

Tratamiento psicofarmacológico de la esquizofrenia en la población infantojuvenil: estado del arte

Psychopharmacological treatment of schizophrenia in child and adolescent population: state of the art

María Florencia Iveli¹

<https://doi.org/10.53680/vertex.v35i163.527>

Resumen

La esquizofrenia es una patología crónica y grave que se caracteriza por la presencia de delirios, alucinaciones, síntomas negativos, desorganización del pensamiento y del comportamiento. Si bien su prevalencia en menores de 13 años es muy baja, aumenta sustancialmente durante la adolescencia. Cuando se desarrolla antes de los 18 años se denomina esquizofrenia de inicio precoz y representa del 12 al 33 % del total de los individuos con este trastorno. Existen fármacos como el haloperidol, risperidona, paliperidona, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, brexpiprazol y lurasidona aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes. Sin embargo, a excepción del haloperidol, todas las indicaciones farmacológicas que se realizan para tratar este trastorno en menores de 13 años resultan “off label” (fuera de las indicaciones de la ficha técnica). Si bien esta práctica no se encuentra prohibida, conlleva riesgos adicionales.

En el siguiente trabajo se revisará la evidencia disponible acerca del uso de los antipsicóticos para el tratamiento de la esquizofrenia en la población infantojuvenil, con el objetivo de realizar una síntesis de la información con aplicabilidad clínica.

Palabras clave: esquizofrenia, niños, adolescentes, psicofarmacología

Abstract

Schizophrenia is a chronic and severe pathology that is characterized by the presence of delusions, hallucinations, negative symptoms, disorganization of thought and behavior. Although its prevalence in children under 13 years of age is very low, it increases substantially during the adolescence. When it develops before 18 years of age, it is called early-onset schizophrenia and represents 12-33 % of all individuals with this disorder. Drugs such as haloperidol, risperidone, paliperidone, aripiprazole, olanzapine, quetiapine, brexpiprazole, and lurasidone are Food and Drug Administration approved for the treatment of schizophrenia in adolescents. However, except for haloperidol, all pharmacological indications for this disorder in children under 13 years are off label. Although this practice it is not forbidden carries an additional risk. In the following article we will review the evidence of antipsychotics used for the treatment of schizophrenia in the pediatric population with the aim of synthesizing information with clinical applicability.

Key Words: schizophrenia, children, adolescents, treatment

RECIBIDO 7/3/2023 - ACEPTADO 16/4/2023

¹Doctora en medicina, especialista en psiquiatría infantojuvenil. Equipo especializado en psicofarmacología infantojuvenil y reproductiva (EPSIRE), Argentina.

Miembro de la Comisión Directiva del Capítulo de Psicofarmacología de APSA. <https://orcid.org/0009-0006-9977-3573>

Correspondencia:

mfiveli@yahoo.com.ar



Introducción

La esquizofrenia es una patología crónica y grave que se caracteriza por la presencia de delirios, alucinaciones, síntomas negativos, desorganización del pensamiento y del comportamiento (APA, 2014). Si bien en menores de 13 años su prevalencia es 0,04 % y representa solo 1 de cada 100 casos de esquizofrenia, a partir de los 12-14 años su incidencia aumenta significativamente. Cuando esta patología se desarrolla antes de los 18 años se denomina esquizofrenia de inicio precoz y representa aproximadamente el 12-33 % del total de los individuos con este trastorno (Kurma, 2008; Hua, 2021; Fulone, 2021).

La similitud entre la fenomenología de la esquizofrenia infantil y la del adulto permite utilizar los mismos criterios diagnósticos. Sin embargo, su evolución difiere entre ambas poblaciones. El inicio temprano de esta patología se asocia a un mayor deterioro en el funcionamiento social y cognitivo, así como a un incremento en el riesgo de suicidio. Se ha reportado que solo el 15,4 % de estos pacientes tienen una buena evolución, mientras que en más de la mitad de los casos (60,1 %) la evolución es mala. (Hrdlicka, 2015). A su vez, aproximadamente el 34 al 54 % de los pacientes con esquizofrenia infantil responden escasamente a la farmacoterapia (Adnan, 2022).

El diagnóstico suele ser un desafío ya que los síntomas generalmente comienzan de manera insidiosa y los niños, debido su nivel de desarrollo, pueden presentar dificultad en transmitir sus experiencias. Por otro lado, las manifestaciones clínicas suelen ser difíciles de identificar ya que pueden encontrarse en otros diagnósticos o representar la expresión de una comorbilidad. A su vez, es habitual que el psiquiatra infantojuvenil atienda a pacientes en el estadio prodromico o inicial, por lo tanto, la falta de seguimiento longitudinal dificulta el diagnóstico certero. Por otro lado, se ha reportado que aproximadamente el 30 a 50 % de los jóvenes con un trastorno afectivo reciben inicialmente en forma errónea el diagnóstico de esquizofrenia (Fulone, 2021).

La frecuencia y duración de los episodios psicóticos se asocia a deterioro neuropsicológico. Por este motivo es importante optimizar el diagnóstico temprano e iniciar el tratamiento adecuado con el objetivo de mejorar el pronóstico (Fulone, 2021).

En relación con la farmacoterapia, los antipsicóticos se consideran la primera línea de tratamiento de la esquizofrenia de inicio en la infancia y adolescencia, sin embargo, la escasa investigación en esta población

determina que muchas de las prescripciones sean *off label* (no incluida en la ficha técnica). Si bien, de preferencia deben utilizarse fármacos aprobados por las agencias reguladoras, de no ser posible, el uso *off label* debe fundamentarse en la mayor evidencia científica disponible y en la opinión de expertos (Iveli, 2022).

La elección de la medicación antipsicótica y su modo de administración debe representar una decisión compartida entre el médico, el paciente y sus padres. Durante la misma, el psiquiatra debe conocer e informar apropiadamente sobre los beneficios y riesgos de cada opción terapéutica. También se requerirá un seguimiento, tanto de la eficacia como de la tolerabilidad de la droga, que orienten decisiones basadas en una farmacoterapia racional. Es decir, que el paciente reciba el tratamiento apropiado en función a sus necesidades clínicas, en las dosis y tiempo necesarios a sus requerimientos y a un menor costo para él y la comunidad (Abidi, 2017; WHO, 2002).

El presente trabajo tiene como objetivo revisar de manera amplia la evidencia disponible acerca del tratamiento psicofarmacológico de la esquizofrenia en la población infantojuvenil y realizar una síntesis de la misma que pueda aportar información aplicable a la práctica clínica.

Metodología

En función del objetivo mencionado, se realizó una búsqueda en MEDLINE a través de PUBMED usando los términos *child OR adolescents*, combinados con *schizophrenia, risperidone, paliperidone, lurasidone, aripiprazole, haloperidol, ziprasidone, asenapine, quetiapine, brexpiprazole, olanzapine*. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECA) sobre eficacia y tolerabilidad de estos fármacos en población infantojuvenil con diagnóstico de esquizofrenia hasta mayo de 2023. De las referencias obtenidas se seleccionaron 18 ECAs. De modo manual, se eligieron algunos estudios abiertos, revisiones y meta análisis que pudieran aportar información de síntesis acerca de tópicos menos estudiados.

