antipsicótico o lo abandonaron en el periodo de mantenimiento, la mayor parte porque experimentaron efectos adversos o empeoraron con el fármaco. La conclusión final de los investigadores del NIMH fue obvia: “son pocos los jóvenes con esquizofrenia de inicio temprano tratados con medicación antipsicótica durante un periodo de hasta un año que parecen beneficiarse a largo plazo de esta opción terapéutica”. (27)

Desafortunadamente, debido a que este ensayo a largo plazo no tuvo un grupo control con placebo, no aporta información alguna sobre cual pudo ser la evolución de pacientes no medicados al cabo de un año. Lo cierto es que en los ensayos financiados por la industria los niños tratados con placebo mejoraban a corto plazo, por lo que es razonable pensar que esos niños habrían podido continuar mejorando si se les hubiera proporcionado algún tipo de asistencia no farmacológica durante un período de tiempo más prolongado. A pesar de todo -y esto muestra la absoluta carencia de base científica para la prescripción de ASGs en niños- no se ha realizado ningún estudio que haya explorado esta posibilidad.

Tal como se observa en esta revisión de la literatura, no hay pruebas de que los ASGs proporcionen beneficios -en términos de reducción de los síntomas y mejoría del funcionamiento comparados con un placebo- para *ningún* trastorno al cabo de un año de tratamiento. Por lo tanto, en un análisis de riesgo beneficio para su uso a largo plazo no hay hallazgos positivos que puedan contabilizarse como beneficios. Lo que resta ahora es considerar el daño producido.



## **PRUEBAS SOBRE EL DAÑO PRODUCIDO**

Dado que los ASGs pueden actuar sobre diversas vías de neurotransmisores, y hacerlo con diferente grado de intensidad, los efectos adversos que causan varían ampliamente de un fármaco a otro. No obstante, considerados como grupo farmacológico, los ASGs causan una increíble variedad de problemas físicos, emocionales y cognitivos.

### **Trastornos del movimiento**

Aunque los ASGs tienden en general a causar menos problemas motores (síntomas extrapiramidales o SEP) que los antipsicóticos más antiguos, siguen provocando estos mismos problemas con una frecuencia considerable. En un estudio aleatorizado a doble ciego que comparaba directamente las tasas de SEP entre un APG con ASGs en jóvenes menores de 18 años, el 67% del grupo con haloperidol experimentó "considerables SEP", contra el 56 % de los que tomaban Zyprexa® y el 53% en el grupo de Risperdal®. (28) Existen cierto número de estudios que informan de tasas muy bajas de SEP en niños tratados con ASGs, pero estos datos proceden a menudo de estudios financiados por la industria realizados en niños con autismo en los que eran los niños autistas quienes "espontáneamente" debían informar que experimentaban problemas motores. (29)

Los ASGs también pueden causar acatisia, una inquietud interna muy desagradable, asociada a aumento de riesgo de suicidio y homicidio. Del 5 al 20 por ciento de los pacientes pediátricos pueden experimentar este efecto adverso, según los indica un ensayo a corto plazo. (30)

Las tasas publicadas de discinesia tardía (DT) en niños y adolescentes tratados con ASGs varían ampliamente. La DT se caracteriza por movimientos involuntarios rítmicos, como un constante chupeteo en los labios, movimientos anormales que no suelen desaparecer aunque se retire el antipsicótico, prueba de que los ganglios basales han sido dañados de forma irreversible. En los estudios a corto plazo financiados por la industria, los investigadores afirman no haber encontrado casi ningún caso de DT en sus pacientes pediátricos. No obstante, la DT es una afección que se desarrolla habitualmente tras una exposición prolongada a los antipsicóticos, y dos estudios que revisaron el uso a más largo plazo de ASG en niños encontraron tasas de DT similares a las halladas en pacientes adultos que tomaban APGs. Investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland informaron que el 3% de 116 pacientes pediátricos estudiados desarrollaron DT tras un período de 6 a 12 meses de tratamiento con un ASG, y que el 10% lo desarrolló después de tomar el fármaco durante uno o dos años (31). Investigadores españoles facilitan una tasa aún más alta: encontraron que el 38% de los niños y adolescentes que tomaron antipsicóticos durante más de un año mostraban signos de una DT suave. (32) Afortunadamente, parece que la DT tiende a desaparecer en mayor medida en los pacientes pediátricos que en los adultos, si se retira el antipsicótico causante del problema. En este grupo de

