

ESQUIZOFRENIA INFANTIL. CLÍNICA Y TRATAMIENTO.

RESUMEN

La psicosis de inicio en la infancia y en la adolescencia ha sido un tema controvertido debido a la falta de claridad diagnóstica. Por otro lado, la palabra psicosis ha generado confusión ya que puede hacer referencia tanto a un síntoma como a un estado o a un trastorno, incluyéndose en este último a la esquizofrenia.

La esquizofrenia en la infancia es extremadamente rara, sin embargo, su prevalencia aumenta en la adolescencia llegando a representar aproximadamente un tercio de la prevalencia de vida este trastorno. Si bien los niños y adolescentes comparten los mismos criterios diagnósticos que los utilizados en los adultos, presentan una mayor severidad sintomática y un peor pronóstico. En el siguiente trabajo se revisarán las manifestaciones clínicas y tratamiento farmacológico de la esquizofrenia de inicio en la niñez y en la adolescencia.

PALABRAS CLAVES:

Esquizofrenia- Niños y adolescentes- Clínica- Tratamiento

ABSTRACT

Childhood and adolescent-onset psychosis has been a controversial issue due to the lack of diagnostic clarity. On the other hand, the word psychosis has generated confusion since it can refer to both a symptom, a state, or a disorder, including schizophrenia in the latter.

AUTORES:

MARÍA FLORENCIA IVELLI¹, 

MARÍA JULIANA BRANDI¹, 

MARÍA JOSEFINA MOLINARI², 

¹Equipo especializado en psicofarmacología infantojuvenil y reproductiva (EPSIRE), Argentina.

²Unidad de Salud Mental y familia. Hospital Subzonal Especializado "Elina de la Serna de Montes de Oca. EPSIRE.

Correspondencia: MARIA FLORENCIA IVELLI
mfiveli@yahoo.com

Schizophrenia in childhood is extremely rare; however, its prevalence increases in adolescence, reaching approximately one third of the lifetime prevalence of this disorder. Although children and adolescents share the same diagnostic criteria as those used in adults, they have greater symptom severity and a worse prognosis. In this article different aspects of the clinical presentation and therapeutic approach of this disorder will be reviewed.

KEYWORDS

Schizophrenia- Children and adolescents-Clinic- Treatment

INTRODUCCIÓN

La psicosis de inicio en la niñez y en la adolescencia ha sido un tema controvertido a lo largo de la historia de la psiquiatría infantil debido a la falta de claridad diagnóstica. Al comienzo del siglo XIX, fue incluida dentro de la noción de retraso mental, único diagnóstico psiquiátrico aceptado en la población pediátrica. No fue hasta inicios del 1900 cuando la psicosis infantil fue reconocida como una entidad propia. Sin embargo, la misma incluía presentaciones clínicas muy heterogéneas en donde esencialmente todas las alteraciones severas de la infancia eran equiparadas a esquizofrenia. Incluso, el autismo era visto como su presentación más temprana ¹.

Recién en década del 80, con la tercera versión del Manual de Diagnóstico y Tratamiento de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM) los trastornos generalizados del desarrollo (Trastorno autista, Síndrome de Rett, Trastorno desintegrativo, Síndrome de Asperger y Trastorno generalizado del desarrollo no especificado) se excluyeron del grupo de las psicosis, quedando estas últimas delimitadas al espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos ^{2,3}.

En la actualidad, su concepto sigue siendo motivo de confusión debido a que la palabra psicosis se puede asociar a un síntoma específico, aplicarse a un estado o definir un grupo de trastornos. Por otro lado, la falta de criterios diagnósticos específicos y distinguibles de los reconocidos en el adulto es foco de múltiples controversias ya que no consideran el nivel de desarrollo del niño y por consiguiente su capacidad de distinguir la fantasía de la realidad ^{2,4}.