Hallazgos del estado del arte

En las siguientes subsecciones se ha organizado la información a partir de cada uno de los fármacos antipsicóticos relevados, con algunos datos de la farmacocinética y la descripción de los hallazgos provenientes de los estudios elegidos en relación a la eficacia y tolerabilidad de los antipsicóticos en niños y adolescentes con esquizofrenia. Se escogió esta modalidad debido

a que en algunos de los trabajos los resultados no se presentan discriminados entre infantes y adolescentes sino en la población infantojuvenil como conjunto. Un resumen de los principales hallazgos de estos estudios puede encontrarse en la *Tabla 1*.

Finalmente, se relevarán brevemente algunas pautas de manejo del tratamiento psicofarmacológico.

Antipsicóticos típicos

Haloperidol

El haloperidol es un antipsicótico típico, de primera generación con acción antipsicótica debido al bloqueo de los receptores D2 siendo el bloqueo noradrenérgico, colinérgico e histaminérgico responsables de sus

Tabla 1. ECA incluidos en la revisión

Estudio (ECA)	Fármacos	Número pacientes	Duración	Población	Escalas de evaluación	Tolerabilidad	Eficacia
Pool et al. 1976	Haloperidol	25	4 semanas	13 a 18 años	Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)	Sedación Síntomas extrapiramidales	Ambas drogas superior al placebo
	Loxepine	26					
	Placebo	24					
Spencer et al. 1992	Haloperidol	6	10 semanas	5 a 12 años	CGI	Sedación	Haloperidol superior al placebo
	Placebo	6					
Sikich et al. 2004	Haloperidol	15	8 semanas	8 a 19 años	BPRS-C (children) Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children (K-SADS-P)	Sedación Síntomas extrapiramidales Aumento de peso.	Las 3 ramas cumplieron criterio de respuesta. Magnitud de efecto similar
	Olanzapina	16					
	Risperidona	20					
Findling et al. 2015	Asenapina	131	8 semanas	12 a 17 años	Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S)	Aumento de la glucosa Síntomas extrapiramidales	Respuesta similar al placebo
	Placebo	62					
Findling et al. 2013	Ziprazidona	193	6 semanas	13 a 17 años	BPRS	Somnolencia Síntomas extrapiramidales	Respuesta similar al placebo
	Placebo	90					
Haas et al. 2009	Risperidona (1,5-6 mg/día)	125	8 semanas	13 a 17 años	PANSS	Hiperprolactinemia Aumento de peso Síntomas extrapiramidales (mayor a altas dosis)	Mayor eficacia en el grupo de dosis altas
	Risperidona (0,15-0,6 mg/día)	132			CGI-S		
Haas et al. 2009	Risperidona 1-3 mg/día	51	6 semanas	18 a 17 años	PANSS	Dosis más altas. Más síntomas extrapiramidales, distonía, temblores	Ambas dosis con eficacia superior al placebo
	Risperidona 4-6 mg/día	55					
	Placebo	54					
Findling et al. 2010	Olanzapina	20	8 semanas	8 a 19 años	PANSS CGI-S	Ansiedad Aumento de peso (similar en todos los grupos)	Eficacia similar
	Risperidona	21					
	Molindona	20					

Tabla I. ECA incluidos en la revisión (Continuación tabla 1 - página 53)

Swadi et al. 2010	Quetiapina	11	6 semanas	15 a 18 años	PANSS BPRS	Aumento de peso Sedación Hiperprolactinemia con risperidona	Eficacia similar
	Risperidona	11					
Singh et al. 2011	Paliperidona 1,5 mg/día	54	6 semanas	12 a 17 años	PANSS CGI-S	Buena tolerabilidad Efectos adversos más frecuentes: somnolencia, temblor, acatisia, insomnio, cefalea	Eficacia superior al placebo en dosis ≥ 3 mg/día
	Paliperidona 3 mg/día	48					
	Paliperidona 6 mg/día	47					
	Placebo	51					
Savitz et al. 2015	Paliperidona (dosis flexible)	113	8 semanas	12 a 17 años	PANSS CGI-S	EA más frecuentes Paliperidona: acatisia, cefalea, somnolencia, temblor; aumento de peso Aripiprazol: somnolencia, empeoramiento de síntomas	Eficacia similar
	Aripiprazol (dosis flexible)	115					
Findling et al. 2017	Lurasidona 37 mg/día	108	6 semanas	13 a 17 años	Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (PQ-LES-Q) Children's Global Assessment Scale (CGAS).	Nausea, somnolencia, acatisia, vómitos, sedación	Mejoría significativa en la calidad de vida y funcionamiento
	Lurasidona 74 mg/día	106					
	Placebo	112					
Kryzhanovskaya et al. 2009	Olanzapina	72	6 semanas	13 a 17 años	PANSS CGI-S	Aumento de peso, enzimas hepáticas, triglicéridos, ácido úrico, prolactina	Eficacia superior al placebo
	Placebo	35					
Findling et al. 2012	Quetiapina 400 mg/día	73	6 semanas	13 a 17 años	PANSS CGI-S	Somnolencia, cefalea, mareo	Ambas dosis con eficacia superior al placebo
	Quetiapina 800 mg/día	74					
	Placebo	73					
Pasberg et al. 2014	Quetiapina	56	12 semanas	13 a 17 años	PANSS CGI-S Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)	Aripiprazol: acatisia, sedación	Eficacia similar
	Aripiprazol	56					
Findling et al. 2008	Aripiprazol 10 mg/día	85	6 semanas	13 a 17 años	PANSS CGI	Somnolencia Temblor Sintomas extrapiramidales	Ambas dosis con eficacia superior al placebo
	Aripiprazol 30 mg/día	85					
	Placebo	85					

Tabla 1. ECA incluidos en la revisión (Continuación tabla 1 - página 54)

Kurma et al. 1996	Clozapina	10	6 semanas	6 a 18 años	BPRS Subjective Treatment Emergent Symptoms Scale	Haloperidol: 1 paciente síndrome neuroléptico maligno Clozapina: 5 pacientes con neutropenia, 2 pacientes con crisis epilépticas	Clozapina eficacia superior al haloperidol
	Haloperidol	11					
Shaw et al. 2006	Clozapina	12	8 semanas	7 a 16 años	PANSS CGI-S Schedule for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) Schedule for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)	La clozapina se asoció a más efectos adversos en general	Si bien la respuesta de la clozapina tendió a ser superior, únicamente hubo diferencia significativa para los síntomas negativos
	Olanzapina	13					

Tabla 2. Fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de la esquizofrenia en la población infantojuvenil

Fármaco	Edad	Dosis recomendada
Haloperidol	>3 años	0,05 - 0,15 mg/K/día
Paliperidona	>15 años	<51K 3-6 mg/día >51K 3-12 mg/día
Risperidona	>13 años	0,6 - 6 mg/día
Aripiprazol	>13 años	2 - 30 mg/día
Olanzapina	>13 años	10 - 20 mg/día
Quetiapina	>13 años	400 - 800 mg/día
Brexpiprazol	>13 años	1 - 4 mg/día
Lurasidona	>13 años	40 - 80 mg/día

efectos adversos. Posee una biodisponibilidad del 70 % tras su administración oral. Su vida media es de aproximadamente 24 horas y se metaboliza por el citocromo p450 CYP 3A4 y 2D6 (Rahman, 2021).

