

# PRINCIPIOS GENERALES SOBRE LA PSICOFARMACOTERAPIA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES. UNA REVISIÓN

Gerardo García Maldonado\*\*\*, Víctor Manuel Joffre Velásquez\*\*

## SUMMARY

The work of Charles Bradley done in 1937, which reports the effects of Benzedrine in 30 pediatric patients that had behaviour problems, is a classic document considered by many as the beginning of child psychopharmacotherapy.

In spite of a coordinated effort made by the National Institute of Mental Health in the United States carried out by a panel, called "Conferences on Infantile Research in Psychopharmacology", for many years this practice kept being inarticulate.

Psychopharmacotherapy in adults with psychiatric diseases has had a different development. During the decade of 1950 substances such as chlorpromazine and tricyclic antidepressives started to be used in clinical practice and between 1980 and 1990 new products were developed for treating schizophrenia, depression and mania. Even if there is no such as the "ideal drug", the new psychopharmacological developments have allowed patients to have a better quality of life.

In pediatric population the difficulty to conduct controlled clinical tests has been a constant; for this reason the practice of child psychopharmacotherapy keeps facing challenges; also, in the United States several very strict norms have been dictated in order to endorse the security and efficacy of a product for infantile use. Other problems faced today in clinical practice are the excessive use of medications for minors prescribed by people without enough practice and academic information, and also the deficient therapeutic results provoked by wrong prescriptions. But the worst of all are the false promises made to relatives and patients, on the usage of products or substances that have not been tested by a rigorous scientific scrutiny, specially concerning diffused clinical problems such as the Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) or Autism. These facts, most of all, determine the rejection and fear for medications and become an adverse variable that we must face continuously.

The main objective of this work is to make a review about the general principles that are suggested for a good psychopharmacotherapy on children and teen-agers, a practice that must always be part of a planned multimode treatment that follows an adequate paidopsychiatric evaluation.

A right diagnose will always be important for the appropriate selection of the medication. The development of taxonomies such as those described in the Mental Disorders Statistics and Diagnostic Manual of the American Psychiatric Association or by the International Classification of Diseases of the World Health

Organization, have allowed the existence of an order in the elaboration of paidopsychiatric diagnosis, that even if being mainly descriptive, allow to make a more structured clinical work. The parameters for the psychiatric evaluation of children and teenagers recommended by the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) in 1997 is an example of the importance that proves the attention on minors, its objective is to give a guide without pretending to make it a golden standard. The selection of a medication must be based on two premises: a diagnose of the disorder itself, and on the other hand, the recognition of target symptoms. Considering this interrelation will allow a more acceptable evaluation on the risks and benefits of a pharmacological prescription for children and teen-agers.

Thus pediatric psychopharmacotherapy must be based on the correlation between the actions and effects of drugs and the biochemical and evolving aspects of the disorder, but it will also be necessary that the professional be aware of the changes that inevitably will take place in the dynamic of absorption, distribution and elimination of the medications according to the stage of the biological child's development.

When someone deals with very small children, it is almost impossible for the child psychiatrist to get direct information as it is for children to understand the information that the expert would pretend to give them. This constrains to consider the cognitive and verbal realities proper of each stage of the development, so the direct evaluation of the small patient must be complemented with reports of a multi-informers system. It will be fundamental to consider also that small children have little differentiated emotions and that it must not be ignored that for them concepts such as time and space are difficult to understand. Clinical exploration through recreational activities will be a primordial tool in the daily work with children. It will also be recommedable that the plan of the treatment be organized jointly with the parents of the minor in order to inform them completely about the goals and objectives of the prescription of a drug; the participation of the small patient must be included too. It must not be forgotten that the pharmacological treatment is part of a more integral attention program in which other experts must participate, such as pedagogues, clinical psychologists or language therapists, a fact that will be more common than irregular.

The therapeutic adherence is a variable that must be constantly checked. If it is carried out irregularly or the wrong dose of the recommended drug is taken, the presence of symptoms as a result of the abrupt interruption of the medication could be confused

\* Unidad de Investigación. Hospital Psiquiátrico de Tampico. Ejercito Mexicano 1403, col. Allende, 89130, Tampico, Tamaulipas, México. Teléfonos: 2170679, 2131862.

\*\* Coordinador de la Clínica de Niños y Adolescentes, Hospital Psiquiátrico de Tampico.  
Recibido: 20 de abril de 2006. Aceptado: 3 de mayo de 2006.

with the adverse collateral effects, which would make worse the clinical condition.

Pediatric patients must have a complete medical history complemented by a physical and neurological evaluation, which must be included in the registry of vital constants as well as size and weight of the minor; other registers could be more convenient if they are considered to be needed.

The support on laboratory surveys plays an important roll and at the present time the recommendation for making an electrocardiography evaluation previous to the administration of some drugs is more accepted; in this sense it is undoubtedly important to consider the recommendations proposed by the American Association of Cardiology for monitoring the cardiovascular function of children and teen-agers who receive medications after prolonged periods of time.

Polypharmacy is a common practice; due to this fact, the interaction between drug/ drug must be carefully valued. The child psychiatric evaluation must be made with the support of structured or semi-structured interviews for the clinical diagnosis and with evaluation scales for measuring the severity of the specific symptoms or global clinical conditions. The strategy for choosing a plan of pharmacological treatment for the pediatric patient must be made individually; in this sense, the development of algorithms for the administration of medications on children and teen-agers has been the result of many efforts in order to make prescriptions more rational and neat. The revision of controlled clinical tests on the efficacy and security of these agents in the pediatric population is fundamental for the election of a prescription.

The responsibility of the professional that prescribes a medication devolves on structuring a plan of formal treatment and an individualized monitoring according to the stages of the treatment (beginning, maintenance and interruption). As it is expected, the expert must reach the maximum therapeutic benefit in a child or an adolescent with the minimum of collateral effects, evaluating always the risk and the benefits. Some authors recommend the prescription of drugs on children and teen-agers only for short periods of time as the non-desirable effects in long terms are not quite well known. There are no specific times for stopping the administration of a drug. However, it is recommended that during the stages of the treatment, clinical changes in minors be watched and registered rigorously, in order to be able to reduce or stop the dose in the appropriate moment, even in cases of clinical conditions such as schizophrenia, depression or development generalized disorders. The main objective of this clinical work will be that the quality of life of the minor becomes optimum.