edad, la aparición inicial de síntomas de DT puede no significar que el daño en los ganglios basales sea irreparable.

### **Disfunción metabólica**

Si bien todos los ASGs pueden producir aumento de peso es la Zyprexa® el más dañino en este área. En un estudio de seis meses de primeros episodios psicóticos, los jóvenes tratados con Zyprexa® aumentaron de media más de 15 kilos de peso. (33) Médicos de Israel informaron que el 90% de los tratados con Zyprexa® y el 43 % con Risperdal® aumentaron en más del 7% su peso inicial tras 12 semanas de tratamiento. (34) Cuando los investigadores del Hospital Infantil de Cincinnati y el Hospital Infantil de Columbia Británica en Vancouver supervisaron sus pacientes jóvenes en tratamiento con ASGs, encontraron que más del 50% tenían sobrepeso o eran obesos. (35) La ganancia de peso, que es obviamente problemática desde un punto de vista físico, también puede hacer que los pacientes se depriman y sufran de baja autoestima. (36)

Los ASGs también pueden causar diabetes, una de las razones por las que Ely Lilly y otros fabricantes de ASGs han sido demandados con éxito por publicitar el uso *off-label* de estos fármacos en niños. En 2010, investigadores canadienses refirieron que el 22% de los pacientes tratados con ASGs en el Hospital Infantil en la Columbia Británica tenían “alteración de la glucosa en ayunas y/o diabetes tipo 2” (37). Como el tejido graso puede incrementar la resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, este riesgo de diabetes podría ser secundario al aumento de peso. No obstante, parece que los ASGs pueden dañar directamente la función de las células beta del páncreas y producir resistencia a la insulina por esta vía (38).

Los ASGs producen habitualmente un incremento significativo de los triglicéridos y el colesterol LDL (dislipemia). En un estudio de 95 pacientes jóvenes ingresados en el Hospital Infantil de Cincinnati tratados con un ASG durante más de un mes, el 51% había desarrollado dislipemia. (39)

La ganancia de peso, la intolerancia a la glucosa y la dislipemia son pruebas de que los ASGs pueden dañar profundamente el sistema metabólico del organismo. Si un paciente pediátrico llega a ser obeso y desarrolla otros dos signos de disfunción metabólica (tensión arterial alta, dislipemia, o glucemia elevada en ayunas) se dice que el paciente ha desarrollado un “síndrome metabólico”. En un estudio de 2010, investigadores canadienses determinaron que el 27% de los pacientes jóvenes tratados con un ASG durante un promedio de 12 meses sufría de este nivel más amplio de disfunción metabólica. (40)

La ganancia de peso y el daño metabólico encamina al paciente pediátrico hacia una precaria salud física a largo plazo y finalmente a una muerte más temprana. “Como los cambios metabólicos inducidos pueden persistir en el tiempo y no revertirse completamente tras dejar el fármaco, las consecuencias a largo plazo sobre la salud pueden ser profundas” escribió Benedetto Vitiello del NIMH en 2009. “La ganancia de peso y obesidad impropias de la edad incrementan el riesgo de una variedad de

problemas como la diabetes, la hiperlipidemia y la hipertensión, importantes factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares que reducen la calidad y la esperanza de vida". (41)