El haloperidol demostró eficacia superior al placebo para el tratamiento de los síntomas positivos en dos ensayos clínicos aleatorizados controlados doble ciego. Uno de ellos incluyó un reducido grupo de pacientes (n=16) adolescentes (13 a 18 años) con seguimiento a 6 semanas utilizándose dosis promedio de 1,8 mg/día; el otro estudio tuvo un seguimiento de 4 semanas en 75 niños (5 a 12 años) en los que se utilizó una dosis promedio de 9,8 mg/día. En este último se reportó una prevalencia del 70 % de efectos adversos extrapiramidales (Pool, 1976; Spencer, 1992).

Por otro lado, en un ECA doble ciego de tres ramas realizado en 50 niños y adolescentes (9 a 19 años) con seguimiento de 8 semanas, el haloperidol presentó una eficacia en la reducción de síntomas psicóticos si-

milar a la risperidona y a la olanzapina, semejante a lo observado en la población adulta. (Lieberman, 2003; Sikich; 2004).

El haloperidol se encuentra aprobado por la FDA para su uso en estados psicóticos a partir de los 3 años en un rango de dosis de 0,05 a 0,15 mg/K/día (Starling, 2018). Sin embargo, la mayor incidencia de disquinesia tardía del haloperidol en comparación a los antipsicóticos atípicos (5 % vs. 2,5 % por año) así como la alta prevalencia de efectos adversos limitan su uso como fármaco de primera elección (Kumra, 2008).

Antipsicóticos atípicos

La introducción de los antipsicóticos atípicos en la década del '90 fue fundamental para la farmacoterapia moderna ya que cambió significativamente el tratamiento de la esquizofrenia al ofrecer un amplio control sintomático con un mejor perfil de efectos adversos (Fleischhacker, 1997). El desarrollo de ensayos clínicos permitió ofrecer el suficiente nivel de eviden-

cia para el tratamiento de la esquizofrenia en la adolescencia, no así en la niñez.

Risperidona

La risperidona posee un potente efecto bloqueante de los receptores 5HT_{2A} y D₁, D₂, α ₁, α ₂ y H₁. Su biodisponibilidad es aproximadamente del 70 % luego de su administración oral la cual no se modifica por la presencia de alimentos. Es metabolizada por el citocromo p450, CYP 2D6 a su metabolito activo y con efecto similar, la 9-hidroxisperidona también conocida y comercializado como paliperidona. La vida media es de 3 horas para la risperidona y 20 horas para la 9-hidroxisperidona (Puangpetch, 2016).

Dos ECAs doble ciego demostraron la eficacia de la risperidona en adolescentes con esquizofrenia. En el primero, se evaluó la risperidona a bajas dosis (0,15-0,6 mg/día) y a dosis altas (1,5 a 6 mg/día) en 257 sujetos con sintomatología aguda. Dentro de los pacientes que completaron el estudio, las dosis más altas se asociaron a una reducción estadísticamente superior en la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) comparado con el grupo que recibió dosis inferiores. La tasa de respuesta fue del 72,6 % y 49,6 % respectivamente. Los efectos adversos se reportaron con más frecuencia en el grupo con dosis mayor. El 20 % de los pacientes experimentó valores de prolactina por encima de 100 ug/ml, siendo más frecuente a dosis altas. La ganancia de peso fue de 1,7 a 3,3 kilos en el grupo de dosis baja y de 3,3 a 3,5 kilos en el grupo con mayor dosis (Haas, 2009a).

El segundo estudio aleatorizado con seguimiento a 6 semanas incluyó 169 adolescentes con esquizofrenia y comparó dos rangos de dosis de risperidona (1-3 mg/día y 3-6 mg/día) con placebo. Ambas dosis de risperidona demostraron una eficacia superior al placebo. Las dosis más altas se asociaron con mayor frecuencia de efectos adversos extrapiramidales, mareos e hipertonía. El 5 % de los pacientes incluidos en el grupo de dosis baja y el 16 % del grupo de dosis alta experimentó una ganancia de peso mayor al 7 %, mientras que solo fue de un 2 % en el grupo placebo (Haas, 2009b).

En el estudio TEOSS (Treatment of Early Onset Schizophrenia Spectrum Disorder) realizado por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos con seguimiento a 8 semanas que incluyó niños y adolescentes (8 a 18 años), la risperidona demostró eficacia similar a la olanzapina y al antipsicótico típico molindona (Findling, 2010).

La risperidona también demostró una eficacia similar a la olanzapina y al haloperidol en un ECA doble ciego con seguimiento a 8 semanas que incluyó pacientes de 9 a 18 años. Estos autores sugieren que los niños y adolescentes presentarían mayor inciden-

cia de efectos adversos extrapiramidales y de aumento de peso que los adultos (Sikich, 2004). En otro ECA doble ciego realizado en 22 pacientes menores de 19 años con primer episodio psicótico en el cual se comparó risperidona con quetiapina, se reportó eficacia y seguridad similar entre ambas drogas, a excepción de la hiperprolactinemia que fue superior en el grupo expuesto a risperidona (Swadi, 2010).

En un reciente metanálisis en donde se analizó el efecto de los antipsicóticos atípicos en los niveles plasmáticos de prolactina en niños y adolescentes, la risperidona fue el fármaco que provocó mayor incremento en comparación con placebo, seguida de la paliperidona y la olanzapina. A su vez, el aumento fue mayor al reportado en la población adulta (Meyer Krøigaard, 2022).

La risperidona en un rango de dosis de 0,5 a 6 mg/día se encuentra aprobada por la FDA para el tratamiento de la esquizofrenia a partir de los 13 años (Hua, 2021).

Paliperidona

Como se ha mencionado, la paliperidona es el metabolito activo de la risperidona y posee alta potencia con un efecto antagonista sobre los receptores 5 Ht_{2A} y D₂. Su presentación de liberación osmótica permite una toma diaria y facilita una mejor adherencia al tratamiento. Los estudios realizados en adolescentes demostraron una farmacocinética similar a los adultos siendo su absorción mayor con la presencia de alimentos. El perfil de efectos adversos es similar al de la risperidona (Naguy, 2019).

En un ECA doble ciego realizado en 201 pacientes de 12 a 17 años con esquizofrenia, con 6 semanas de seguimiento la paliperidona (3 - 6 mg/día) demostró tener una eficacia estadísticamente superior al placebo (Singh, 2011). Por otro lado, en un ECA doble ciego realizado en adolescentes con seguimiento de 8 semanas, la paliperidona ER presentó eficacia similar al aripiprazol (Savitz, 2015).

La paliperidona se encuentra aprobada por la FDA para el tratamiento de la esquizofrenia en mayores de 15 años en un rango de dosis de 3-6 mg/día en pacientes con peso < 51 kilos y 3-12 mg/día en pacientes con un peso > 51 kilos (Savitz, 2015).

