

Universitat Autònoma Barcelona & Col·legi Oficial de Psicòlegs de Catalunya
MÀSTER DE PAIDOPSIQUIATRIA I PSICOLOGIA DE LA INFÀNCIA I ADOLESCÈNCIA
Principios de farmacoterapia y tratamientos específicos con fármacos



CENTRO MEDICO TEKNON

UNITAT DE PAIDOPSIQUIATRIA
Psiquiatria y Psicologia Infanto-Juvenil

Dr. Jordi Sasot Llevadot
Cap de la Unitat de Paidopsiquiatria

1. PSICOFARMACOLOGÍA PEDIÁTRICA:
PRINCIPIOS DE FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

¿Qué es la farmacocinética y cuales son sus principales fases?

La farmacocinética estudia la interrelación que se produce entre los fármacos y el organismo, con especial mención de los efectos que provoca el organismo en los fármacos.

Existen cuatro fases básicas.

Dos de ellas, la **absorción** y la **distribución**, determinan la rapidez con que un fármaco produce su efecto.

Las dos restantes, la metabolización y la excreción, en cambio, hacen referencia a la forma en que la parte activa del fármaco es eliminada del cuerpo.

metabolización

excreción

¿Cuál es la reacción natural del cuerpo ante la presencia de un fármaco?

En la medida en que el cuerpo identifica la molécula del fármaco como extraña y ajena a él, intentará eliminarla vía renal o, previa metabolización hepática, por vía **urinaria, biliar o fecal**.

¿Cómo se consigue contrarrestar la tendencia natural del organismo para eliminar un fármaco con el logro de un determinado efecto terapéutico?

Para conseguir un determinado efecto terapéutico hay que administrar la suficiente dosis para que mientras el cuerpo intenta eliminar el fármaco, éste actúe el tiempo necesario para conseguir su efecto terapéutico.

¿Qué es la vida media biológica de un fármaco?



Es el tiempo requerido para que la **concentración** de un fármaco **decrezca a la mitad**.

Es un parámetro útil para determinar los intervalos de dosificación de un fármaco.

¿Varia la farmacocinética de los fármacos psicotropos en función de la edad ?

No existen estudios empíricos acerca de la dosificación de fármacos psicotropos en población infantil y juvenil.

En la práctica clínica se ha observado **que la extrapolación arbitraria a partir de estudios con adultos puede derivar en la administración de dosis subterapéuticas o tóxicas,** por limitarse a una reducción de la dosis en proporción al peso.

Los niños y adolescentes requieren dosis ajustadas a su peso

para conseguir efectos terapéuticos comparables a los de los adultos.

Además, cabe tener en cuenta que alrededor de la **pubertad,** con la exacerbación de las hormonas gonadales, se dan cambios que afectan a los patrones de distribución de los fármacos, por lo que los púberes constituyen una población particular en éste sentido.

¿Qué particularidades puede presentar la población pediátrica en cuanto a la absorción de un fármaco?

Como se ha visto, una de las **variables** que influye en el proceso de absorción de un fármaco es la **vía de administración**.

La **edad** puede ser otra, en el sentido que la población pediátrica presenta ciertas peculiaridades respecto a la población adulta que a priori podrían estar modulando la absorción de un fármaco cuando éste es administrado oralmente.

Estas condiciones serían:

**el menor grado de acidez en el estómago,
la menor y no tan variada microflora intestinal
y el menor tiempo de tránsito intestinal.**

Por todo ello, cabría esperar que en niños se viera reducida la absorción de un fármaco administrado por vía oral, aunque no hay datos que corroboren tal hipótesis.

¿Qué particularidades puede presentar la población pediátrica en cuanto a la distribución de un fármaco?

Hay muchas variables

que influyen en el proceso de distribución de un fármaco y por tanto, en el efecto final que éste pueda llegar a tener.

Todas ellas están sujetas en alguna medida a cambios evolutivos.

Sin embargo, las que más varían con el desarrollo son

la proporción de grasa corporal y el volumen relativo del agua extracelular.