**Key words:** Psychopharmacotherapy, children and adolescents, general principles, child psychiatry.

## RESUMEN

El trabajo de Charles Bradley realizado en 1937 que documenta los efectos de la benzedrina en 30 pacientes pediátricos con problemas conductuales, marca el inicio de la psicofarmacoterapia infantil; desafortunadamente la persistencia de las dificultades para conducir ensayos clínicos controlados ha sido una constante, la psicofarmacoterapia en adultos ha tenido un desarrollo diferente. En la década de 1950 la clorpromazina y los antidepresivos tricíclicos empiezan a utilizarse y en las décadas de 1980 y 1990 se desarrollan nuevos productos para el tratamiento de la esquizo-

frenia, la depresión y la manía. Actualmente la actividad clínica en psiquiatría infantil enfrenta algunos retos, como la sobre-prescripción de psicofármacos en los menores de edad por personas sin la suficiente formación académica, o los deficientes resultados terapéuticos causados por prescripciones equivocadas. Pero lo más grave son las falsas promesas dirigidas a familiares y pacientes respecto a productos o sustancias que no se han sometido a un escrutinio científico riguroso, sobre todo en problemas clínicos tan difundidos como el Trastorno por Déficit de la Atención e Hiperactividad (TDAH) o el autismo. El objetivo de este trabajo es efectuar una revisión de los principios generales recomendados para una adecuada psicofarmacoterapia en niños y adolescentes. Se enfatiza en primer término lo que es básico, es decir, que un diagnóstico correcto es fundamental para la selección del medicamento apropiado. Aunque esto debería estar sobreentendido, en la realidad es frecuente que suceda lo contrario. El desarrollo de taxonomías como el Manual Diagnóstico y Estadístico de Enfermedades Mentales o la Clasificación Internacional de Enfermedades ha permitido que exista un orden en la elaboración de los diagnósticos paidopsiquiátricos. Considerando la relevancia y responsabilidad que implica la atención a menores de edad, una instancia tan prestigiosa como la Academia Americana de Psiquiatría Infantil propuso desde 1997 lo que se denominó parámetros para la evaluación psiquiátrica de niños y adolescentes, que sin duda son guías útiles para el trabajo clínico. La selección de un medicamento se recomienda que tenga su fundamento en dos premisas, por un lado el diagnóstico del trastorno en sí mismo y por el otro los síntomas blanco.

La psicofarmacoterapia pediátrica deberá basarse en la correlación de las acciones y efectos de los fármacos y los aspectos bioquímicos y evolutivos del trastorno, pero además será necesario que el clínico esté alerta respecto a los cambios que inevitablemente se producen en la dinámica de absorción, distribución y eliminación de los medicamentos según la etapa del desarrollo biológico infantil. Al tratar a niños muy pequeños, la imposibilidad de que proporcionen información directa obliga a considerar las realidades cognitivas y verbales propias de cada etapa del desarrollo infantil. Siempre será recomendable que el plan de tratamiento se organice conjuntamente con los padres del menor para que éstos estén informados de los objetivos de la prescripción; una tarea prioritaria será asegurar una alianza terapéutica. Durante el tratamiento el monitoreo clínico debe ser constante con instrumentos clínicos; siempre será recomendable contar con una historia médica completa, y con una evaluación física y neurológica.

El apoyo de los estudios de laboratorio juega un rol importante, la recomendación para efectuar una evaluación electrocardiográfica previa a la administración de algunos psicofármacos cada vez cuenta con más adeptos. La polifarmacia es una práctica muy común, se recomienda que se tome en cuenta la interacción droga/droga incluso con medicamentos de uso frecuente en estas edades por otras condiciones mórbidas no paidopsiquiátricas.

La estrategia para seleccionar un plan de tratamiento farmacológico para el paciente pediátrico deberá realizarse en forma individualizada. El objetivo del psiquiatra infantil deberá ser el de alcanzar el máximo beneficio terapéutico con el mínimo de efectos colaterales, evaluando siempre el riesgo-beneficio. No hay tiempos específicos normados para retirar la administración de un psicofármaco, pero ésto deberá hacerse paulatinamente.

**Palabras clave:** Psicofarmacoterapia, niños y adolescentes, principios generales, psiquiatría infantil.

## INTRODUCCIÓN

El trabajo de Charles Bradley realizado en 1937 que documenta los efectos de la benzedrina en 30 pacientes pediátricos con problemas conductuales, se considera un documento clásico que para muchos marca el inicio de la psicofarmacoterapia en este grupo etáreo (9). Durante varios años esta actividad fue desarticulada y con poca difusión de resultados terapéuticos. Es hasta 1958 cuando mediante un esfuerzo coordinado por el Instituto Nacional de Salud Mental en Estados Unidos, se llevó a cabo un panel denominado “Conferencias sobre la Investigación Infantil en Psicofarmacología”. Los trabajos presentados en esa reunión y algunos otros anteriormente citados fueron publicados íntegramente en un manual considerado como el primero en su género (38). Es de notarse que en esa publicación aparecía una lista de 159 trabajos de investigación.

La psicofarmacoterapia en adultos con enfermedad psiquiátrica ha tenido un desarrollo diferente. En la década de 1950 sustancias como la clorpromazina y los antidepresivos tricíclicos empiezan a utilizarse en la práctica clínica y a ser objeto de múltiples ensayos en trabajos de investigación, que llegan a consolidarse con los años como estándares de oro en sus diferentes grupos farmacológicos. Estos hallazgos sin lugar a dudas marcaron un avance sin precedentes en la historia de la psiquiatría, pero es hasta las décadas de 1980 y 1990 cuando se desarrollan nuevos productos para el tratamiento de la esquizofrenia, la depresión y la manía (32). Aun cuando no existe en la actualidad el “fármaco ideal”, los nuevos fármacos desarrollados han permitido que los pacientes tengan una mejor calidad de vida.

Las dificultades para conducir ensayos clínicos controlados en la población pediátrica han sido una constante, por lo que la práctica de la psicofarmacoterapia en psiquiatría infantil continúa enfrentando retos. Aun cuando hay ensayos que han determinado los beneficios de algunos medicamentos para diversas condiciones clínicas, que incluso son avalados en Estados Unidos por el centro encargado del control y administración de fármacos (FDA por sus siglas en inglés), diferentes autores coinciden en afirmar que la práctica de una psicofarmacología basada en evidencias es aún limitada (37).

La FDA ha dictado normas muy estrictas para avalar la seguridad y eficacia de un psicofármaco para uso infantil (72), aun cuando la mayoría sean ya conocidos y autorizados en la población adulta.