Uno de los síntomas que, frecuentemente, se asocian a la psicosis son las alucinaciones, definidas como una percepción en ausencia de un estímulo. Es decir, es una experiencia sensorial en la que una persona puede ver, oír, oler, saborear o sentir algo que no está allí ⁵. En niños (9-12 años) se ha reportado una prevalencia del 17% y en adolescentes (13-18 años) del 7,5%, ambas significativamente superiores al 5,8% de los adultos. Estos datos son consistentes con una presentación pediátrica benigna, transitoria y autolimitada la cual puede aparecer momentos previos a la conciliación del sueño, deberse a distintos estresores e incluso ser parte del desarrollo normal ⁶. Sin embargo, su permanencia a lo largo del tiempo puede ser un predictor importante de la transición a un trastorno psicopatológico ⁵. La persistencia en la adolescen-

cia de las alucinaciones de inicio en la infancia ocurre aproximadamente en el 23,5 al 27% de los pacientes, siendo los factores que predicen su continuidad la alta frecuencia, el número y tono negativo de las voces, la comorbilidad psiquiátrica, el bajo funcionamiento global y el consumo de cannabis. Estos jóvenes poseen un riesgo específico de 4 a 5 veces de desarrollar un trastorno psicótico ⁷.

En algunos pacientes las alucinaciones pueden ser parte de un grupo heterogéneo de manifestaciones clínicas que condicionan un estado psicótico que obstaculiza la funcionalidad del niño y del adolescente. Estas, pueden incluir tanto alucinaciones como la desorganización del pensamiento, del comportamiento y alteraciones del afecto. Estos síntomas pueden ocurrir en afecciones médicas (por ejemplo: epilepsia, lupus, enfermedades infecciosas) o por intoxicación (por ejemplo: cocaína, barbitúricos, monóxido de carbono) ^{6,8}. A su vez, pueden ser de causa psiquiátrica y manifestarse de manera transitoria como en el episodio psicótico agudo, o corresponderse a una presentación prodrómica, siendo los más frecuentes el trastorno bipolar I y la esquizofrenia ⁹. La superposición sintomática en el inicio de ambos trastornos suele dificultar el diagnóstico diferencial. Estudios longitudinales han reportado que aproximadamente el 30-40 % de los pacientes con trastornos afectivos son en un inicio diagnosticados erróneamente con esquizofrenia ¹⁰.

La esquizofrenia es un trastorno que se caracteriza por la presencia de alucinaciones, delirios, discurso y comportamiento desorganizados y síntomas negativos como expresión emotiva disminuida o abulia durante un período de al menos un mes ¹¹. Se cree que su prevalencia de vida es del 1% y que aproximadamente del 12 al 33% de los pacientes inician su sintomatología antes de los 18 años ^{6,10}. Si bien su desarrollo en la infancia y en la adolescencia no es muy frecuente, es considerada una de las patologías psiquiátricas más grave y discapacitante. Algunos autores mencionan que cuanto mayor es el tiempo entre el inicio de la sintomatología y el tratamiento, menor es la respuesta farmacológica, mayor es el riesgo de suicidio y del deterioro en el funcionamiento cognitivo y social. Por lo tanto, peor su pronóstico ⁹.

En el siguiente artículo se revisarán las manifestaciones clínicas y tratamiento farmacológico de la esquizofrenia de inicio en la niñez y en la adolescencia.

CLÍNICA

La esquizofrenia de inicio en la niñez, aquella que ocurre antes de los 13 años, es extremadamente rara con una prevalencia de 0,04%. Sin embargo, luego de los 14 años su presentación aumenta sustancialmente, particularmente en varones, llegando a representar el 25 % de las admisiones de los servicios de psiquiatría infanto-juvenil. Cuando este trastorno se inicia antes de los 18 años se denomina esquizofrenia de inicio precoz ¹².