¿Qué cambios evolutivos acontecen con respecto a las reservas de grasa?
¿Qué implicaciones tienen tales cambios en cuanto a la distribución de un fármaco?

Durante el **primer año de vida** la proporción de grasa corporal es máxima. Posteriormente desciende hasta un nuevo incremento que tiene lugar en la **etapa prepuberal**.

Los niños y adolescentes tienden a tener una menor proporción de grasa corporal en comparación con los adultos.

Esto tiene implicaciones en relación a los fármacos altamente liposolubles (muchos neurolépticos y antidepresivos), ya que se van a hallar en mayor proporción a nivel plasmático cuando se administren a niños, con menor proporción de grasa corporal.

¿Qué cambios evolutivos acontecen con respecto a la proporción relativa del agua corporal total con respecto a la extracelular?
¿Qué implicaciones tienen tales cambios en cuanto a la distribución de un fármaco?

El agua corporal total disminuye gradualmente desde un 85% del peso de un niño recién nacido hasta un 60% cuando tiene 1 año de vida, nivel que se mantiene hasta la adultez.

El agua extracelular decrece gradualmente desde un 40 o 50% del peso corporal en el neonato hasta un 15 o 20% en las edades comprendidas entre los 10 y 15 años.

Por tanto, en el mismo sentido que ocurría con la cantidad de grasa corporal, la mayor proporción de agua extracelular en los niños con respecto a los adultos, derivará en una mayor concentración en plasma de aquellos fármacos hidrosolubles.

¿En qué consiste la metabolización?

¿Qué órganos pueden estar implicados en tal proceso?

Consiste en la **degradación o descomposición** de las sustancias químicas o moléculas que conforman el agente farmacológico **en sustancias más simples** para facilitar su posterior eliminación (o reciclaje?).

¿Dónde se lleva a cabo la metabolización?

Los agentes que efectúan la metabolización son las enzimas.

La gran mayoría de ellos se hallan en el **hígado**, por lo tanto, éste es el órgano donde se produce la mayor parte de la metabolización.

No obstante, las enzimas **también** se pueden localizar en la pared del intestino delgado, en los músculos esqueléticos, en los riñones y en los pulmones.

¿Cuáles son las fases de la metabolización?

¿Pasan todos los fármacos por tales fases?

La denominada **fase I** comprende el conjunto de reacciones metabólicas (la hidroxilación, la reducción y la hidrólisis) que sufren los fármacos en el hígado

a cargo de las enzimas hepáticas microsómicas para una más fácil eliminación.

Los productos de ésta fase son los llamados **metabolitos**, normalmente menos activos y tóxicos que los componentes de los cuales derivan

La **fase II** puede acontecer en casi cualquier órgano y consiste en la **conjugación de los metabolitos resultantes de la fase I con el ácido glucorónico, el sulfato u otros**

para su posterior excreción vía urinaria u a través de otros fluidos corporales.

Es importante destacar que no todos los fármacos pasan por esas fases; algunos son excretados sin haber sido metabolizados

(p.ej., el litio y la gabapentina)

y otros pasan directamente a la fase II,

hecho que les convierte en fármacos de primera elección a instancias de una insuficiencia hepática, por no depender la conjugación exclusivamente de éste órgano.

¿Qué son los citocromos?

Los citocromos son enzimas localizados principalmente en el hígado que metabolizan dos tipos de sustratos:

los endógenos

(p.ej., los esteroides del propio cuerpo, los lípidos y los ácidos grasos)

y los exógenos

(p.ej., las toxinas y las drogas).

El citocromo más involucrado en la metabolización de las drogas por vía hepática en los humanos es el llamado CYP3A, que constituye el 30% del total de citocromos hepáticos.

¿Depende la metabolización de un fármaco psicotrópico de la acción de un solo citocromo?

Hay pocos fármacos que sean metabolizados únicamente por un citocromo

(p.ej. la desimipramina, vía CYP2D6, o el triazolam, vía CYP3A);

la mayoría requieren varios citocromos para ser completamente metabolizados.