En psiquiatría infantil enfrentamos también otro tipo de variables externas adversas como la sobre-prescripción de psicofármacos en los menores de edad por personas sin la adecuada formación profesional y/o sin la suficiente información farmacológica. Otras varia-

bles se relacionan con el reclamo de padres de familia por los deficientes resultados terapéuticos en sus hijos, producto de prescripciones equivocadas o inadecuadas. Pero lo más grave son las falsas promesas relativas a productos o sustancias que no se han sometido a un escrutinio científico riguroso, sobre todo en problemas clínicos tan difundidos como el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) o el Autismo. Estos factores determinan la aparición de rechazo y temor a los psicofármacos aun en padres de familia que inicialmente confiaban en esta alternativa. Como se mencionó en un trabajo anterior (19), este fenómeno se agrava con las campañas de “desinformación” dirigidas contra estos productos, que frecuentemente observamos en los medios de comunicación masivos. El problema es aún más complicado si tomamos en cuenta que para amplios sectores de la población estos medios son la única fuente de información.

El objetivo central de este trabajo es efectuar una revisión de los principios generales recomendados para aplicar una adecuada psicofarmacoterapia en niños y adolescentes, práctica que siempre deberá ser parte de un plan de tratamiento multimodal y consecutivo a una adecuada evaluación clínica paidopsiquiátrica.

Las decisiones siempre deberán estar sustentadas en la revisión de estudios científicos formales y en la aplicación del siempre fundamental juicio clínico para cada caso en particular (55).

## EL DIAGNÓSTICO PAIDOPSQUIÁTRICO Y LA PSICOFARMACOTERAPIA

Aunque el objetivo de este artículo no es discutir aspectos diagnósticos específicos, se considera útil hacer algunas consideraciones.

Se enfatiza en primer término lo que es básico, es decir, que un diagnóstico correcto es importante para la selección del medicamento apropiado. Aunque esto debería ser sobreentendido, en la realidad es frecuente que suceda lo contrario.

Bowden y Sarabia (8), Carlson y Strober (13), Horowitz (27) documentaron en sus trabajos con adolescentes maniaco-depresivos que inicialmente éstos habían recibido erróneamente diagnósticos de esquizofrenia; evidentemente los resultados con los fármacos administrados previamente eran insatisfactorios. Estos autores concluyeron que la falta de respuesta clínica esperada con un fármaco deberá sugerir la posibilidad de un diagnóstico incorrecto. Wender señaló en 1988 (71) que los niños diagnosticados con trastorno por déficit de atención e hiperactividad no desarrollaban una respuesta aceptable a los estimulantes; la evaluación subsiguiente demostró que se trataba de niños

afectados por trastorno depresivo mayor. En la actualidad sabemos que un niño con problemas de atención, conducta o aprendizaje no necesariamente padece TDAH. El desarrollo de taxonomías como se describe en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Enfermedades Mentales de la Asociación Psiquiátrica Norteamericana (DSM por sus siglas en inglés, ahora en la versión IV-TR) (3) o la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD por sus siglas en inglés) de la Organización Mundial de la Salud en su 10<sup>a</sup> edición (62), ha permitido que exista un orden en la elaboración de los diagnósticos paidopsiquiátricos, los que aun cuando son solamente descriptivos, permiten hacer un trabajo clínico más estructurado. En la medida en que la investigación molecular y genética avance, seguramente las taxonomías en el futuro podrán configurarse mediante diagnósticos etiológicos o fisiopatológicos.

Los parámetros para la evaluación psiquiátrica de niños y adolescentes recomendados por la Academia Norteamericana de Psiquiatría Infantil en 1997 (1) (AACAP por sus siglas en inglés) constituyen otro ejemplo de la relevancia que tienen los procesos de atención para los menores.

## DIAGNÓSTICO Y SÍNTOMAS BLANCO

Se recomienda que la selección de un medicamento tenga su fundamento en dos premisas: por un lado el diagnóstico del trastorno en sí mismo y por el otro el reconocimiento de los síntomas blanco. Tomar en cuenta esta interrelación permitirá una evaluación más aceptable de los riesgos y beneficios de una prescripción farmacológica en los niños y en los adolescentes.

Algunas veces la decisión no será difícil ya que el mismo fármaco puede ser útil para ambas circunstancias (por ejemplo esquizofrenia como diagnóstico y síntomas blanco delirios o alucinaciones). Pero cuando un síntoma blanco como por ejemplo la "hiperactividad", está presente en numerosos trastornos psiquiátricos infantiles, el clínico deberá estar consciente de la necesaria consideración de este enfoque, ya que algunos medicamentos pueden estar contraíndicados para determinados trastornos por su tendencia a empeorar los síntomas blanco (2).

Al mismo tiempo un mismo fármaco puede ser útil para los síntomas blanco de algún tipo de trastorno, pero también ser de primera o segunda elección para otro diagnóstico específico (58) (por ejemplo clonidina en el trastorno de Gilles de la Tourette o para la agresividad por otros problemas clínicos paidopsiquiátricos). El diagnóstico correcto y el grado de severidad de los síntomas son necesarios para determinar el riesgo-beneficio de una prescripción farmacológica.

## PSICOFARMACOTERAPIA Y MADURACIÓN-DESARROLLO

### Variables biológicas

Desde 1987 Popper (44) enfatizó la importancia del desarrollo biológico en la edad pediátrica y su relación con la psicofarmacoterapia. Para este autor las diferencias entre los menores y los adultos en cuanto a niveles sanguíneos y eficacia terapéutica de diversos psicofármacos, están en función de un más rápido metabolismo hepático y un mayor rango de filtración glomerular en la población pediátrica. Ya Campbell (12) había reportado algunas diferencias con el uso de litio en niños y adolescentes en comparación con la población adulta.

En 1987 (61) se determina que las diferencias de respuesta a los psicofármacos en la población pediátrica es debida a factores farmacodinámicos en las vías neuronales, propios de esta etapa del desarrollo. Ese mismo año Jatlow (30) postula que el rápido rango de disposición de un fármaco disminuye gradualmente hasta la adolescencia tardía, momento en el cual este proceso alcanza los niveles esperados para un adulto. En 1992 Geller (21) documenta las diferencias encontradas en púberes con el uso de nortriptilina.

Puig-Antich en 1987 (46), basándose en la idea de que las vías catecolaminérgicas maduran con la edad, pretendió explicar cómo es que el trastorno de atención con hiperactividad tiene una mayor prevalencia en la infancia, al mismo tiempo especuló sobre el impacto que esto tiene en los resultados clínicos al administrar determinados medicamentos en función de la edad.