### **Disfunciones endocrinas**

Se han descrito varios casos de muchachos adolescentes tomando Risperdal® a quienes les crecieron los pechos e incluso empezaron a tener leche. Se debe a que el Risperdal® puede incrementar considerablemente los niveles de prolactina (hiperprolactinemia). Si bien es una alteración hormonal más frecuente con el Risperdal que con otros ASGs, investigadores españoles señalaron en 2007 que el 49% de jóvenes tratados con un ASG durante más de un año tenían hiperprolactinemia. (42) Niveles elevados de prolactina pueden producir crecimiento de los pechos e hipogonadismo en varones, y galactorrea, amenorrea e hirsutismo en chicas. También pueden causar disminución de la libido, disfunción sexual, y disminución de la densidad ósea. La disminución de la densidad ósea "puede no recuperarse más adelante en la vida", con lo que el niño tratado con ASGs puede acabar sufriendo mayor riesgo de fracturas óseas para toda su vida. (43)

### **Otros efectos adversos**

Los investigadores han informado que los ASGs pueden provocar la elevación de las enzimas hepáticas en pacientes pediátricos. (44) Los riesgos cardiovasculares asociados a la toma de los ASGs incluyen cardiomegalia, taquicardia, arritmia, prolongación del intervalo QT, otras enfermedades cardíacas e hipertensión. (45) Los efectos adversos recogidos en los ensayos financiados por la industria incluyen mareos, enrojecimiento facial, sequedad en membranas mucosas, estreñimiento, retención de orina, dolores de cabeza, visión borrosa, y tinnitus. (46) Se han señalado en pacientes pediátricos casos de síndrome neuroléptico maligno y pancreatitis, ambos potencialmente fatales. (47)

Los ASGs también pueden causar una serie de problemas emocionales y cognitivos. En el estudio TEOSS, el 26% de los pacientes afirmaron estar ansiosos. (48) Otros efectos colaterales frecuentes incluyen irritabilidad, depresión, letargo emocional, y pérdida de concentración. (49) Los ASGs son también fármacos sedativos, y en algunos ensayos más de la mitad de los pacientes pediátricos se han quejado de este efecto, asociado a empeoramiento cognitivo y disminución de la actividad mental. (50)

### **Mala salud general**

Como se ha podido ver en esta revisión de efectos adversos, los ASGs perjudican gravemente el bienestar físico, cognitivo y emocional de los niños. Aunque el porcentaje de niños y adolescentes que sufren un efecto adverso en concreto puede variar, casi todos los niños tratados con un ASGs sufrirán alguno. Los investigadores del TEOSS informaron que el 83% de los pacientes en el estudio de seguimiento sufrieron algún efecto adverso. (51) Igualmente, en una investigación de 4.140 jóvenes de

Medicaid tratados con ASGs durante tiempo prolongado, los investigadores de la Universidad de Carolina del Sur encontraron que el 47% tuvo problemas digestivos u urogenitales; el 36 % afecciones en la piel, musculoesqueléticas o respiratorias; el 9% trastornos cardiovasculares; y el 3% diabetes. “La cohorte tratada mostró una alta incidencia y un amplio abanico de diversos efectos adversos relacionados con el tratamiento”, concluyeron. (52)

## **DAÑO CEREBRAL A LARGO PLAZO**

Aunque puede que la discinesia tardía sea en gran medida reversible cuando se desarrolla en niños y adolescentes, la recuperación solo es posible si se retira el ASG causante. Ahora bien, una vez que el joven es medicado con un ASG, retirar el fármaco puede ser difícil y a los jóvenes que experimentan problemas con el ASG se les suele prescribir otra medicación psiquiátrica con objeto de mantener el antipsicótico, con lo que pueden acabar tomando un cóctel de fármacos. Puesto que esta práctica es frecuente, es razonable pensar que cuando los investigadores -en algún momento en el próximo futuro- evalúen cómo les va a los jóvenes tratados durante cinco a más años con un ASG, encuentren altas tasas de DT y que esta sea menos reversible que en jóvenes que han tomado un ASG durante unos pocos meses.