Lurasidona

La lurasidona tiene un efecto antagonista con alta afinidad por los receptores 5 Ht_{2A} y D₂. También posee una actividad agonista con afinidad moderada por los receptores 5Ht_{1A} y mínima por los receptores H₁ y M₁. Por otro lado, se ha demostrado una carencia de

afinidad por los receptores D4 lo que estaría relacionado con su efecto procognitivo (Murai, 2014). Luego de su absorción oral, es metabolizada por el citocromo p450 CYP 3A4 a dos metabolitos activos principales. La presencia de alimentos (≥ 350 cal) aumenta su biodisponibilidad de 2 a 3 veces (Findling, 2015).

En un estudio abierto en donde se evaluó la farmacocinética de la lurasidona en un rango de dosis de 20 a 160 mg/día en 105 niños de 6 a 17 años con distintos trastornos, se observó una relación lineal entre los metabolitos activos y las dosis administradas entre 20 y 80 mg/día. Este estudio demostró que la farmacocinética de la lurasidona es similar a la encontrada en adultos (Findling, 2015).

En un ECA doble ciego que incluyó 327 adolescentes con esquizofrenia, la lurasidona demostró una eficacia superior al placebo en dosis de 40 y 80 mg/día. En análisis posteriores, se determinó que el 64 % (lurasidona 40 mg/día) y 65 % (lurasidona 80 mg/día) de los pacientes fueron respondedores considerando un 20 % en reducción del puntaje total de la PANSS en comparación con el 42 % del grupo placebo. Por otro lado, no se evidenció diferencia significativa en las tasas de remisión entre las distintas ramas del estudio (Channing, 2018).

La lurasidona suele ser bien tolerada. Dentro de los efectos adversos más frecuentes se encuentra la somnolencia, sedación, náuseas, vómitos y acatisia (Findling, 2015). Por otro lado, se ha reportado un efecto moderado en los niveles séricos de prolactina y pocos cambios en la ganancia de peso, parámetros metabólicos y cardiovasculares (Channing, 2018; Solmi 2017). Si bien la lurasidona posee una eficacia similar a otros antipsicóticos para el tratamiento de la esquizofrenia de inicio precoz, tiene una mejor tolerabilidad (Arango, 2019). Un metanálisis que comparó la seguridad de 15 antipsicóticos evaluados en la población pediátrica, concluyó que la lurasidona posee el mejor perfil riesgo/beneficio (Solmi, 2020).

La lurasidona fue aprobada por la FDA para el tratamiento de la esquizofrenia a partir de los 13 años en un rango de dosis entre 40 a 80 mg/día (Mc Clellan, 2018).

Olanzapina

La olanzapina tiene una alta afinidad por los receptores 5 HT2A, 5 HT2c, 5 HT6, D1-4, H1 y $\alpha 1$. También, posee un efecto antagonista moderado sobre los receptores 5HT3 y M1-5. La administración concomitante con alimentos no modifica su biodisponibilidad. Es metabolizada por el citocromo p450 CYP 1A2 y

2D6. Según un estudio en donde se evaluó la farmacocinética de la olanzapina en un rango de dosis de 2,5 a 20 mg/día en ocho niños con esquizofrenia, la vida media fue de 37,2 +/- 5,1 horas por lo que los autores recomiendan una toma diaria (Grothe, 2000).

En un ECA doble ciego comparado con seguimiento a 6 semanas en 107 adolescentes con esquizofrenia la olanzapina en dosis flexibles de 2,5 a 20 mg/día demostró eficacia superior al placebo. Sin embargo, el 48 % de los pacientes con olanzapina y el 14,7 % del grupo placebo experimentaron un aumento de peso mayor al 7 %. La hiperprolactinemia, las alteraciones metabólicas y la somnolencia fueron significativamente superior en el grupo con olanzapina (Kryzhanovskaya, 2009).

En un ensayo clínico no aleatorizado con seguimiento de 10,8 semanas, en donde se evaluaron los efectos cardio-metabólicos de los antipsicóticos de segunda generación en sujetos de 4-19 años sin exposición previa a antipsicóticos, el grupo con olanzapina presentó el mayor incremento de peso con un valor de 8,5 kilos (95 % IC 7,4-9,7), seguido de quetiapina, risperidona y aripiprazol con 6,1 kilos (95 % IC 4,9-5,3), 5,3 kilos (95 % IC 4,8-5,9) y 4,4 kilos (95 % IC 3,7- 5,2), respectivamente. Comparado con un mínimo aumento de 0,2 kilos (95 % IC +1,0-1,4) en el grupo control. Salvo los pacientes con aripiprazol, todos los grupos presentaron aumento significativo de en el colesterol y triglicéridos (Corell, 2009).

La olanzapina se encuentra aprobada para la esquizofrenia infantil a partir de los 13 años en un rango de dosis de 2,5 a 20 mg/día. Sin embargo, debido a su baja tolerabilidad con relación con la ganancia de peso y alteraciones metabólicas suele recomendarse como segunda línea de tratamiento (Mc Clellan, 2018).

Quetiapina

La quetiapina es un antipsicótico atípico que posee un efecto agonista sobre los receptores D2 y 5HT2A, siendo mayor en este último. También, posee una afinidad entre baja y moderada por los receptores D1, D2, 5HT1A y 5HT2A, y moderada a alta sobre receptores $\alpha 1$ y $\alpha 2$. Su efecto bloqueante de alta afinidad sobre los receptores H1 es el responsable de la sedación, el aumento del apetito y los efectos metabólicos habitualmente observados (Janicak & Rado, 2012). Se metaboliza por el citocromo p450, CYP 3A4 siendo su principal metabolito, la norquetiapina el cual tiene capacidad de inhibir la recaptación de noradrenalina y posee un efecto de agonismo parcial sobre los receptores 5HT1A mecanismos que podrían explicar en parte el efecto antidepresivo de la molécula (Jensen, 2008).

En el año 2000 se realizó el primer ensayo clínico de quetiapina en adolescentes el cual fue abierto e incluyó 10 pacientes con trastornos psicóticos, reportándose una eficacia positiva (Mc Conville, 2000). Posteriormente, en un ECA doble ciego de 6 semanas de seguimiento en donde se incluyeron 220 adolescentes (13 a 17 años) con esquizofrenia, la quetiapina en dosis fijas de 400 u 800 mg/día mostró una respuesta superior, estadísticamente significativa en comparación con el grupo placebo. Si bien la quetiapina fue bien tolerada, los efectos adversos más frecuentemente reportados fueron somnolencia, cefalea y mareos con una intensidad de leve a moderada. Coincidentemente con reportes anteriores, los pacientes en tratamiento con quetiapina presentaron mayor ganancia de peso que el grupo control, con un promedio de aumento al final del estudio de 2,2 Kg para los pacientes tratados con 400 mg/día, 1,8 Kg para el grupo de 800 mg/día y -0,4 Kg para la rama con placebo (Findling, 2012).

En un estudio abierto con seguimiento a seis semanas realizado en 22 pacientes menores de 19 años con primer episodio psicótico, la eficacia de la quetiapina (hasta 800 mg/día) fue similar a la risperidona (hasta 6 mg/día) (Swadi, 2010). Por otro lado, en un estudio abierto realizado en 15 adolescentes con seguimiento a seis meses en donde se comparó la quetiapina con la olanzapina, ambos fármacos presentaron eficacia similar. Sin embargo, el grupo expuesto a quetiapina aumentó 5,5 kilos mientras que el grupo con olanzapina 15,5 kilos. Estos autores concluyeron que la quetiapina posee un mejor perfil de tolerabilidad que la olanzapina en cuanto a ganancia de peso (Arango, 2009).