Rivera-Camlin (52), en un informe de investigación, argumenta que pacientes entre los 8-15 años de edad requerían mayores dosis de clorpromazina para obtener concentraciones plasmáticas similares a la de los adultos.

Por su parte, Burke y Puig-Antich (10) señalaron la clara relación entre concentraciones plasmáticas de imipramina y respuesta clínica en púberes con depresión endógena, no así para adolescentes, y en 1987 (26) se documentan algunas conclusiones derivadas de estudios de neurotoxicidad con algunos psicofármacos. La psicofarmacoterapia pediátrica deberá entonces basarse en la correlación de acciones y efectos de los fármacos y los elementos bioquímicos y evolutivos del trastorno, pero además será necesario estar alerta respecto a los cambios que inevitablemente se producen en la dinámica de absorción, distribución y eliminación de los medicamentos en la infancia.

## FACTORES COGNITIVOS Y PSICOLÓGICOS

Al tratar a niños muy pequeños, la imposibilidad de que proporcionen información directa al psiquiatra

infantil, y de que por otra parte no entiendan la información que el clínico pretenda ofrecerles, obliga a considerar las realidades cognitivas y verbales propias de cada etapa del desarrollo infantil.

En niños muy pequeños cuyo lenguaje no está integrado totalmente o en aquellos menores cuya capacidad de comunicación verbal está afectada, el experto se ve obligado a incrementar la observación de la conducta basal y de los efectos conductuales de la medicación, lo que deberá complementarse con los informes provenientes de un sistema de multi-informantes (14). Será fundamental tener en cuenta que los niños pequeños tienen emociones poco diferenciadas, por lo que será crucial determinar algunas circunstancias, como por ejemplo si un menor deprimido está considerando su estado afectivo como "normal" sobre todo cuando se sospecha que no ha habido, por decirlo así, "una basal afectiva previa normal". No se debe pasar por alto que en niños muy pequeños los conceptos de tiempo y espacio son difíciles de entender (35), por lo que la cronología de sucesos deberá explorarse con precaución. Deberemos tener en cuenta también que constructos tales como concentración o impulsividad, por citar sólo algunos ejemplos, están lejos de la comprensión cognitiva del menor (41), por lo que será conveniente emplear palabras o expresiones sencillas. Cuando un niño no entiende un concepto responde a los cuestionamientos sin ninguna reflexión, este hecho de la realidad de su proceso de maduración evidentemente conducirá a errores si no se le tiene en mente, de ahí que la exploración clínica a través de la actividad lúdica será una herramienta fundamental en el trabajo diario con los infantes (25), lo que requiere un entrenamiento formal en este campo. En algunos adolescentes estas consideraciones podrán ser aplicables si existen déficits cognitivos muy marcados o bien si hay evidencia de afectación intelectual importante.

## LA INTERACCIÓN CON LA FAMILIA DEL PACIENTE PEDIÁTRICO

El plan de tratamiento siempre deberá organizarse conjuntamente con los padres del menor. El propósito es que estén informados completamente de las metas

### CUADRO 1. Puntos que deberán tratarse con los familiares del menor antes de iniciar una prescripción farmacológica (39)

- Naturaleza de la condición que requiere tratamiento
- Naturaleza y propósito del tratamiento propuesto
- Riesgos y beneficios del tratamiento propuesto
- Alternativas de tratamiento, riesgos y consecuencias
- Pronóstico con y sin el tratamiento propuesto

y objetivos de la administración de un psicofármaco. Se deberá tomar en cuenta la participación del pequeño paciente, con las salvedades ya comentadas en función de la edad. El tratamiento farmacológico deberá ser parte de un programa de atención integral en donde la intervención de otros expertos como pedagogos, psicólogos clínicos o terapeutas del lenguaje, será más la regla que la excepción (24).

En el cuadro 1 se señalan los tópicos que Nurcombe (39) recomienda discutir con los responsables del menor. Será esencial asegurarse de que las personas que se encargarán de administrar el fármaco sean confiables y, por supuesto, la principal tarea es asegurar una sólida alianza terapéutica con los menores y con sus familiares.

Para que la psicofarmacoterapia sea efectiva es importante seguir correctamente las instrucciones señaladas. La adhesión terapéutica es una variable que tendrá que revisarse constantemente. Si se lleva a cabo en forma irregular, la presencia de síntomas causados por la suspensión abrupta del medicamento podrá confundirse con efectos colaterales adversos con empeoramiento de la condición clínica, o con dosis inadecuadas del fármaco prescrito. Los efectos colaterales en sí mismos también pueden ser causa de abandonos de tratamiento; autores como Van Putten (68,69), Sleator (60) y Richardson (48) ya han advertido de estos riesgos. Una vez más es importante enfatizar la importancia de efectuar un monitoreo clínico constante.

Cuando los padres de un menor acuden a consulta presionados por la escuela y se hace evidente la resistencia a la administración de un fármaco, será conveniente considerar la posibilidad de que la falta de apego al tratamiento será más la regla que la excepción. Finalmente la experiencia clínica enseña que los factores económicos en las familias también son fundamentales para la continuidad o abandono de los tratamientos.

## EVALUACIONES RECOMENDADAS PREVIAS AL INICIO DE UN MEDICAMENTO

Los pacientes pediátricos siempre deberán contar con una historia médica completa, y con una evaluación física y neurológica; de esta manera se podrá identifi-

### CUADRO 2. Laboratorio básico previo al inicio de un ensayo farmacológico en los menores de edad

- Biometría hemática con diferencial
- Uriánálisis
- Química sanguínea
- Electrolitos séricos
- Pruebas de función hepática

car o descartar cualquier factor orgánico que pudiera contribuir a la génesis o persistencia del trastorno en estudio. El examen físico deberá incluir el registro de las constantes vitales así como el peso y talla. Podrán ser convenientes otros registros si se estima que sean pertinentes. El apoyo en estudios de laboratorio juega un rol importante; en el cuadro 2 se señalan algunas de las pruebas de laboratorio recomendadas previas a la medicación, aunque podrán ampliarse o reducirse de acuerdo a los hallazgos en la evaluación inicial y a la naturaleza del fármaco por prescribir (53).

Algunas circunstancias pueden requerir ciertos estudios más específicos como prueba de embarazo, determinación de drogas en sangre y orina, perfil tiroideo o nivel de prolactina por sólo citar algunos ejemplos (53).