En los adultos, el hecho de que a menudo la DT no desaparezca cuando se les retira el neuroléptico que la ha provocado es prueba de que los ganglios basales, un área del cerebro que interviene en el control del movimiento motor, han sido dañados de manera permanente. Los adultos que desarrollan DT también muestran signos de declive global en las funciones cerebrales. Los investigadores han determinado que la DT se asocia a desinterés emocional, discapacidad psicosocial, y pérdida de memoria, retención visual y capacidad de aprendizaje. (53) La persona con una DT severa, como sentenció un investigador, pierde el “mapa de carreteras de la conciencia”. (54)

Además, existen hoy en día pruebas sólidas de que tanto los APGs como los ASGs reducen la masa cerebral, y que esta reducción se asocia a un empeoramiento funcional y deterioro cognitivo. En 1989, Nancy Andreasen, editor en jefe del *American Journal of Psychiatry* desde 1993 a 2005, comenzó un estudio a largo plazo con más de 500 pacientes esquizofrénicos. Periódicamente medía su volumen cerebral mediante resonancia magnética, y en artículos publicados en 2003 y 2005 informó de una “reducción progresiva del volumen cerebral” en sus pacientes. Según sus hallazgos, esta atrofia cerebral estaba relacionada con el incremento de la indiferencia emocional, deterioro funcional y empeoramiento cognitivo. (55)

En esos informes de 2003 y 2005, Andreasen atribuía el encogimiento cerebral a la enfermedad, al proceso patológico que los antipsicóticos no llegaban a frenar. En un artículo en 2003 escribió que “La medicación que habitualmente utilizamos no puede modificar el proceso patológico que tiene lugar en el cerebro, que es la base sobre la que se desarrollan los síntomas”. No obstante, mientras ella publicaba esos hallazgos, otra investigación -en animales y en pacientes con esquizofrenia- apuntaba que los fármacos podían exacerbar esta atrofia cerebral (o ser su causa principal). Por ejemplo, en 2005 un estudio con macacos a los que se administró una dosis diaria de

Haloperidol o Zyprexa® durante 18 meses, produjo entre un 8% y un 11% de reducción en el “peso medio del cerebro en fresco” en comparación a los controles. (56)

En 2011, Andreasen informó que el encogimiento del cerebro de sus pacientes con esquizofrenia se asociaba en realidad al fármaco. El uso a largo plazo de APGs, de ASGs y de Leponex® se “asociaba a menor volumen de tejido cerebral”, y esta reducción dependía de la dosis. Cuanto más medicamento se hubiera administrado a una persona mayor era “la disminución del volumen de la materia gris”. Igualmente, “la disminución progresiva en el volumen de la materia blanca era mas patente en los pacientes que recibieron mas antipsicóticos como tratamiento”. Finalmente, constató que esta reducción “tuvo lugar independientemente de la gravedad de la enfermedad y del abuso de sustancias”. Esos dos factores -severidad de la enfermedad y abuso de drogas- tuvieron “efectos mínimos o ninguno” en los volúmenes cerebrales (57).

Los artículos de Andreasen muestran convincentemente un proceso iatrogénico. El uso a largo plazo de un antipsicótico causa atrofia cerebral, y cuando esto ocurre, la capacidad de la persona para pensar y funcionar en el mundo se deteriora. Cuando se administra AGS a niños la atrofia cerebral se iniciaría en una edad más temprana.

## **MUERTE PREMATURA**

Desde que se introdujeron los ASGs, la tasa de mortalidad para los pacientes con esquizofrenia ha empeorado notablemente. (58) Un estudio de 2006 encontró que los pacientes mentales graves morían de 15 a 25 años antes de lo esperable. (59) Mueren por dolencias cardiovasculares, problemas respiratorios, enfermedades metabólicas, diabetes, fallo renal etc. -las enfermedades físicas se van acumulando en las personas que toman antipsicóticos durante años.