La quetiapina se encuentra aprobada por la FDA en un rango de dosis de 400 a 800 mg/día tanto en sus formas de liberación inmediata y prolongada como monoterapia en la esquizofrenia en pacientes de 13 a 17 años (Mc Clellan, 2018).

Aripiprazol

El aripiprazol fue el primer antipsicótico desarrollado con propiedad agonista parcial con alta afinidad sobre el receptor D2. Ello implica que actúe como antagonista en estado de hiperdopaminergia y que posea propiedad agonista en condiciones de hipodopaminergia. También posee un efecto agonista sobre el receptor D3, 5HT1A y antagonista sobre el 5HT2A (Shim, 2007). Debido a su mecanismo de acción es considerado un antipsicótico atípico de tercera generación junto la cariprazina (no aprobada en niños) y el brexpiprazol, siendo el que posee mayor actividad intrínseca D2 (Mohr, 2022).

El aripiprazol tiene una farmacocinética lineal, con una biodisponibilidad del 87 % tras su administración vía oral la cual no se ve afectada por la presencia de alimentos. Es metabolizado por el citocromo p450, CYP 2D6 y 3A4. Posee una vida media de 75 horas mientras que la de su metabolito activo, el dehidroaripiprazol, que representa el 40 % del fármaco circulante, es de 95 horas (Casey, 2017).

En un ECA doble ciego de tres ramas (aripiprazol 10 mg/día, 30mg/día y placebo) en donde se incluyeron 302 adolescentes con esquizofrenia, el aripiprazol demostró eficacia superior al placebo similar en ambas dosis y buena tolerabilidad. Los efectos adversos más frecuentes fueron temblor, somnolencia y efectos extrapiramidales como la acatisia. Los pacientes de este ensayo clínico presentaron reducción en el nivel plasmático de prolactina y no presentaron incrementos significativos en el peso (Findling, 2008). Años después, un análisis post hoc de este ensayo demostró que los adolescentes con esquizofrenia en estadio precoz presentaron la mayor mejoría sintomática al inicio del tratamiento con aripiprazol, siendo la tercera semana la de mayor poder predictivo de respuesta (Correll, 2013).

En un ECA multicéntrico, doble ciego realizado en pacientes de 12 a 17 años que comparó la eficacia y tolerabilidad del aripiprazol con la quetiapina ER, ambos fármacos demostraron eficacia similar. Sin embargo, los pacientes con quetiapina ER presentaron mayor alteración metabólica mientras que el grupo con aripiprazol presentó mayor acatisia e, inesperadamente, mayor sedación (Pagsberg, 2017).

El aripiprazol en un rango terapéutico de 10 a 30 mg/día se encuentra aprobado para el tratamiento de la esquizofrenia a partir de los 13 años. Dado que posee un buen perfil cardio metabólico y no provoca hiperprolactinemia se recomienda como fármaco de primera línea (Kirino, 2012).

El aripiprazol se encuentra aprobada por la FDA en un rango de dosis de 2 a 30 mg/día para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes de 13 a 17 años (Mc Clellan, 2018).

Brexpiprazol

Como se ha mencionado anteriormente, el brexpiprazol es considerado un antipsicótico de tercera generación. Dado que tiene una baja actividad intrínseca sobre los receptores D2 y D3 posee menos riesgo de acatisia, insomnio, náuseas y dispepsia que el resto de los fármacos de su grupo. El brexpiprazol tiene bajo riesgo de efectos adversos metabólicos y cardiovasculares (Mohr, 2022).

La farmacocinética es similar tanto en niños como en adultos. Su absorción vía oral no se ve afectada por la presencia de alimentos. Su vida media estimada en 91 horas permite una administración diaria. Es metabolizado por el citocromo p450 CYP 2D6 y 1A2 a un metabolito inactivo (Ishigooka, 2018).

En el año 2022 la FDA aprobó el brexpiprazol (1-4 mg/día) para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes de 13 a 17 años. La solicitud se basó en un análisis de extrapolación que utilizó datos de 3 grupos de investigaciones previas: estudios en pacientes adultos, resultados farmacocinéticos de ensayos en adultos y adolescentes, y datos de 6 meses de seguimiento del ensayo abierto a largo plazo realizado en adolescentes con esquizofrenia el cual se encuentra actualmente en curso y se estima que finalizará en el año 2024. Los efectos adversos reportados en la población pediátrica fueron similares a los experimentados por los adultos. En el estudio abierto infantojuvenil se reportó un aumento de peso promedio de 3,8 kilos. A su vez, el 2,7 % de los pacientes presentó hiperglucemia, el 7 % aumento de los niveles séricos de colesterol, el 12,9 % descenso del colesterol HDL y el 8,5 % aumento de triglicéridos. Si bien el brexpiprazol posee riesgo de acatisia (> 5 %), su incidencia es menor que con el aripiprazol. Aunque no hubo ningún suicidio reportado en los estudios infantojuveniles, posee la alerta de la FDA para riesgo suicida. (Mohr, 2022; Rexulti®).

Clozapina

La clozapina es el tratamiento de elección para la esquizofrenia resistente en la población adulta. Sin embargo, en la población infantojuvenil la evidencia es escasa. En una reciente revisión sistemática y metanálisis en donde se incluyeron 3 ensayos clínicos con un reducido número de pacientes la clozapina demostró una magnitud de efecto moderado a alto en la reducción de síntomas según la escala Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) en comparación al haloperidol y una eficacia superior a la olanzapina (Adnan, 2022). Coincidentemente otro metanálisis reportó una magnitud de efecto alta (>0,8) comparada con placebo aunque los resultados deben interpretarse con cautela dado que las comparaciones son indirectas (Krause, 2018). Por otro lado, distintos estudios abiertos reportan una respuesta aproximadamente del 50 % de los pacientes. En un estudio de seguimiento a 2-6 años, los pacientes presentaron mejoría clínica sustancial, incluso en el 50 % de los jóvenes que habían tenido una respuesta inadecuada las primeras 6 semanas lo que daría cuenta de una respuesta tardía y eficacia en la terapia de mantenimiento

(Sporn, 2007). A su vez, estudios observacionales mencionan una reducción del número y duración de las hospitalizaciones en pacientes pediátricos tratados con clozapina (Adnan, 2022).

Dentro de los efectos adversos más frecuentes se encuentran la constipación, sialorrea, enuresis y sedación. Otros menos comunes son la ganancia de peso y las alteraciones metabólicas. Si bien la agranulocitosis es rara, se ha reportado que los niños poseen más riesgo de desarrollarla que los adultos (6 % vs. 1-2 %). Asimismo, la población infantil es más susceptible al desarrollo de acatisia que los adultos (15 % vs. 3 %) (Kasoff, 2016).