En la actualidad la recomendación para efectuar una evaluación electrocardiográfica previa a la administración de algunos psicofármacos, cada vez cuenta con más aceptación. Son varios los estudios que señalan que medicamentos como los tricíclicos pueden producir anormalidades en la conducción cardíaca, como el alargamiento del intervalo QTc, que puede favorecer la presencia de arritmias cardíacas como la denominada "*torsade de pointes*" (20, 49, 50) y en consecuencia causar síncope y muerte (33). La recomendación de la evaluación cardiológica previa también se hace extensiva a fármacos como el haloperidol y la carbamazepina (45). La tioridazina, ya fuera del mercado, presentaba los mismos inconvenientes (16). También se recomienda la valoración electrocardiográfica previa a la administración de clonidina (34). Sin lugar a dudas son de lo más relevante las recomendaciones propuestas por la Asociación Norteamericana de Cardiología (28) para el monitoreo cardiovascular de niños y adolescentes que reciben psicofármacos después de períodos de tiempo prolongados.

Estos expertos recomiendan, entre otras cosas, que en el caso de detectar en los menores durante el estado de reposo un electrocardiograma con frecuencia cardíaca  $>130$  latidos por minuto, un intervalo PR  $>200$  milisegundos, QRS  $>120$  milisegundos y un QTc  $>460$  milisegundos, será necesario considerar la suspensión de los psicofármacos y la aplicación de un monitoreo cardiológico periódico durante algún tiempo.

La polifarmacia es una práctica muy común, se recomienda que se tome en cuenta la interacción droga/droga ya que una puede afectar el metabolismo de la otra a través de la inhibición del sistema del citocromo P450 hepático y dar lugar a respuestas clínicas falsas negativas o determinar toxicidad grave (59). Es importante puntualizar que en el caso de la población pediátrica no solamente habrá que considerar las interacciones entre psicofármacos, sino también las de es-

tos con otros medicamentos de prescripción indicados por causas médicas como alergias, alteraciones respiratorias o digestivas que son comunes en estos grupos de edad. En el caso de pacientes con antecedentes o factores de riesgo para crisis convulsivas, la conveniencia de solicitar estudios electroencefalográficos dependerá del tipo de psicofármacos por prescribir; ciertos productos como los antidepresivos tricíclicos o el mismo litio pueden disminuir el umbral convulsivo. La administración de clozapina en niños y adolescentes, si bien no es muy común, puede favorecer la aparición de alteraciones electroencefalográficas y sanguíneas (7, 47). Tomar en cuenta estas variables le permitirá al psiquiatra infantil evaluar la pertinencia de una determinada prescripción.

## CLINIMETRÍA

El desarrollo que ha tenido la clinimetría en el trabajo de investigación y en el clínico, es ya una realidad. Feinstein conceptualiza el término clinimetría como la forma de medir fenómenos clínicos. Este procedimiento ha demostrado que en forma confiable y válida se pueden evitar discordancias diagnósticas.

En paidopsiquiatría los beneficios obtenidos con esta estrategia también se han hecho notar al contar con entrevistas estructuradas o semi-estructuradas para el diagnóstico clínico (para cuyo uso es necesario tener un entrenamiento previo) y con escalas de evaluación para medir la severidad de síntomas específicos o condiciones clínicas globales (5). Los trabajos encaminados a la construcción o traducción y validación de instrumentos es cada vez más abundante. En el cuadro 3 se mencionan algunos de los instrumentos más utilizados en psiquiatría infantil para trastornos internalizados y externalizados.

## SELECCIÓN DE UN MEDICAMENTO

La estrategia para seleccionar un plan de tratamiento farmacológico para el paciente pediátrico deberá realizarse en forma individualizada. En el cuadro 4 se señalan los factores que deben considerarse al seleccionar un medicamento.

En Estados Unidos la FDA recomienda que la medicación que se utilice sea aprobada por esta instancia, aunque en la práctica clínica no sucede de esa manera. El desarrollo de algoritmos para la administración de psicofármacos en niños y adolescentes es producto de esfuerzos para que las prescripciones sean más racionales y ordenadas, sin embargo algunos expertos consideran que con frecuencia estos algoritmos no toman

### CUADRO 3. Instrumentos de evaluación en psiquiatría infantil

<i>Entrevistas estructuradas</i>	
· Entrevista diagnóstica para niños y adolescentes	(DICA)
· Cédula de entrevista diagnóstica para niños	(DISC)
<i>Entrevistas semi-estructuradas</i>	
· Cédula para trastornos afectivos y esquizofrenia presente y a lo largo de la vida (K-SADS PL)	
· Cédula de entrevista para niños	(ISC)
<i>Escalas de severidad de síntomas</i>	
· Escala de Birleson para depresión	(DSRS)
· Escala de Conners en sus diversas versiones	
· Escala para la evaluación de trastornos emocionales relacionados con ansiedad en niños	(SCARED)
· Escala breve de apreciación psiquiátrica para niños	(BPRSC)
<i>Escalas de evaluación global</i>	
· Escala de evaluación global para niños	(CGAS)

en cuenta otras opiniones o circunstancias que son propias de la diversidad geográfica, idiosincrásica o étnica en la que muchos clínicos se desempeñan. La misma AACAP reconoce que no son estándares sino guías que deberán adecuarse a las necesidades de cada paciente pediátrico y al juicio del clínico tratante. El denominado proyecto Texas, realizado en Estados Unidos, es un ejemplo de este esfuerzo al desarrollar algoritmos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (29) y para el trastorno por déficit de la atención e hiperactividad con o sin trastornos comórbidos (42, 43). En México se ha intentado hacer algo en este sentido (67).

La revisión de ensayos clínicos controlados sobre la eficacia y seguridad de los agentes psicofarmacológicos en población pediátrica es fundamental para la elección de una prescripción. Aun cuando se reconoce la necesidad de contar con más trabajos, lo cierto es que se cuenta con resultados de estudios farmacológicos de corto o largo plazo e incluso de tipo multicéntrico para trastornos como el TDAH, que en gran medida han generado una amplia gama de ensayos donde sobresale sin lugar a dudas el metilfenidato, con más de 130 trabajos de investigación. Hay también aportaciones importantes con diversos fármacos para entidades como el trastorno depresivo mayor (18), el trastorno obsesivo compulsivo (15, 22, 36, 51), los trastornos de ansiedad incluyendo ansiedad de separación, fobia social y ansiedad generalizada (6, 54, 70), el trastorno por tics (56) y otro tipo de trastornos por con-

### CUADRO 4. Consideraciones para la selección de un psicofármaco en los menores de edad

- Tipo de respuesta a la administración de psicofármacos cuando existen antecedentes en el menor
- Tipo de respuesta a la administración de psicofármacos en familiares con trastornos psiquiátricos
- Experiencia clínica y farmacológica del psiquiatra infantil tratante
- Evidencia científica disponible

ducta perturbadora o en el control de impulsos (40, 57). Aunque el enfoque del presente trabajo se relaciona con la psicofarmacoterapia, conviene recordar que se cuenta también con resultados de trabajos donde se combinan tratamientos psicosociales y farmacológicos para algunas entidades mórbidas como es el caso del estudio para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo pediátrico (POTS por sus siglas en inglés) (65), el estudio para el tratamiento de los adolescentes con depresión (TADS por sus siglas en inglés) (66) y el estudio para el tratamiento multimodal de niños con TDAH (MTA por sus siglas en inglés) (63, 64). En contraste con lo que se sabe respecto al uso de un solo psicofármaco, aún hay lagunas de información sobre el uso de estos agentes en forma combinada en los menores; se recomienda precaución en este sentido ya que se trata de una práctica habitual.