Estos fallecimientos prematuros se dan en adultos que iniciaron su tratamiento con medicaciones psiquiátricas en la segunda o tercera décadas de su vida. No obstante, los niños y adolescentes de hoy que toman ASGs habrán estado expuestos a esos fármacos durante años, antes de cumplir los veinte, lo que suscita preguntas obvias: ¿Cuánto tiempo podrán vivir tomando estos fármacos? ¿Cuántos morirán en la treintena? ¿O en sus primeros cuarenta? Dentro de quince o veinte años los informes de la literatura científica podrán responder a estas preguntas. Teniendo en cuenta lo que hoy sabemos de estos medicamentos, podemos anticipar que la noticia será triste.

## **SOPESANDO LAS PRUEBAS**

Esto es lo que la ciencia nos dice sobre la prescripción de antipsicóticos atípicos a niños y adolescentes. Los ensayos financiados por la industria encontraron que cuatro ASGs fueron efectivos a corto plazo para disminuir los síntomas de la esquizofrenia y la manía, y contener la agresividad y otras conductas disruptivas en determinada población pediátrica. No obstante, en el único estudio financiado por el NIMH, menos de la mitad de los pacientes respondió a los antipsicóticos a corto plazo, y al cabo de 12 meses solo el 12% de los niños continuaba con el antipsicótico inicial,

debido en unos casos a sus efectos secundarios y en otros a que el fármaco no funcionó.

Los ASGs actúan interfiriendo el normal funcionamiento de múltiples neurotransmisores, por lo que la que causan muchos efectos adversos. Pueden dañar el funcionamiento metabólico, hormonal, muscular y cardiovascular. Una vez que un joven está tomando un ASG puede tener dificultades para dejar el fármaco por los efectos asociados a su interrupción, por lo que el uso inicial lleva a menudo a un uso a largo plazo, siendo posible que acabe tomando un coctel farmacológico.

Para aquellos que sigan un tratamiento con ASGs a largo plazo, es previsible que su calidad de vida se deteriore de diversas maneras al llegar a la edad adulta. Probablemente padecerán una mala salud física, y al cabo del tiempo, a medida que su cerebro vaya atrofiándose, sus habilidades para funcionar en sociedad -la capacidad de conectarse emocionalmente con otros y la de pensar- disminuirán.

Volvamos ahora a la cuestión planteada al principio de este artículo. ¿La prescripción de antipsicóticos atípicos ayuda a los niños a desarrollarse y a convertirse en adultos? ¿O les perjudica gravemente? La ciencia proporciona una clara -y trágica- respuesta a esta cuestión.