Si bien, en la quinta y última versión del DSM la esquizofrenia de inicio en la infancia y en la adolescencia comparte los criterios diagnósticos establecidos para la población adulta, posee características que le son propias. Algunos

autores mencionan que los niños y adolescentes representan una forma más severa del trastorno, poseen sintomatología más florida, anormalidades en el sistema nervioso y factores de riesgo genéticos ¹³. En un ensayo clínico en donde se analizaron las diferencias del primer episodio psicótico entre adolescentes y adultos, se identificó una similitud fenomenológica entre ambos grupos. Sin embargo, los pacientes adolescentes presentaron una mayor demora en el inicio del tratamiento, más síntomas negativos, en particular aplanamiento afectivo, y fueron más propensos a desplegar un comportamiento bizarro ¹⁴. Ver Tabla 1.

TABLA 1. Criterios diagnósticos de esquizofrenia: DSM-5 (APA, 2014)

A. Dos o más de los siguientes síntomas presentes por al menos un mes (menos si se trató con éxito). Al menos uno de ellos ha de ser 1-2-3
1. Delirio
2. Alucinación
3. Discurso desorganizado
4. Comportamiento muy desorganizado o catatónico
5. Síntomas negativos
B. Disminución significativa del funcionamiento laboral, interpersonal o del cuidado personal
C. Los signos del trastorno persisten al menos seis meses (incluye criterio A)
D. Se ha descartado el trastorno esquizoafectivo, depresivo y bipolar
E. Se descarta intoxicación o enfermedad médica
F. Si el paciente posee diagnóstico de autismo o trastorno de la comunicación de inicio en la infancia. El diagnóstico de esquizofrenia solo se hace si el delirio o las alucinaciones son notables

La mayoría de los jóvenes que desarrollan esquizofrenia presentan sintomatología premórbida la cual suele originarse de manera insidiosa que habitualmente pasa desapercibida. Los pacientes experimentan cierto grado de deterioro funcional como el retraimiento social, preocupaciones bizarras, comportamientos inusuales, fallas académicas y en el cuidado personal, alteraciones en el humor, ansiedad, conductas agresivas o disruptivas. Según un estudio de cohorte realizado por el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos en 118 jóvenes con esquizofrenia de inicio precoz, durante el estadio premórbido el 55,08% presentó fallas académicas, el 72% alteraciones sociales y del comportamiento, 50,85% fallas del lenguaje y 20,34% habían recibido un diagnóstico de trastorno generalizado del desarrollo ¹³. Predecir qué niño con sintomatología premórbida va a desarrollar esquizofrenia sigue siendo un desafío. Se ha reportado que las tasas de conversión en pacientes considerados de alto riesgo (con síntomas psicóticos atenuados, episodio psicótico breve y riesgo genético) es del 17 al 20% en el seguimiento al año y 7 al 21% en el seguimiento a los dos años ¹⁵.

Únicamente luego de que todas las causas identificables de psicosis orgánicas y de otras patologías psiquiátricas han sido excluidas, se podrá considerar el diagnóstico de esquizofrenia. Los síntomas de este trastorno se clasifican en positivos y negativos. Los primeros, incluyen alucinaciones y

alteraciones en la estructura y contenido del pensamiento como por ejemplo las ideas delirantes. Las alucinaciones auditivas son las más frecuentes y pueden ser de comando, injuriantes, voces que hablan entre sí o sobre el niño. Las alucinaciones visuales son menos frecuentes, asociándose a temprana edad con monstruos, animales, mascotas, etc. En los niños pequeños habitualmente es más difícil establecer la presencia de delirios o alteraciones del pensamiento ya que, debido al nivel de desarrollo cognitivo, poseen incapacidad de utilizar asociaciones lógicas y de comprender la noción de realidad. Si bien los niños prepuberales pueden carecer de delirios, cuando estos se presentan, suelen tener un contenido pobre y desorganizado que tiende a complejizarse y sistematizarse a medida que aumenta la edad. En aproximadamente la mitad de los casos, las ideas delirantes suelen persistir, asociándose a preocupaciones somáticas, ideas de referencia o persecución, religiosas o de grandiosidad. Por otro lado, los síntomas negativos asociados a déficits pueden manifestarse como expresión emocional disminuida, falta de motivación, pobreza en el habla, incapacidad para experimentar placer y aislamiento social. A su vez, el comportamiento desorganizado puede representar un dominio independiente que incluye la alteración del lenguaje (incoherencias, neologismos, pérdida de las asociaciones), motora (manierismos, bizarrerías, negativismo, catalepsia) y cognitiva con deterioro en el funcionamiento pedagógico ^{1,16,17}.