A título de ejemplo, la **sertralina** es n-demetilada por seis de ellos

y la **clormipramina**,

demetilada por **CYP1A2**, **CYP2C19** y **CYP3A**

para convertirse en desmetilclormipramina,

un metabolito que luego es hidroxilado por **CYP2D6**.

¿Qué papel juega la genética

en relación a la metabolización e los fármacos vía citocromos

Se sabe que entre un 7 y un 10% de individuos de raza blanca presenta una deficiencia genética del citocromo CYP2D6, lo que conlleva una metabolización menos eficiente de aquellos fármacos metabolizados por el 2D6, viéndose incrementados los niveles en sangre del fármaco cuando entra en la sangre.

Por otro lado, algunos individuos asiáticos tienen una variante del 2D6 que les hace metabolizar más lentamente ciertos fármacos, por lo que requieren menos dosis para alcanzar niveles en sangre y efectos terapéuticos.

En el mismo sentido, entre un 1 y un 3% de blancos, son metabolizadores lentos del CYP2C9 y, entre un 18 y un 23% de japoneses y de un 2 a un 3% de blancos y afro-americanos lo son para el CYP2C19.

Menos de cinco blancos entre mil son metabolizadores lentos de ambos, hallándose en especial riesgo

los niveles altos de sustratos metabolizados por ambas vías, así por ejemplo, algunos tricíclicos, el propranolol, el citalopram o el escitalopram.

¿Qué particularidades puede presentar la población pediátrica en cuanto a la metabolización de un psicofármaco?

Las enzimas hepáticas como los citocromos son más eficaces durante la infancia que en el periodo adulto, disminuyendo después de la pubertad.

Ello supone que la capacidad de metabolización hepática en los niños es superior,

lo que en términos de medicación derivará en una necesidad de administrar dosis superiores de fármacos metabolizados por tales enzimas para conseguir niveles plasmáticos comparables a los de los adultos o adolescentes.

¿Cuál es el principal órgano encargado de la excreción?

La excreción de un fármaco se produce **sobretudo a nivel renal** hallándose implicados tres mecanismos:
la **filtración glomerular**,
la **secreción tubular mediante mecanismos de transporte activo**
y la **reabsorción**.

Los niños tienen una mayor eficiencia de porcentaje en filtración glomerular comparados con los adultos con lo que la excreción es más rápida

¿En qué consiste la farmacodinámia?

Asi como los principios farmacocinéticos, absorción, distribución, metabolización y eliminación, tienen efectos sobre el fármaco, los farmacodinámicos conciernen a los efectos que sobre el cuerpo ejercen los fármacos a partir de su unión con sus receptores intracelulares.

Dicho de otro modo:

la farmacocinética describe qué provoca el cuerpo en el fármaco y la farmacodinámia, qué provoca el fármaco en el cuerpo.

A nivel farmacodinámico,

¿cuáles son las tres principales funciones del cerebro humano para la comprensión de los mecanismos de acción de los fármacos psicotropos?

Son la circuitería neuronal, la neurotransmisión sináptica y el procesamiento intracelular de la información.

¿Cuáles son los principales sistemas anatómicos implicados en el procesamiento de la información?

Gran parte de la conducta humana puede concebirse en términos de procesamiento de la información, el cual a su vez comprende:

la recogida de información sensorial, la creación de una representación y la producción de una respuesta.

Estas tres funciones del procesamiento de la información **tienen sustratos neuroanatómicos** que las sustentan, caracterizados por el uso de neurotransmisores específicos.

Tales estructuras se pueden limitar a:
la corteza, el tálamo, los ganglios basales y el lóbulo medial temporal

¿Cuáles son las partes de la neurona? ¿Qué funciones principales desempeñan?



La neurona puede dividirse en tres componentes:
el cuerpo celular (o soma), las dendritas y el axón.