### PLAN DE TRATAMIENTO Y MONITOREO

La responsabilidad del clínico que prescribe un psicofármaco es la de estructurar un plan de tratamiento y un monitoreo individualizado acorde con cada fase del tratamiento (inicio, mantenimiento y suspensión) y se debe tomar en cuenta que esto necesita conformarse dentro del contexto de un tratamiento multimodal. Se recomienda no iniciar esquemas de tratamiento que no se puedan supervisar en forma periódica, o que los familiares no puedan cumplir en forma segura y responsable.

### DOSIS INICIAL Y SUBSECUENTE DE UN PSICOFÁRMACO

Si bien cada psicofármaco tiene sus especificaciones muy particulares algunos autores recomiendan tomar en cuenta algunas generalidades como las señaladas en el cuadro 5 (11, 23).

Las excepciones a estas consideraciones ocurren en situaciones de urgencia, por ejemplo cuando hay daño potencial del paciente, sobre todo si es adolescente, hacia sí mismo o hacia los demás, pero no hay que excluir la posibilidad de que pacientes en edad escolar eventualmente puedan también tener problemas clínicos que favorezcan la agresividad auto o heterodirigida. La meta del clínico deberá ser la de alcanzar el máximo beneficio terapéutico con el mínimo de efectos colaterales, evaluando siempre el riesgo-beneficio. No será posible determinar una respuesta clínica si no se conoce la farmacocinética y farmacodinamia de un producto. Algunos psicofármacos alcanzan su efecto terapéutico hasta después de 3-4 semanas; de ahí que la vigilancia constante del paciente deberá ser una prio-

#### **CUADRO 5. Especificaciones y recomendaciones para la prescripción de un psicofármaco**

- La farmacocinética de un medicamento variará entre los diferentes grupos de edad, incluso entre individuos de la misma edad.
- Con la mayoría de los medicamentos no hay relación entre nivel sérico y respuesta clínica
- Una dosis inicial excesiva predispone a toxicidad
- Los incrementos en las dosis deben ser graduales
- Determinar si hay condición médica comórbida
- Considerar las variables sociodemográficas de la familia del menor
- Tomar en cuenta la postura del plantel educativo al cual acude el menor, en lo referente a la administración de un medicamento

ridad, pero los medicamentos como el metilfenidato de acción inmediata requieren estrategias específicas de vigilancia y monitoreo (60). Convendrá no olvidar lo que ya se ha señalado previamente; debemos tomar en cuenta las características metabólicas y el peso-talla de los menores para adecuar las dosis de los fármacos, aunque algunas veces podrán ser dosis fijas.

#### **EFEKTOS INDESEABLES DE LOS MEDICAMENTOS**

La presencia y severidad de los efectos colaterales a un fármaco prescrito, pueden variar de paciente a paciente al igual que las características en la respuesta terapéutica. Los efectos adversos de algunos de ellos pueden estar relacionados con la dosis o con los niveles séricos, pero otros no. Medicamentos como los antipsicóticos tienen efectos que pueden ocurrir en forma muy aguda, como la reacción distónica, o presentarse hasta después de varios años y ser irreversibles como la discinesia tardía. Conocer las reacciones adversas de los diferentes grupos farmacológicos permitirá evaluar si es conveniente administrar un medicamento en un determinado momento. Autores como Anderson (4) señalan que los efectos pueden diferir de acuerdo a la edad y el diagnóstico en niños escolares y preescolares. La mayoría de los expertos proponen que el ajuste en los niveles de medicamentos debe ser lento y con pequeños incrementos, dividiendo la dosis a lo largo del día. En algunos casos y sobre todo para fármacos como los estabilizadores del humor, puede ser conveniente monitorear los niveles séricos. Se recomienda que las evaluaciones sean periódicas y mediante un sistema de multi-informantes, ya que las variables a las que está expuesto el paciente son muy diversas y dependientes del contexto psicosocial (17).

#### **DURACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS**

Algunos autores recomiendan que la prescripción de psicofármacos a niños y adolescentes sea por períodos cortos de tiempo si se desconocen sus efectos

indeseables a largo plazo (73). Lo cierto es que no hay tiempos específicos normados para retirar la administración de estos productos, pero durante los procesos de tratamiento la observación y registro de los cambios clínicos debe ser rigurosa para poder reducir o suspender las dosis en los momentos apropiados, aun en condiciones clínicas como la esquizofrenia, la depresión o los trastornos generalizados del desarrollo. El retiro de los medicamentos deberá ser paulatino. Para algunos autores las revisiones frecuentes por largos períodos aun después de suspendido el fármaco, debe ser más la regla que la excepción; de esta manera se podrán atender eventuales reíncios de síntomas blanco o la aparición de síndromes de supresión de los medicamentos prescritos (31).

#### **CONCLUSIÓN**

Los retos que se enfrentan día a día en la actividad clínica, determinan la necesidad de que el psiquiatra infantil deba mantenerse informado y actualizado en el campo de la psicofarmacoterapia pediátrica. Las prescripciones no solamente deben ser eficaces y seguras en el enfoque estrictamente farmacológico, sino que deben poder integrarse a otro tipo de acciones terapéuticas a través de un proceso ordenado. El objetivo final será que el pequeño paciente tenga una adecuada calidad de vida.

La orientación psicoeducativa a padres de familia y a pacientes deberá considerarse como parte fundamental del trabajo cotidiano.