Se ha reportado que los niños con esquizofrenia poseen un menor cociente intelectual que la población general. Desde temprana edad suele evidenciarse una alteración y retraso en el desarrollo que incluye dificultades en la motricidad gruesa y fina, estereotipias motoras como aleteo de manos y fallas en la integración sensorial, síntomas también observados en el trastorno del espectro del autismo. A su vez, estos niños poseen alteraciones en las funciones ejecutivas como fallas atencionales, de la memoria de trabajo, la inhibición y en la planificación de tareas tal como ocurre en los niños con trastorno por déficit atencional con hiperactividad. También poseen menos habilidades lingüísticas como menor cohesión y coherencia, flexibilidad y versatilidad del discurso. Los pacientes con esquizofrenia de inicio pediátrico durante una conversación suelen hacer referencia a la situación inmediata más que al contexto lo que requeriría mayor abstracción y reciprocidad social ^{4,18}. La cognición social, definida por el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos como las operaciones mentales que subyacen a las interacciones sociales, incluidas la percepción, interpretación y generación de respuestas a las intenciones, disposiciones y comportamiento de los otros se encuentra particularmente afectada en los jóvenes con esquizofrenia quienes poseen dificultades en desenvolvimiento en el hogar y en la escuela ¹⁹.

La esquizofrenia pediátrica, al igual que la del adulto incluye una fase aguda, con síntomas manifiestos que pueden, dependiendo de la respuesta al tratamiento, durar varios meses. Ésta, suele seguirse de una fase de remisión habitualmente más larga, en donde los pacientes continúan experimentando

algunos síntomas, mayoritariamente negativos, aunque pueden persistir los positivos. Por último, la fase residual suele prolongarse en el tiempo durante el cual el paciente presenta algún tipo de disfunción o deterioro social y/o cognitivo. Desafortunadamente algunos pacientes, a pesar del tratamiento, nunca progresan a la fase residual continuando con síntomas. Se ha reportado que entre el 30 y el 55 % de los jóvenes con esquizofrenia de inicio precoz son malos respondedores al tratamiento y muchos de ellos serán resistentes ²⁰.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser multimodal e incluir psicoeducación para familiares, abordaje psicológico, acompañamiento psicopedagógico e intervención farmacológica. Algunos pacientes que poseen riesgo para sí o para terceros pueden requerir internación ²¹.

El tratamiento farmacológico se considera de primera línea a pesar de que la falta de investigación en pediatría frecuentemente condiciona su uso off label. Es de destacar que, en la actualidad a excepción del haloperidol, no existen tratamientos aprobados por las agencias reguladoras para la esquizofrenia en menores de 13 años por lo que su uso se fundamenta en la extrapolación de los resultados de los ensayos clínicos realizados en adolescentes y en adultos. Por el contrario, para adolescentes existen varios antipsicóticos aprobados en el tratamiento de la esquizofrenia de inicio precoz. Si bien el haloperidol es uno de ellos, debido a sus efectos adversos no se recomienda como fármaco de primera línea. Los antipsicóticos atípicos poseen buena eficacia y tolerabilidad. Dentro de este grupo se encuentran aprobados la paliperidona, risperidona, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, lurasidona y el brexpiprazol. Dado que todos han demostrado eficacia similar, la elección del psicofármaco debe considerarse en función a las características del paciente y el perfil de efectos adversos ⁶. Ver Tabla 2.

TABLA 2. Fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de la esquizofrenia de inicio precoz (Hua, 2021)

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	10 - 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

La sedación, debida al bloqueo de receptores histaminérgicos, es uno de los efectos adversos más frecuentes de los antipsicóticos. Su incidencia es mayor con clozapina y disminuye gradualmente con quetiapina, olanzapina, zi-

prazidona, haloperidol y risperidona, siendo aún menor con lurasidona y aripiprazol ²².