### Referencias

- (1) Zito JM & al. *Psychotropic practice patterns for youth: a 10-year perspective*. Arch Pediatr Adolesc Med. (2003) Jan;157(1):17-25.
- (2) Este número está basado en las tasas de prescripción citadas para dos poblaciones, menores de 18 años con seguro privado y niños cubiertos por Medicaid. He supuesto que a los niños que tenían seguro privado se les prescribían antipsicóticos en una tasa similar a los cubiertos por la aseguradora pública.
- (3) Moreno C & al. *National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth*. Arch Gen Psychiatry. (2007) Sep;64(9):1032-9.
- (4) *Declaración de Joseph Biederman en el caso de Avila v. Johnson & Johnson Co.*, Feb, 26, 2009, pp. 139,231,232,237.
- (5) Biederman J & al. *Attention-deficit hyperactivity disorder and juvenile mania: an overlooked comorbidity?* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. (1996) Aug;35(8):997-1008.
- (6) Declaración de Joseph Biederman, p.158.
- (7) Harris G. *Researches fail to reveal fuul drug pay?* New York Times, June,8, 2008.
- (8) Declaración de Joseph Biederman, p.119.
- (9) Biederman J. *Annual report 2002: The Johnson & Johnson Center for pediatric Psychopatology at the Massachusetts General Hospital*.
- (10) Moreno C & al. National trends
- (11) Waters R.. *J&J, Pfizer Profit on 'juvenile Bipolars Juggernaut* Bloomberg News, Sept,5,2007.
- (12) Olfson M & al. *National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs*. Arch Gen Psychiatry. (2006) 63(6):679-85.
- (13) Vitiello B & al. *Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns*. Eur Neuropsychopharmacol. (2009) Sep;19(9):629-35. Panagiotopoulos C & al. *First do no Harm: Promoting an Evidence-Based Approach to Atypical Antipsychotic use in Children and Adolescents*. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry. (2010) May; 19(2): 124–137.
- (14) Weiden P. *Breakthroughs in Antipsychotic Medications* (New York: W.W. Norton, 1999), p. 26.
- (15) Nestler E. & Hyman S. *Molecular Neuropharmacology* (New York: McGraw Hill, 2002, p. 392.
- (16) Nasrallah HA. *Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles*. Mol Psychiatry. 2008 Jan;13(1):27-35.

- (17) Ibid. Ver también, DeHert M & AL. *Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice*. Eur Psychiatry. 2011 Apr;26(3):144-58.
- (18) Correll CU. *Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. (2008) Jan;47(1):9-20.
- (19) DeHert M & al. *Metabolic and endocrine adverse effects*; Nasrallah HA. *Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects*.
- (20) Fraguas D & al. *Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons*. Eur Neuropsychopharmacol. (2011) Aug;21(8):621-45.
- (21) Sikich L & al *Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study*. Am J Psychiatry. (2008) Nov;165(11):1420-31.
- (22) Vitiello B & al. *Antipsychotics in children and adolescents*
- (23) DeHert M & al. *Metabolic and endocrine adverse effects*
- (24) Vitiello B & al. *Antipsychotics in children and adolescents*
- (25) Panagiotopoulos C & al. *First do no Harm*
- (26) Findling RL & al. *Double-blind maintenance safety and effectiveness findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) study*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. (2010) Jun;49(6):583-94.
- (27) MIMH press release, May, 17, 2010, *Effectiveness of Long-term Use of Antipsychotic Medication to Treat Childhood Schizophrenia is Limited*.
- (28) Sikich L & al. *A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial*. Neuropsychopharmacology. (2004) Jan;29(1):133-45.
- (29) Correll CU. *Antipsychotic use in children and adolescents*
- (30) Ibid. Ver también, Correll CU. *Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics used in the treatment of children and adolescents*. J Clin Psychiatry. 2008;69 Suppl 4:26-36.
- (31) Wonodi I & al *Tardive dyskinesia in children treated with atypical antipsychotic medications*. Mov Disord. (2007) Sep 15;22(12):1777-82.
- (32) Laita P & al. *Antipsychotic-related abnormal involuntary movements and metabolic and endocrine side effects in children and adolescents*. J Child Adolesc Psychopharmacol. (2007) Aug;17(4):487-502.
- (33) Arango C & al. *Olanzapine compared to quetiapine in adolescents with a first psychotic episode*. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2009 Jul;18(7):418-28.
- (34) Ratzoni G & al. *Weight gain associated with olanzapine and risperidone in adolescent patients: a comparative prospective study*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2002 Mar;41(3):337-43.
- (35) Panagiotopoulos C & al. *Increased prevalence of obesity and glucose intolerance in youth treated with second-generation antipsychotic medications*. Can J Psychiatry. (2009) Nov;54(11):743-9; Patel NC, *Body mass indexes and lipid profiles in hospitalized children and adolescents exposed to atypical antipsychotics*. J Child Adolesc Psychopharmacol. (2007) Jun;17(3):303-11.
- (36) Fraguas D & al. *Efficacy and safety of second-generation antipsychotics*; DeHert M & al. *Metabolic and endocrine adverse effects*
- (37) Panagiotopoulos C & al. *First do no Harm*
- (38) Ibid.
- (39) Patel NC, *Body mass indexes and lipid profiles*
- (40) Panagiotopoulos C & al. *First do no Harm*
- (41) Vitiello B & al. *Antipsychotics in children and adolescents*
- (42) Laita P & al. *Antipsychotic-related abnormal involuntary movements*
- (43) DeHert M & al. *Metabolic and endocrine adverse effects*; Vitiello B & al. *Antipsychotics in children and adolescents*; Laita P & al. *Antipsychotic-related abnormal involuntary movements*; Panagiotopoulos C & al. *First do no Harm*; Correll CU, *Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. (2006) Jul;45(7):771-91