#### **REFERENCIAS**

1. AACAP OFFICIAL ACTION: The work group on quality issues: Practice parameters for the psychiatric assessment of children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(10s)(supl):4s-20s, 1997.
2. ABIKOFF H, MC GOUGH J, VITIELLO B: Sequential pharmacotherapy for children with comorbid attention deficit hiperactivity and anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 44:418-427, 2005.
3. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Cuarta edición. Washington, 2000.
4. ANDERSON LT, CAMPBELL M, GREGA DM: Haloperidol in the treatment of infantile autism: effects on learning and behavioral symptoms. *Am J Psychiatry*, 141:1195-1202, 1984.
5. APIQUIAN R, FRESAN A, NICOLINI H: *Evaluación de la Psicopatología*. Escalas en español. JGH (eds). México, 2000.
6. BIRMAHER B, AXELSON DA, MONK K: Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 42:415-423, 2003.
7. BLANZ B, SCHMIDT MH: Clozapine for schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 32:223-224, 1993.
8. BOWDEN CL, SARABIA F: Diagnosing manic-depressive illness in adolescents. *Compr Psychiatry*, 21:263-269, 1980.

9. BRADLEY C: The behavior of children receiving benzedrine. *Am J Psychiatry*, 94:577-585, 1937.
10. BURKE P, PUIG-ANTICH J: Psychobiology of childhood depression. En: Lewis M, Miller SM (eds.). *Handbook of Developmental Psychopathology*. Plenum Press, Nueva York, 1990.
11. CAMPBELL M, GREEN WH, DEUTSH SI: *Child and Adolescent Psychopharmacology*. Sage Press, Beverly Hills, 1985.
12. CAMPBELL M, PERRY R, GREEN WH: The use of lithium in children and adolescents. *Psychosomatics*, 25:95-106, 1984.
13. CARLSON GA, STROBER M: Manic-depressive illness in early adolescence. *J Am Acad Child Psychiatry*, 17:138-153, 1978.
14. COSTELLO EJ, FOLEY DL, ANGOLD A: 10-year research update review: the epidemiology of child and adolescent psychiatric disorders: II. developmental epidemiology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45:8-25, 2006.
15. DE VEAUGH-GEISS J, MOROZ G, BIEDERMAN J: Clomipramine hydrochloride in childhood and adolescent obsessive-compulsive disorder: a multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 31:45-51, 1992.
16. DROLET B, VINCENT F, RAIL J: Thioridazine lengthens repolarization of cardiac ventricular myocytes by blocking the delayed rectifier potassium current. *J Pharmacol Exp Ther*, 271:632-637, 1999.
17. EDDY LS, TORO-TRALLERO: Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Estudio para valorar los factores de riesgo, los factores asociados y el estilo educativo de los progenitores. *An Esp Pediatr*, 50:145-150, 1999.
18. EMSLIE GJ, RUSH AJ, WEINBERG WA: A double-blind randomized placebo controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry*, 54:1031-1037, 1997.
19. GARCIA MG: Fármacos estimulantes y psiquiatría infantil. Una revisión de su aplicación en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad en niños. *Salud Mental*, 26:33-41, 2003.
20. GELLER B: Commentary on unexplained deaths of children on norpramin. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 30:682-684, 1991.
21. GELLER B, COOPER TB, GRAHAM DL: Pharmacokinetically designed double-blind placebo-controlled study of nortriptyline in 6 to 12 years old with major depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 31:34-44, 1992.
22. GELLER DA, HOOG SL, HEILIGENSTEIN JH: Fluoxetine treatment for obsessive compulsive disorder in children and adolescents: a placebo controlled clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40:773-779, 2001.
23. GREEN WH, DEUTSH SI, CAMPBELL M: Neuropsychopharmacology of the childhood psychoses: a critical review. En: Morgan DW (ed.). *Psychopharmacology: Impact on Clinical Psychiatry*. Ishiyaku EuroAmerica, St. Louis, 1985.
24. GREENHILL LL, JENSEN PS, ABIKOFF H: Developing strategies for psychopharmacological studies in preschool children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 42:406-414, 2003.
25. GREENSPAN SI: *The Clinical Interview of the Child*. American Psychiatric Press, Washington, 1991.
26. HERSKOWITZ J: Developmental neurotoxicology. En: Popper C (ed.). *Psychiatric Pharmacosciences of Children and Adolescents*. American Psychiatric Press, Washington, 1987.
27. HOROWITZ HA: Lithium and the treatment of adolescent manic depressive illness. *Dis Nerv Sys*, 38:480-483, 1977.
28. HOWARD G, DIANNE A, ROBIN B: AHA scientific statement: cardiovascular monitoring of children and adolescents receiving psychotropic drugs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38:1047-1050, 1999.
29. HUGHES CW, EMSLIE GJ, CRISMON ML, THE TEXAS CONSENSUS PANEL ON MEDICATION TREATMENT OF CHILDHOOD MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: The Texas children's medication algorithm project: Report of the Texas consensus conference panel on medication treatment of childhood major depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38:1442-1454, 1999.
30. JATLOW PI: Psychotropic drug disposition during development. En: Popper C (ed.). *Psychiatric Pharmacosciences of Children and Adolescents*. American Psychiatric Press, Washington, 1987.
31. JESTE DV, WYATT RJ: *Understanding and Treating Tardive Diskinesia*. Guilford Press, Nueva York, 1982.
32. KALINOWSKI LB: The discoveries of somatic treatments in psychiatry: Facts and Myths. En: Kalinowsky LB (ed.). *Comprehensive Psychiatry*. Nueva York, 1980.
33. KEATING MT, SANGUINETI MC: Molecular genetic insights into cardiovascular disease. *Science*, 272:681-685, 1996.
34. KOFOED L, TADAPPELLI G, OESTERHELD JR: Cases series: clonidine has no systematic effects on PR or QTc intervals in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38:1193-1196, 1999.
35. LURIA AR: *Sensación y Percepción*. Roca (ed). México, 1991.
36. MARCH JS, BIEDERMAN J, WOLKOW R: Sertraline in children and adolescents with obsessive compulsive disorder: a multicenter randomized controlled trial. *JAMA*, 280:1752-1756, 1998.
37. MCCLELLAN J, WERRY JS: Evidence-based treatments in child and adolescent psychiatry: An inventory. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 42:1388-1400, 2003.
38. MELTZER HY: *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Meltzer HY (ed). Raven Press. Nueva York, 1987.
39. NURCOMBE B: Malpractice. En: Lewis M (ed). *Child and Adolescent Psychiatry: a Comprehensive Textbook*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1991.
40. PAPPADOPULOS E, MACINTYRE JC, CRISMON ML: Treatment recommendations for the use of antipsychotics for aggressive youth (TRAAY) Part II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 42:145-161, 2003.
41. PIAGET J: *Seis Estudios de Psicología*. Seix Barral, Barcelona, 1985.
42. PLISZKA SR, GREENHILL LL, CRISMON ML, THE TEXAS CONSENSUS CONFERENCE PANEL ON MEDICATION TREATMENT OF CHILDHOOD ATTENTION DEFICIT HIPERACTIVITY DISORDER: The Texas children's medication algorithm project: Report of the Texas consensus conference panel on medication treatment of childhood attention deficit hiperactivity disorder. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39:908-919, 2000.
43. PLISZKA SR, GREENHILL LL, CRISMON ML, THE TEXAS CONSENSUS CONFERENCE PANEL ON MEDICATION TREATMENT OF CHILDHOOD ATTENTION DEFICIT HIPERACTIVITY DISORDER: The Texas children's medication algorithm project: Report of the Texas consensus conference panel on medication treatment of childhood attention deficit hiperactivity disorder. Part II Tactics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39:920-927, 2000.
44. POPPER C: Medical unknowns and ethical consent: prescribing psychotropic medications for children in the face of uncertainty. En: Popper C (ed.). *Psychiatric Pharmacosciences of Children and Adolescents*. American Psychiatric Press, Washington, 1987.
45. PROKHOROV JD, HELLER K, ZELTZER D: Torsade de pointes induced by psychotropic drugs an the prevalence of its risk factors. *Acta Psychiatr Scand*, 111:171-176, 2005.
46. PUIG-ANTICH J: Affective disorders in children and adolescents: diagnostic validity and psychobiology. En: Meltzer HY