El uso de antipsicóticos se ha asociado a efectos adversos metabólicos los cuales pueden estar relacionados al incremento del peso, siendo los niños particularmente sensibles. En un ensayo clínico con seguimiento de 10,8 semanas, en donde se evaluaron los efectos cardio-metabólicos de distintos antipsicóticos en niños y adolescentes sin exposición previa, el incremento de peso fue de 8,5 kilos (95% IC 7,4-9,7) con olanzapina, 6,1 kilos (95% IC 4,9-5,3) con quetiapina, 5,3 kilos (95% IC 4,8-5,9) con risperidona y 4,4 kilos (95% IC 3,7- 5,2) con aripiprazol. Comparado con un mínimo aumento de 0,2 kilos (95% IC +1,0-1,4) del grupo control ²³. Sin embargo, algunos pacientes a pesar de no experimentar ganancia de peso poseen un aumento sérico de glucosa, triglicéridos y LDL junto con un descenso de HDL ²⁴.

Los niños son más sensibles a desarrollar hiperprolactinemia que los adultos como consecuencia del uso de antipsicóticos ²⁵. Se ha reportado que el riesgo de desarrollar hiperprolactinemia es de 50-91% en pacientes tratados con risperidona y de 90% con haloperidol. En un estudio de revisión se comparó su incidencia siendo, de mayor a menor paliperidona/risperidona> haloperidol>olanzapina> quetiapina> clozapina> aripiprazol ²⁶.

La mayoría de los antipsicóticos han sido asociados a la prolongación del intervalo Qt del electrocardiograma, condición que puede progresar a una arritmia maligna conocida como torsión de punta. En una revisión de meta-análisis realizados en niños se concluyó que los incrementos en la duración de Qt fueron modestos para los antipsicóticos atípicos, salvo para la ziprazidona que fue mayor. Por el contrario, con el aripiprazol se observó un acortamiento de este ²⁷.

La mayor incidencia de efectos adversos extrapiramidales (acatisia, temblor, distonía, bradiquinesia, disquinesia tardía) es con haloperidol, siendo moderada con risperidona, paliperidona y lurasidona, disminuyendo con ziprazidona y aripiprazol y siendo aún menor con olanzapina, quetiapina y clozapina. Es de destacar que la acatisia, definida como la necesidad de movimiento constante, es más frecuente con aripiprazol ²².

Otros efectos adversos reportados por el uso de antipsicóticos son alteraciones gastrointestinales, dificultades cognitivas, sialorrea, boca seca, convulsiones, hepatitis, alteraciones hematológicas, enuresis, entre otros ²².

CONCLUSIÓN

La esquizofrenia de inicio en la niñez es extremadamente rara, sin embargo, su prevalencia aumenta sustancialmente en la adolescencia llegando a representar aproximadamente un tercio del total de los individuos con este trastorno. Si bien los criterios diagnósticos son los mismos que los utilizados en los adultos, los niños y adolescentes poseen mayor severidad sintomática y mala respuesta farmacológica. A su vez, la demora en el diagnóstico y en la

implementación del tratamiento se asocia a un peor pronóstico.