- (44) DeHert M & al. *Metabolic and endocrine adverse effects*; Panagiotopoulos C & al. *First do no Harm*.
- (45) McIntyre RS & al. *Metabolic and cardiovascular adverse events associated with antipsychotic treatment in children and adolescents*. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008 Oct;162(10):929-35. Ver también: DeHert M & al. *Metabolic and endocrine adverse effects*; Panagiotopoulos C & al. *First do no Harm*.
- (46) Ver, Laita P & al. *Antipsychotic-related abnormal involuntary movements*; DeHert M & al. *Metabolic and endocrine adverse effects*.
- (47) Correll CU. *Antipsychotic use in children and adolescents*; DeHert M & al. *Metabolic and endocrine adverse effects*.
- (48) Findling RL & al. *Double-blind maintenance safety and effectiveness findings*.
- (49) Ibid.
- (50) Sikich L & al *Double-blind comparison of first and second-generation*, Ver también, Correll CU. *Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics*; Jerrell JM & al *Neurological adverse events associated with antipsychotic treatment in children and adolescents*. J Child Neurol. (2008) Dec;23(12):1392-9.
- (51) Findling RL & al. *Double-blind maintenance safety and effectiveness findings*.
- (52) Jerrell JM & al. *Adverse events in children and adolescents treated with antipsychotic medications*. Hum Psychopharmacol. (2008) Jun;23(4):283-90.
- (53) Wade JB, *Tardive dyskinesia and cognitive impairment*. Biol Psychiatry. (1987) Mar;22(3):393-5.
- (54) Myslobodsky MS. *Central determinants of attention and mood disorder in tardive dyskinesia ("tardive dysmentia")*. Brain Cogn. 1993 Sep;23(1):88-101.
- (55) Ho BC & al. *Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry. (2003) Jun;60(6):585-94; Andreasen N & al. *Longitudinal changes in neurocognition during the first decade of schizophrenia illness*. Int Cong Schiz Res (2005): 348.
- (56) Dorph-Petersen KA & al. *The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: a comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys*. Neuropsychopharmacology. 2005 Sep;30(9):1649-61.
- (57) Ho BC & al. *Long-term Antipsychotic Treatment and Brain Volumes. A Longitudinal Study of First-Episode Schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry. (2011) February; 68(2): 128–137.
- (58) Morgan MG & al *Prospective analysis of premature mortality in schizophrenia in relation to health service engagement: a 7.5-year study within an epidemiologically complete, homogeneous population in rural Ireland*. Psychiatry Res. 2003 Feb 15;117(2):127-35; Saha s & al. *A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time?* Arch Gen Psychiatry. 2007 Oct;64(10):1123-31; Joukamaa M & al. *Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality*. Br J Psychiatry. 2006 Feb;188:122-7.
- (59) Colton CW. & al. *Congruencies in Increased Mortality Rates, Years of Potential Life Lost, and Causes of Death Among Public Mental Health Clients in Eight States*. Prev Chronic Dis. 2006 April; 3(2): A42.