- (ed). *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Raven Press, Nueva York, 1987.
47. REMSCHMIDT H, SCHULZ E, MARTIN PDM: An open trial of clozapine in thirty-six adolescents with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 4:31-41, 1994.
  48. RICHARDSON MA, HAUGLAND, CRAIG TJ: Neuroleptic use, parkinsonian symptoms, tardive diskinesia and associated factors in child and adolescent psychiatric patients. *Am J Psychiatry*, 148:1322-1328, 1991.
  49. RIDDLE MA, GELLER B, RYAN N: Another sudden death in a child treated with desipramine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 32:792-797, 1993.
  50. RIDDLE MA, NELSON JC, KLEINMAN CS: Sudden death in children receiving norpramin: a review of three reported cases and commentary. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 30:104-108, 1991.
  51. RIDDLE MA, REEVE EA, YARYURA-TOBIAS JA: Fluvoxamine for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40:222-229, 2001.
  52. RIVERA-CAMLIN L, GRIESBACH PH, PERLMUTTER R: Plasma chlorpromazine concentrations in children with behavioral disorders and mental illness. *Clin Pharmacol Ther*, 26:114-121, 1979.
  53. ROSSE RB, GIESE AA, DEUTSCH SI: *Laboratory Diagnostic Testing in Psychiatry*. American Psychiatric Press, Washington, 1989.
  54. RYNN MA, SIQUELAND L, RICKELS K: Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of children with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*, 158:2008-2014, 2001.
  55. SACKETT DL, SCOTT RW, ROSENBERG W: Evidence based medicine. En: Sackett (ed). *How to Practice and Teach EBM*. Churchill Livingstone, 1997.
  56. SCAHILL L, LECKMAN JF, SCHULTZ RT: A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. *Neurology*, 60:1130-1135, 2003.
  57. SCHUR SB, SIKICH L, FINDLING RL: Treatment recommendations for the use of antipsychotics for aggressive youth (TRAAY) Part I: a review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 42:132-144, 2003.
  58. SCHVEHLA TJ, MANDOKY MW: Clonidine therapy for comorbid attention deficit hyperactivity disorder and conduct disorder. *Southern Medical J*, 87:692-696, 1994.
  59. SLAUGHTER EL, EDWARDS DJ: Recent advances: the cytochrome P450 enzymes. *Ann Pharmacother*, 29:619-624, 1995.
  60. SLEATOR EK, von NEWMAN A, SPRAGUE RL: Hyperactive children: a continuous long-term placebo-controlled follow-up. *JAMA*, 229:316-317, 1974.
  61. TEICHER MH, BALDESSARINI RJ: Developmental pharmacodynamics. En: Popper C (ed). *Psychiatric Pharmaco sciences of Children and Adolescents*. American Psychiatric Press, Washington, 1987.
  62. THE ICD-10 CLASSIFICATION OF MENTAL AND BEHAVIORAL DISORDERS: *Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Health World Organization, Ginebra, 1992.
  63. THE MTA COOPERATIVE GROUP: A 14 month randomized clinical trial of treatment strategies for attention deficit hyperactivity disorder: multimodal treatment study of children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry*, 56:1073-1086, 1999.
  64. THE MTA COOPERATIVE GROUP: Moderators and mediators of treatment response for children with attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 56:1088-1096, 1999.
  65. THE PEDIATRIC OCD TREATMENT STUDY TEAM (POTS): Cognitive-behavior therapy, sertraline and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the pediatric OCD treatment study (POTS) randomized controlled trial. *JAMA*, 292:1969-1976, 2004.
  66. TREATMENT FOR ADOLESCENTS WITH DEPRESSION STUDY TEAM (TADS): Fluoxetine, cognitive-behavior therapy and their combination for adolescents with depression: treatment for adolescents with depression study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA*, 292:807-820, 2004.
  67. ULLOA RE, ARROYO E, AVILA JM: Algoritmo del tratamiento para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad en niños y adolescentes. *Salud Mental*, 28:1-10, 2005.
  68. VAN PUTTEN T, MARDER SR: Behavioral toxicity of antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*, 48(supl):13-19, 1987.
  69. VAN PUTTEN T, MAY PRA, MARDER SR: Akathisia with haloperidol and thiothixene. *Arch Gen Psychiatry*, 41:1036-1039, 1984.
  70. WALKUP JT, LABERLLARTE MJ, RIDDLE MA: Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorder in children and adolescents. *N Engl J Med*, 344:1279-1285, 2001.
  71. WENDER PH: Attention deficit hyperactivity disorder. En: Howells JG (ed). *Modern Perspectives in Clinical Psychiatry*. Brunner/Mazel, Nueva York, 1988.
  72. WOLRAICH ML, WIBBELSMAN CJ, BROWN TE: Attention deficit hyperactivity disorder among adolescents: a review of the diagnosis, treatment and clinical implications. *Pediatrics*, 115:1734-1746, 2005.
  73. ZITO JM, SAFER DJ, RESIS S: Psychotropic practice patterns for youth: a 10 year perspective. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 157:17-25, 2003.