A excepción del haloperidol, no existen fármacos aprobados por las agencias reguladoras para el tratamiento de la esquizofrenia en la infancia siendo la mayoría de las prescripciones off label. Sin embargo, en la adolescencia se encuentran aprobados distintos antipsicóticos atípicos como el aripiprazol, risperidona, olanzapina, quetiapina, paliperidona, lurasidona y brexpiprazol los cuales poseen la misma eficacia comparada. Por lo tanto, la elección del tratamiento dependerá del perfil de efectos adversos y las características del paciente.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Volkmar FR. Childhood and adolescent psychosis: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1996;35(7):843-51.
2. Bercherie P. La clínica psiquiátrica del niño. *Revista Malentendido* N°3. 1988.
3. Saule M. Tratado de psiquiatría del niño y del adolescente. Madrid: Biblioteca Nueva; 1998.
4. Courvoisier H, Labellarte MJ, Riddle MA. Psychosis in children: diagnosis and treatment. *Dialogues in clinical neuroscience. Dialogues in clinical neuroscience*; 2022.
5. Majer K, Hayward M, Fernyhough C, Calkins ME, Debbané M, Jardri R, et al. Hallucinations in children and adolescents: An updated review and practical recommendations for clinicians. *Schizophr Bull* [Internet]. 2019;45(Suppl 1):S5-23.
6. Hua L, Alderman EM, Chung RJ, Grubb LK, Lee J, Poers ME, et al. Collaborative care in the identification and management of psychosis in adolescents and young adults. *Pediatrics*. 2021; 147(6)
7. Jardri R, Bartels-Velthuis AA, Debbané M, Jenner JA, Kelleher I, Dauvilliers Y, et al. From phenomenology to neurophysiological understanding of hallucinations in children and adolescents. *Schizophr Bull* [Internet]. 2014;40(Suppl 4): S221-32.
8. Findling RL, Schulz SC, Kashani JH, Harlan Drewel ET. Psychotic disorders in children and adolescents. Thousand Oaks, CA, Estados Unidos de América: SAGE Publications; 2012.
9. Brasso C, Giordano B, Badino C, Bellino S, Bozzatello P, Montemagnani C, et al. Primary psychosis: risk and protective factors and early detection of the onset. *Diagnostics*. 2021; 11(11), 2146.
10. Fulone I, Silva M T, Lopes L C. Gender differences in the use of atypical antipsychotics in early-onset schizophrenia: a nationwide population-based study in Brazil. *BMC psychiatry*. 2021; 21(1), 320.
11. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 2014
12. 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.
13. Driver D I, Thomas S, Gogtay N, Rapoport J L. Childhood-onset schizophrenia and early-onset schizophrenia spectrum disorders: an update. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*. 2020; 29(1), 71-90.
14. Ballageer T, Malla A, Manchanda R, Takhar J, Haricharan R. Is adolescent-onset first-episode psychosis different from adult onset? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2005;44(8):782-9.
15. Tor J, Dolz M, Sintes A, Muñoz D, Pardo M, De La Serna E, et al. Clinical high risk for psychosis in children and adolescents: a systematic review. *European child & adolescent psychiatry*. 2018;27:683-700.
16. McClellan J. Psychosis in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2018;57(5):308-12.
17. 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.
18. Corrales, A., Duprat, M. V., Pinto, C. B., Garay, C., Corral, R., Gargoloff, P. R., ... & Gargoloff, P. D. (2021). Consenso argentino sobre diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*. 2021;32(154, oct.-dic.).
19. Harvey, P. D., & Isner, E. C. (2020). Cognition, social cognition, and functional capacity in early-onset schizophrenia. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*. 29(1), 171-182.
20. 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.
21. Starling J, Feijo I. Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos de inicio temprano. En: Manual de Salud Mental Infantil y Adolescente de la IACAPAP 2018; H2.
22. Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Undurraga J, Veronese N, Fornaro M, et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Therapeutics and clinical risk management*. 2017; 757-777.
23. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *Jama*. 2009; 302(16), 1765-1773.
24. Ellingrod V, Connell R, Resch W, Thomas CJ, Findling RL, Schulz SC, et al. Recommendations for lab monitoring of atypical antipsychotics. *Curr Psychiatr*. 2000;12(9):51-4.
25. Roke Y, Van Harten PN, Boot AM, Buitelaar JK. Antipsychotic medication in children and adolescents: a descriptive review of the effects on prolactin level and associated side effects. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2009;19(4):403-14.
26. Montejo ÁL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ, et al. Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics. *Front Neuroendocrinol* [Internet]. 2017; 45:25-34.
27. Jensen KG, Juul K, Fink-Jensen A, Correll CU, Pagsberg AK. Corrected QT changes during antipsychotic treatment of children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2015;54(1):25-36.