La síntesis de proteínas y de otras partes estructurales de la neurona tiene lugar, generalmente, en el soma.

Por ejemplo, ahí se llevan a cabo la síntesis de todos los receptores específicos y las enzimas para la producción de neurotransmisores.

El axón es una fina extensión tubular del cuerpo neuronal por la que circulan impulsos eléctricos hasta las terminaciones nerviosas.

Normalmente las neuronas disponen de un solo axón.

Atendiendo a la longitud del axón, el rango puede ir desde neuronas con un axón inferior a 1 mm., hasta neuronas con un axón que supere el metro (como las neuronas motoras que inervan las extremidades).

Las dendritas sirven de estructuras para recibir inputs procedentes de otras neuronas.

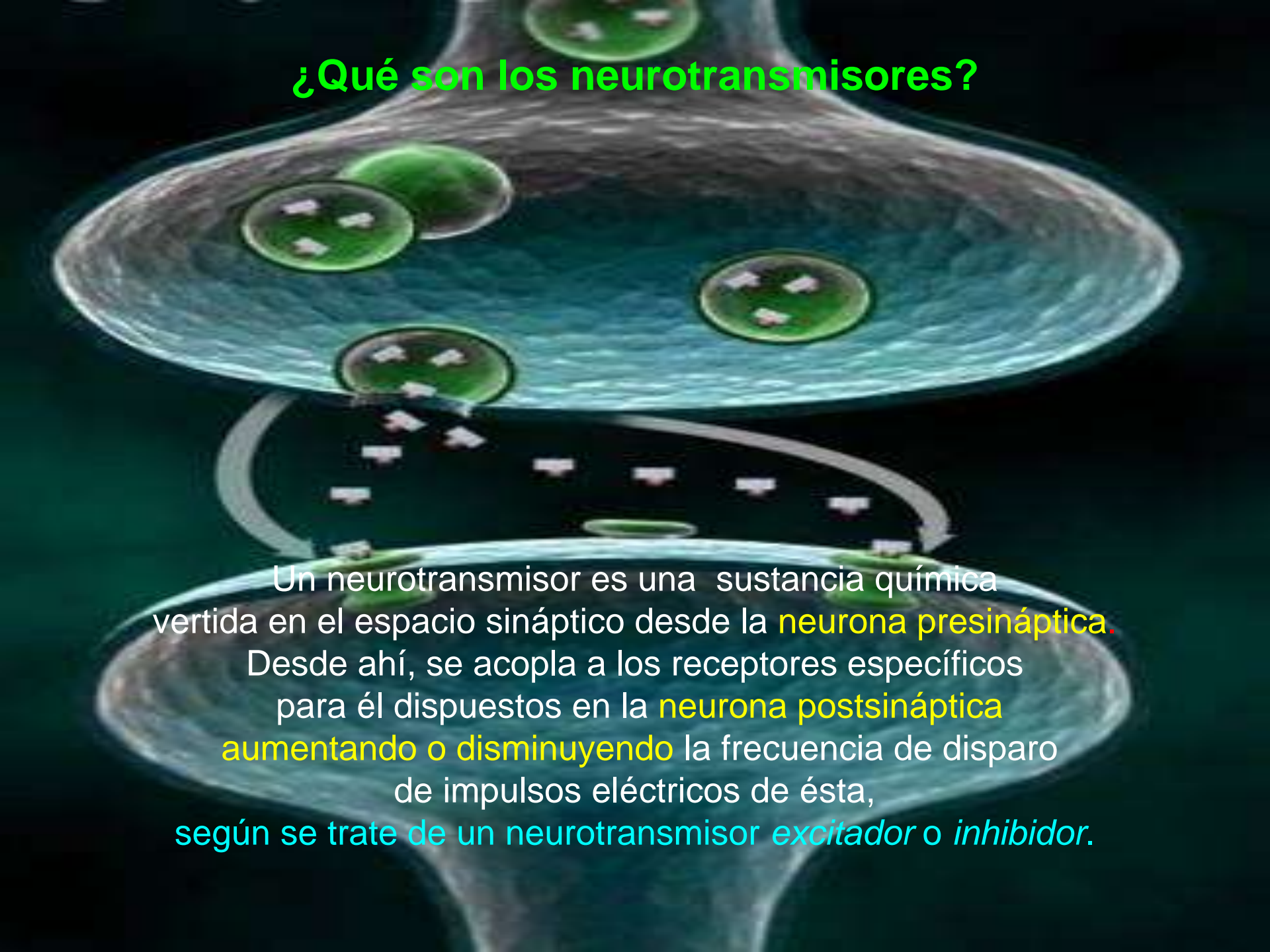
¿Qué es la sinapsis?