A pesar de la escasa evidencia y su falta de aprobación por la FDA para su uso en niños y adolescentes, la clozapina se encuentra incluida en las distintas guías de recomendación como tratamiento de segunda o tercera línea y en casos de esquizofrenia resistente en la población infantojuvenil (Lopez Morinigo 2022). La guía canadiense recomienda el uso de clozapina cuando se evidencia una falta de eficacia luego de haber utilizado dos tratamientos con antipsicótico en dosis adecuada por el plazo de 6 a 8 semanas y habiéndose descartado otras causas como falta de adherencia, enfermedad médica, comorbilidades e interacciones farmacológicas a causa de la polifarmacia. En caso de decidirse su indicación es requisito el seguimiento de los parámetros de laboratorio asociados a la neutropenia y a la agranulocitosis (Abidi, 2017).

Asenapina y ziprasidona

La asenapina en dosis de 2,5 y 5 mg/día falló en demostrar eficacia superior al placebo en un ECA doble ciego con seguimiento a 8 semanas que incluyó 131 adolescentes (Findling, 2015). Asimismo, la ziprasidona ensayada en un ECA doble ciego en 283 adolescentes en un rango de dosis de dosis de 40 a 160 mg/día no demostró eficacia estadísticamente superior al grupo control (Findling, 2013).

Manejo del tratamiento psicofarmacológico

Los niños con esquizofrenia suelen responder a dosis inferiores a las requeridas en la población adulta por lo que se recomienda iniciar con una dosis baja e ir aumentando gradualmente con la finalidad de identificar la dosis mínima efectiva y de mejorar la tolerabilidad ya que, como se ha reportado, los niños son más susceptibles a los efectos adversos de los antipsicóticos que los adultos (Abidi, 2017).

Si bien los antipsicóticos poseen distintos perfiles de tolerabilidad comparten efectos adversos. Dada la

alta asociación del uso de antipsicóticos con la aparición de síndrome metabólico y/o ganancia de peso, se recomienda el monitoreo del índice de masa corporal, de la aparición de la resistencia a la insulina, de dislipemia y de hipertensión; factores que aumentan el riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. También se sugiere realizar dosaje plasmático de prolactina y electrocardiogramas periódicos con medición del intervalo Qtc, es decir, el intervalo Qt corregido según la frecuencia cardíaca (Hua, 2021).

Algunos pacientes no responden al tratamiento inicial por lo que requieren una modificación del fármaco. Es necesario tener presente que un ensayo terapéutico generalmente se define como la exposición de 4 a 6 semanas de dosis máxima tolerada y recomendada. Si no se evidencia respuesta debería considerarse rotar a otro antipsicótico evitando los cambios bruscos con la finalidad de evitar la aparición de efectos adversos.

El tratamiento de largo plazo está indicado para aquellos pacientes que presentan persistencia sintomática. Si bien no hay una indicación precisa sobre el tiempo que debe sostenerse el antipsicótico, existe cierta evidencia de que no todos los pacientes requieren un tratamiento farmacológico de por vida. Incluso, algunos mejoran su funcionamiento al disminuir la dosis o incluso retirar el fármaco. Sin embargo, la decisión de retirar o no el tratamiento farmacológico dependerá de la gravedad de los síntomas, el funcionamiento global del paciente, sus preferencias y las de su familia y el análisis del riesgo de recaída. Para aquellos pacientes con un primer episodio psicótico que logran la remisión completa se recomienda la terapia de mantenimiento por 1 a 2 años luego de la cesación sintomática (Mc Clellan, 2018).

Si se decide disminuir o suspender la medicación se deben evitar los síntomas de discontinuación que pueden deberse a las adaptaciones neuronales asociadas al tratamiento antipsicótico a largo plazo (suprasensibilidad dopaminérgica) y que pueden persistir meses e incluso años. Este riesgo puede disminuirse si se realiza un retiro gradual del fármaco de forma tal que genere reducciones modestas en el bloqueo dopaminérgico. Estudios de imágenes han demostrado una relación hiperbólica entre la dosis administrada del antipsicótico y la ocupación de receptores D2. Por lo tanto, si se realiza una reducción de dosis lineal los cambios en el bloque dopaminérgico a dosis bajas serán más bruscos que a dosis mayores. Por este motivo, algunos autores recomiendan un plan de retiro hiperbólico con disminución de la dosis del 10 % cada 3 a 6 meses y descensos

aún menores en las dosis finales próximas a la suspensión del antipsicótico (Horowitz, 2021).

Es de destacar que gran parte de los adolescentes requerirán farmacoterapia por muchos años e incluso de por vida. Se ha reportado que la falta de adherencia es particularmente frecuente en estos pacientes. El incumplimiento del tratamiento antipsicótico se asocia a mayor riesgo de recaídas y remisión incompleta. Si bien no existe ninguna formulación de depósito aprobada por las agencias reguladoras en pediatría, en el año 2013 la Asociación Americana de Psiquiatría del Niño y del Adolescente recomendó el uso *off label* de este grupo de fármacos en pacientes no adherentes al tratamiento a partir de los 15 años con la finalidad de prevenir la transición a fases avanzadas del trastorno. Sin embargo, la evidencia en cuanto a su eficacia y seguridad es escasa (Benarous, 2022).

Conclusión

La esquizofrenia de inicio en la infancia y adolescencia es una patología grave, y el tratamiento psicofarmacológico es considerado de primera línea.

A partir de los ensayos clínicos seleccionados y comentados, todos los antipsicóticos aprobados por la FDA para el tratamiento de la esquizofrenia de inicio precoz (Tabla 2) han demostrado una eficacia comparable entre sí y superior al placebo. Entonces, en función de lo mencionado, es posible que las diferencias en la tolerabilidad sean los aspectos para considerar al momento de realizar la indicación de tratamiento farmacológico.

Si bien los antipsicóticos difieren en su perfil de tolerabilidad comparten efectos adversos por lo que se recomienda el monitoreo del peso y los parámetros cario-metabólicos así como los síntomas de discontinuación.

Asimismo, debe recordarse que se encuentran aprobados para el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes el haloperidol, la paliperidona, la risperidona, el aripiprazol, la olanzapina, la quetiapina, la lurasidona y el brexpiprazol. Contrariamente, sólo el haloperidol ha sido aprobado para el tratamiento de la esquizofrenia en la niñez. Esto condiciona a que muchas de las prescripciones en menores de 13 años sean *off label*. Esta práctica pone en evidencia la brecha entre los requerimientos clínicos y la falta de investigación en psicofarmacología infantojuvenil.

Agradecimiento: a la Dra. Laura Lorenzo por los valiosos aportes que me han permitido enriquecer este artículo.