La sinapsis es una estructura especializada que participa en la transmisión de información de una neurona a otra.

Es el **área cerrada** formada **entre** el terminal axónico o botón de la neurona que emite la información (**presináptica**) y la membrana dendrítica de la neurona receptora (**postsináptica**).

Esta transmisión se efectúa habitualmente a través de los neurotransmisores.

¿Qué son los neurotransmisores?



Un neurotransmisor es una sustancia química vertida en el espacio sináptico desde la **neurona presináptica**. Desde ahí, se acopla a los receptores específicos para él dispuestos en la **neurona postsináptica** **aumentando o disminuyendo** la frecuencia de disparo de impulsos eléctricos de ésta, según se trate de un neurotransmisor *excitador* o *inhibidor*.

¿Cuáles son los sistemas de neurotransmisores principales?

Los más importantes sistemas de neurotransmisores pueden dividirse en **dos grupos basados en su distribución anatómica.**

El primer grupo engloba las neuronas **serotonérgicas, dopaminérgicas, noradrenérgicas y colinérgicas**. Se originan en pequeños grupos de neuronas densamente compactas del **cerebro anterior y del tronco cerebral**, y se proyectan mediante fibras de largo alcance.

Estos son los sistemas de neurotransmisores más relevantes para la acción de los psicofármacos que se utilizan con más frecuencia.

El segundo grupo lo integran los sistemas **GABAérgicos y glutamatérgicos.**

Sus neuronas son las más prevalentes y están **extensamente distribuidas en el cerebro humano**, por lo cual, su modulación tiene muchos efectos sobre otros sistemas neuronales

2. PSICOFARMACOLOGÍA PEDIÁTRICA : ASPECTOS CONCEPTUALES

¿Cuál es el origen de la psicofarmacología pediátrica?

El estudio clínico dirigido por **Charles Bradley** en 1937 se cita en la literatura como el inicio de la psicofarmacología pediátrica. En este estudio abierto, la mezcla de levoanfetaminas y dextroanfetaminas (Benzedrina) se administró a un grupo de 30 niños con síntomas mixtos conductuales y emocionales.

Bradley y colaboradores observaron que los chicos caracterizados como “ruidosos, agresivos y dominantes” se encontraban más calmados y eran más fáciles de tratar.

En la revista ***American Journal of Psychiatry, Molitch y Eccles (1937)***, publicaron el que quizás fuera el primer estudio placebo-control en psiquiatría infantil.

En este estudio, 93 chicos descritos como delincuentes juveniles fueron asignados aleatoriamente a dosis graduales de Benzedrina o placebo.

El grupo de Benzedrina mostró mejoras a través de un control de capacidades de aprendizaje, control motor y memoria a corto plazo; superando la mejoría del grupo placebo.

¿Qué principios generales debemos contemplar dentro del campo de la psicofarmacología de la infancia y la adolescencia?

El papel del desarrollo.

Los límites del diagnóstico categorial y la comorbilidad.

Los síntomas objetivos y la integración de la información de múltiples informantes

Los efectos secundarios: control de riesgos y beneficios.

El papel de los padres y el conocimiento de la medicación.

La combinación de distintas modalidades de tratamiento en psicofarmacología.

El papel de la experiencia clínica en la toma de decisiones.