Conflictos de interés: la autora declara no tener conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

- Abidi, S., Mian, I., Garcia-Ortega, I., Lecomte, T., Raedler, T., Jackson, K., ... & Addington, D. (2017). Canadian guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia spectrum and other psychotic disorders in children and youth. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 62(9), 635-647. <https://doi.org/10.1177/0706743717720197>
- Adnan, M., Motiwala, F., Trivedi, C., Sultana, T., Mansuri, Z., & Jain, S. (2022). Clozapine for Management of Childhood and Adolescent-Onset Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 32(1), 2-11. <https://doi.org/10.1089/cap.2021.0092>
- American Psychiatric Association. (2014). DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.
- Arango, C., Ng-Mak, D., Finn, E., Byrne, A., & Loebel, A. (2020). Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for adolescent schizophrenia: a systematic literature review and network meta-analysis. *European child & adolescent psychiatry*, 29(9), 1195-1205. <https://doi.org/10.1007/s00787-019-01425-2>
- Arango, C., Robles, O., Parellada, M., Fraguas, D., Ruiz-Sancho, A., Medina, O., ... & Moreno, D. (2009). Olanzapine compared to quetiapine in adolescents with a first psychotic episode. *European child & adolescent psychiatry*, 18(7), 418-428. <https://doi.org/10.1007/s00787-009-0749-5>
- Benarous, X., Cottin, G., Lahaye, H., de La Rivière, S. G., Guilé, J. M., Speranza, M., ... & Cohen, D. (2022). Efficacy, Tolerability, and Acceptance of Long-Lasting Antipsychotics in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 32(6), 312-327. <https://doi.org/10.1089/cap.2021.0124>
- Casey, A. B., & Canal, C. E. (2017). Classics in chemical neuroscience: aripiprazole. *ACS chemical neuroscience*, 8(6), 1135-1146. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.7b00087>
- Channing, J., Mitchell, M., & Cortese, S. (2018). Lurasidone in children and adolescents: systematic review and case report. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 28(7), 428-436. <https://doi.org/10.1089/cap.2018.0046>
- Correll, C. U., Manu, P., Olshansky, V., Napolitano, B., Kane, J. M., & Malhotra, A. K. (2009). Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *Jama*, 302(16), 1765-1773. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1549>
- Correll, C. U., Zhao, J., Carson, W., Marcus, R., McQuade, R., Forbes, R. A., & Mankoski, R. (2013). Early antipsychotic response to aripiprazole in adolescents with schizophrenia: predictive value for clinical outcomes. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 52(7), 689-698.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.04.018>
- Findling, R. L., Çavuş, I., Pappadopulos, E., Vanderburg, D. G., Schwartz, J. H., Gundapaneni, B. K., & DelBello, M. P. (2013). Ziprasidone in adolescents with schizophrenia: results from a placebo-controlled efficacy and long-term open-extension study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 23(8), 531-544. <https://doi.org/10.1089/cap.2012.0068>
- Findling, R. L., Goldman, R., Chiu, Y. Y., Silva, R., Jin, F., Pikalov, A., & Loebel, A. (2015). Pharmacokinetics and tolerability of lurasidone in children and adolescents with psychiatric disorders. *Clinical therapeutics*, 37(12), 2788-2797. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.11.001>
- Findling, R. L., Johnson, J. L., McClellan, J., Frazier, J. A., Vitiello, B., Hamer, R. M., ... & Sikich, L. (2010). Double-blind maintenance safety and effectiveness findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(6), 583-594. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.03.013>
- Findling, R. L., Landbloom, R. P., Mackle, M., Pallozzi, W., Braat, S., Hundt, C., ... & Mathews, M. (2015). Safety and efficacy from an 8 week double-blind trial and a 26 week open-label extension of asenapine in adolescents with schizophrenia. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 25(5), 384-396. <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0027>
- Findling, R. L., McKenna, K., Earley, W. R., Stankowski, J., & Pathak, S. (2012). Efficacy and safety of quetiapine in adolescents with schizophrenia investigated in a 6-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 22(5), 327-342. <https://doi.org/10.1089/cap.2011.0092>
- Findling, R. L., Robb, A., Nyilas, M., Forbes, R. A., Jin, N., Ivanova, S., ... & Carson, W. H. (2008). A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 165(11), 1432-1441. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07061035>
- Fleischhacker, W. W., & Hummer, M. (1997). Drug treatment of schizophrenia in the 1990s. *Drugs*, 53(6), 915-929. <https://doi.org/10.2165/00003495-199753060-00002>
- Fulone, I., Silva, M. T., & Lopes, L. C. (2021). Gender differences in the use of atypical antipsychotics in early-onset schizophrenia: a nationwide population-based study in Brazil. *BMC psychiatry*, 21(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03327-7>
- Grothe, D. R., Calis, K. A., Jacobsen, L., Kumra, S., DeVane, C. L., Rapoport, J. L., ... & Kurtz, D. L. (2000). Olanzapine pharmacokinetics in pediatric and adolescent inpatients with childhood-onset schizophrenia. *Journal of clinical psychopharmacology*, 20(2), 220-225. <https://doi.org/10.1097/00004714-200004000-00015>
- Haas, M., Unis, A. S., Armenteros, J., Copenhaver, M. D., Quiroz, J. A., & Kushner, S. F. (2009a). A 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of risperidone in adolescents with schizophrenia. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 19(6), 611-621. <https://doi.org/10.1089/cap.2008.0144>
- Haas, M., Eerdeken, M., Kushner, S., Singer, J., Augustyns, I., Quiroz, J., ... & Kusumakar, V. (2009b). Efficacy, safety and tolerability of two risperidone dosing regimens in adolescent schizophrenia: double-blind study. *The British Journal of Psychiatry*, 194(2), 158-164. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.046177>
- Hasnain, M., & Vieweg, W. V. R. (2014). QTc interval prolongation and torsade de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review. *CNS drugs*, 28, 887-920. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0196-9>
- Horowitz, M. A., Murray, R. M., & Taylor, D. (2021). Tapering antipsychotic treatment. *JAMA psychiatry*, 78(2), 125-126. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.2166>
- Hrdlicka, M., & Dudova, I. (2015). Atypical antipsychotics in the treatment of early-onset schizophrenia. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 11, 907-913. <https://doi.org/10.2147/NDT.S82185>
- Hua, L. L., & COMMITTEE ON ADOLESCENCE (2021). Collaborative Care in the Identification and Management of Psychosis in Adolescents and Young Adults. *Pediatrics*, 147(6), e2021051486. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-051486>
- Ishigooka, J., Iwashita, S., Higashi, K., Liew, E. L., & Tadori, Y. (2018). Pharmacokinetics and safety of brexpiprazole following multiple-dose administration to Japanese patients with schizophrenia. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 58(1), 74-80. <https://doi.org/10.1002/jcph.979>
- Janicak, P. G., & Rado, J. T. (2012). Quetiapine for the treatment of acute bipolar mania, mixed episodes and maintenance therapy. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 13(11), 1645-1652. <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.681377>
- Jensen, N. H., Rodriguiz, R. M., Caron, M. G., Wetsel, W. C., Rothman, R. B., & Roth, B. L. (2008). N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT1A agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(10), 2303-2312. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301646>
- Kasoff, L. I., Ahn, K., Gochman, P., Broadnax, D. D., & Rapoport, J. L. (2016). Strong treatment response and high maintenance rates of clozapine in childhood-onset schizophrenia. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 26(5), 428-435. <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0103>
- Kirino, E. (2012). Efficacy and safety of aripiprazole in child and adolescent patients. *European child & adolescent psychiatry*, 21(7), 361-368. <https://doi.org/10.1007/s00787-012-0270-0>