EL PAPEL DEL DESARROLLO

Los adultos comparados con los niños y adolescentes ¿Muestran respuestas distintas a los mismos psicofármacos?

En primer lugar, los niños suelen metabolizar y eliminar los fármacos del cuerpo más rápidamente que los adultos, obteniendo como resultado una menor vida media del fármaco.

Esto se debe aparentemente a un **mayor tamaño del hígado** en relación a la proporción total del cuerpo y a una **mayor eficiencia de porcentaje de filtración glomerular** en los niños comparados con los adultos

Así pues, los niños requieren mayores dosis por peso para alcanzar niveles terapéuticos, comparados con los adultos

Además, otra consideración farmacocinética es que pueden haber efectos de edad sobre la acción del fármaco como ocurre con el sistema nervioso central que sufre un desarrollo sustancial durante la **adolescencia**.

Por ejemplo:

Mayor riesgo de reacciones distónicas a los neurolépticos
Los antidepresivos tricíclicos son menos efectivos que en los adultos

LOS LÍMITES DEL DIAGNÓSTICO CATEGORIAL Y LA COMORBILIDAD

¿Qué dificultades entraña el diagnóstico en Psiquiatría infanto-juvenil?

La alta frecuencia de **comorbilidad** en psiquiatría infantil hace pensar en que muchos de los trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes son probablemente heterogéneos con respecto a su etiología.

Así por ejemplo,

En adolescentes con TOC, los tics son una característica comórbida común.

En estos pacientes la presencia de tics parece estar asociada con una baja probabilidad de respuesta positiva a monoterapia con ISRS

También hay que reconocer **las limitaciones del diagnóstico psiquiátrico y del actual sistema nosológico de clasificación.**

LOS SÍNTOMAS OBJETIVO Y LA INTEGRACIÓN DE LA INFORMACIÓN DE MÚLTIPLES INFORMANTES

¿Qué importancia tiene la valoración pretratamiento y la identificación de los síntomas objetivo?

Dado el elevado porcentaje de comorbilidad psiquiátrica la identificación de síntomas objetivos para la intervención psicofarmacológica dificulta la práctica clínica.

Uno de los desafíos en la práctica en psiquiatría infanto-juvenil es la búsqueda de información de múltiples fuentes, por un lado la de niños y padres (como mínimo), y en muchos casos la del profesor del niño o de otros cuidadores.

Estos instrumentos clínicos ayudan en el establecimiento de una línea base del pretratamiento para valorar la severidad de los síntomas.

Algunos cuestionarios de síntomas también pueden usarse para evaluar los cambios clínicos a lo largo del tiempo de tratamiento.

Estos cuestionarios de síntomas no pueden reemplazar la entrevista y la observación directa de padres y niños.

La integración de toda la información reunida permite identificar el principal síntoma objetivo y seleccionar la medicación apropiada en combinación con las intervenciones necesarias.

LOS EFECTOS SECUNDARIOS: CONTROL DE RIESGOS Y BENEFICIOS

¿Cómo controlar los efectos secundarios de un medicamento?

El **incremento** de nuevos fármacos psicotropos, **su uso extendido** en poblaciones pediátricas y el **incierto impacto** de las medicaciones psicotropas **sobre el desarrollo** subrayan la importancia de valorar los efectos adversos.

Actualmente, no hay un claro consenso acerca del mejor método para obtener información sobre los efectos adversos de la farmacoterapia.

EL PAPEL DE LOS PADRES Y EL CONOCIMIENTO DE LA MEDICACIÓN.

¿Cuál ha de ser el papel de los padres en el tratamiento psicofarmacológico de niños y adolescentes?

La colaboración y el compromiso activo de la familia del niño son esenciales para el cumplimiento del tratamiento farmacológico.

Una entrevista detallada con los padres

sobre la recomendación de la medicación y las alternativas de tratamiento son partes necesarias para el inicio de un tratamiento psicofarmacológico.

Además, la familia y el niño también deben de tomar parte en la selección final de la medicación.