- Kroigaard, S. M., Clemmensen, L., Tarp, S., & Pagsberg, A. K. (2022). A Meta-Analysis of Antipsychotic-Induced Hypo- and Hyperprolactinemia in Children and Adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 32(7), 374-389. <https://doi.org/10.1089/cap.2021.0140>
- Kryzhanovskaya, L., Schulz, S. C., McDougle, C., Frazier, J., Dittmann, R., Robertson-Plouch, C., ... & Tohen, M. (2009). Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 48(1), 60-70. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181900404>
- Kumra, S., Oberstar, J. V., Sikich, L., Findling, R. L., McClellan, J. M., Vinogradov, S., & Charles Schulz, S. (2008). Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 34(1), 60-71. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm109>
- Kumra, S., Frazier, J. A., Jacobsen, L. K., McKenna, K., Gordon, C. T., Lenane, M. C., ... & Rapoport, J. L. (1996). Childhood-onset schizophrenia: a double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Archives of general psychiatry*, 53(12), 1090-1097. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830120020005>
- Marc Krausea, YikangZhuh, Maximilian Huhna, Johannes Schneider-Thoma, Irene Bighellia, Anna Chaimanic, Stefan Leuchta. (2018). Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A network meta-analysis. *European neuropsychopharmacology*, 28, 659-674. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.03.008>
- Libowitz, M. R., & Nurmi, E. L. (2021). The burden of antipsychotic-induced weight gain and metabolic syndrome in children. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 623681. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.623681>
- Lieberman, J. A., Tollefson, G., Tohen, M., Green, A. I., Gur, R. E., Kahn, R., ... & HGDH Study Group. (2003). Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. *American Journal of Psychiatry*, 160(8), 1396-1404. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.8.1396>
- Lopez-Morinigo, J. D., Leucht, S., & Arango, C. (2022). Pharmacological Treatment of Early-Onset Schizophrenia: A Critical Review, Evidence-Based Clinical Guidance and Unmet Needs. *Pharmacopsychiatry*, 55(5), 233-245. <https://doi.org/10.1055/a-1854-0185>
- McClellan, J. (2018). Psychosis in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 57(5), 308-312. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.01.021>
- McClellan, J., & Stock, S. (2013). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 52(9), 976-990. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.02.008>
- McConville, B. J., Arvanitis, L. A., Thyrum, P. T., Yeh, C., Wilkinson, L. A., Chaney, R. O., ... & Heubi, J. E. (2000). Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of quetiapine fumarate: an open-label trial in adolescents with psychotic disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61(4), 252-260. <https://doi.org/10.4088/jcp.v61n0403>
- Mohr, P., Masopust, J., & Kopeček, M. (2022). Dopamine receptor partial agonists: Do they differ in their clinical efficacy? *Frontiers in Psychiatry*, 12, 781946. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.781946>
- Murai, T., Nakako, T., Ikeda, K., Ikejiri, M., Ishiyama, T., & Taiji, M. (2014). Lack of dopamine D4 receptor affinity contributes to the procognitive effect of lurasidone. *Behavioural brain research*, 261, 26-30. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.11.036>
- Naguy, A., Adel, T., & Almazeedi, I. (2019). Paliperidone Use in Child Psychiatry: Evidence or Diffidence? *Pharmacology*, 104(1-2), 67-70. <https://doi.org/10.1159/000500629>
- Pagsberg, A. K., Jeppesen, P., Klauber, D. G., Jensen, K. G., Rudá, D., Sten-tebjerg-Olesen, M., ... & Fink-Jensen, A. (2017). Quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis: the multicentre, double-blind, randomised tolerability and efficacy of antipsychotics (TEA) trial. *The Lancet Psychiatry*, 4(8), 605-618. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30166-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30166-9)
- Pool, D., Bloom, W., Mielke, D. H., Roniger, J. J., Jr, & Gallant, D. M. (1976). A controlled evaluation of loxitan in seventy-five adolescent schizophrenic patients. *Current therapeutic research, clinical and experimental*, 19(1), 99-104.
- Puangetch, A., Vanwong, N., Nuntamool, N., Hongkaew, Y., Chamnanphon, M., & Sukasem, C. (2016). CYP2D6 polymorphisms and their influence on risperidone treatment. *Pharmacogenomics and personalized medicine*, 9, 131-147. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S107772>
- Rahman, S., & Marwaha, R. (2021). Haloperidol. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
- Rexulti*https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/205422s003lbl.pdf
- Savitz, A. J., Lane, R., Nuamah, I., Gopal, S., & Hough, D. (2015). Efficacy and safety of paliperidone extended release in adolescents with schizophrenia: a randomized, double-blind study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 54(2), 126-137.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.11.009>
- Shaw, P., Sporn, A., Gogtay, N., Overman, G. P., Greenstein, D., Gochman, P., ... & Rapoport, J. L. (2006). Childhood-onset schizophrenia: a double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Archives of General Psychiatry*, 63(7), 721-730. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.7.721>
- Shim, J. C., Shin, J. G. K., Kelly, D. L., Jung, D. U., Seo, Y. S., Liu, K. H., ... & Conley, R. R. (2007). Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 164(9), 1404-1410. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06071075>
- Sikich, L., Hamer, R. M., Bashford, R. A., Sheitman, B. B., & Lieberman, J. A. (2004). A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology*, 29(1), 133-145. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300327>
- Singh, J., Robb, A., Vijapurkar, U., Nuamah, I., & Hough, D. (2011). A randomized, double-blind study of paliperidone extended-release in treatment of acute schizophrenia in adolescents. *Biological psychiatry*, 70(12), 1179-1187. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.06.021>
- Solmi, M., Fornaro, M., Ostinelli, E. G., Zangani, C., Croatto, G., Monaco, F., ... & Correll, C. U. (2020). Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. *World Psychiatry*, 19(2), 214-232. <https://doi.org/10.1002/wps.20765>
- Solmi, M., Murru, A., Pacchiarotti, I., Undurraga, J., Veronese, N., Fornaro, M., ... & Carvalho, A. F. (2017). Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Therapeutics and clinical risk management*, 13, 757-777. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S117321>
- Spencer, E. K., Kafantaris, V., Padron-Gayol, M. V., Rosenberg, C. R., & Campbell, M. (1992). Haloperidol in schizophrenic children: early findings from a study in progress. *Psychopharmacology bulletin*, 28(2), 183-186.
- Sporn, A. L., Vermani, A., Greenstein, D. K., Bobb, A. J., Spencer, E. P., Clasen, L. S., ... & Gogtay, N. (2007). Clozapine treatment of childhood-onset schizophrenia: evaluation of effectiveness, adverse effects, and long-term outcome. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46(10), 1349-1356. <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e31812eed10>
- Starling, J., & Feijo, I. (2018). Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos de inicio temprano. Paj, 2.
- Swadi, H. S., Craig, B. J., Pirwani, N. Z., Black, V. C., Buchan, J. C., & Bobier, C. M. (2010). A trial of quetiapine compared with risperidone in the treatment of first onset psychosis among 15- to 18-year-old adolescents. *International Clinical Psychopharmacology*, 25(1), 1-6. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3283320511>
- World Health Organization. (2002). Promoting rational use of medicines: core components (No. WHO/EDM/2002.3). World Health Organization.