Una vez elegida, la dosis programada, los efectos secundarios, los resultados anticipados sobre los síntomas objetivos y el final del tratamiento deben siempre de revisarse.

Esta entrevista también ofrece una oportunidad única para evaluar unas expectativas no realistas sobre la medicación.

La falta de participación de los padres en el tratamiento es siempre causa de un bajo cumplimiento en la prescripción, determinando el éxito o el fracaso de la intervención

LACOMBINACIÓN DE MODALIDADES DE TRATAMIENTO EN PSICOFARMACOLOGÍA

¿Cuál es el papel del tratamiento psicofarmacológico
en los tratamientos multimodales?

El tratamiento psicofarmacológico constituye una de las partes de un tratamiento multimodal que incluye por concepto otro tipo de intervenciones. **Deben realizarse un mayor número de estudios** que comparen la eficacia de los distintos tipos de psicoterapia con tratamientos psicofarmacológicos o con placebo.

EL PAPEL DE LA EXPERIENCIA CLINICA EN LA TOMA DE DECISIONES

¿Qué métodos tenemos a la hora de evaluar el soporte empírico de un fármaco psicotropo?

Todo plan de tratamiento debería basarse en evidencias empíricas.

El *International Algorithm Project* ha proporcionado tres clases de métodos principales de tratamiento de acuerdo a su nivel de soporte empírico:

Clase A: Incluye medicación con buen soporte empírico basado en resultados positivos consistentes de estudios aleatorizados controlados.

Clase B: Son fármacos con demostrado apoyo empírico, pero inconsistente, son resultados de estudios aleatorios controlados o resultados positivos de muestras pequeñas.

Clase C: Incluyen fármacos con mínimo soporte empírico, basado en el cúmulo de experiencia clínica de casos y estudios abiertos.

En base a ello y como ejemplo relevante en psicofarmacología pediátrica podemos decir que hay un correcto soporte empírico en los siguientes casos:

estimulantes para el TDA-H,
fluvoxamina para el TOC y otros trastornos de ansiedad,
sertralina para el TOC y fluoxetina para la depresión y el TOC.

ANTES DE EMPEZAR:

RESPUESTA CON UN FÁRMACO —————> **MEJORÍA**
REMISIÓN CON UN FÁRMACO —————> **RESOLUCIÓN**

3 .TRATAMIENTOS PSICOFARMACOLÓGICOS ESPECÍFICOS EN LA INFANCIA Y EN LA ADOLESCENCIA

3.1. PSICOESTIMULANTES

¿Qué aplicaciones clínicas tienen los psicoestimulantes?

El tratamiento de primera elección para el TDAH son los psicoestimulantes,

El TDAH se caracteriza por inatención, impulsividad e hiperactividad, aunque los actuales consensos incluyen subtipos

Estudios epidemiológicos indican

que el TDAH afecta del **3.5% al 5%** de los niños en edad escolar

La prevalencia es mayor en los **niños** que en las niñas.

¿Cuál es el soporte empírico de los psicoestimulantes?

La base empírica para el uso de estimulante en niños con TDAH se basa en más de **350** estudios aleatoriosa a doble ciego bajo control con placebo efectuados en los **últimos 30 años** (Spencer y cols., 2000).

El estudio de tratamiento multimodal (**MTA**) de niños con TDA-H, con una muestra de 576 niños ofreció convincentes resultados acerca del tratamiento a largo término del metilfenidato.

¿ Cuáles son los mecanismos de acción de los psicoestimulantes?

Aunque los estimulantes han llegado a ser el tratamiento estándar en el TDAH su mecanismo de acción no es claramente conocido

El mecanismo de acción para anfetaminas y metilfenidato es algo diferente

El metilfenidato activa la liberación de dopamina almacenada y inhibe la recaptación de dopamina en el transportador de dopamina presináptico.

Las anfetaminas también bloquean la recaptación, pero activan la liberación de nueva síntesis de dopamina de forma más selectiva.

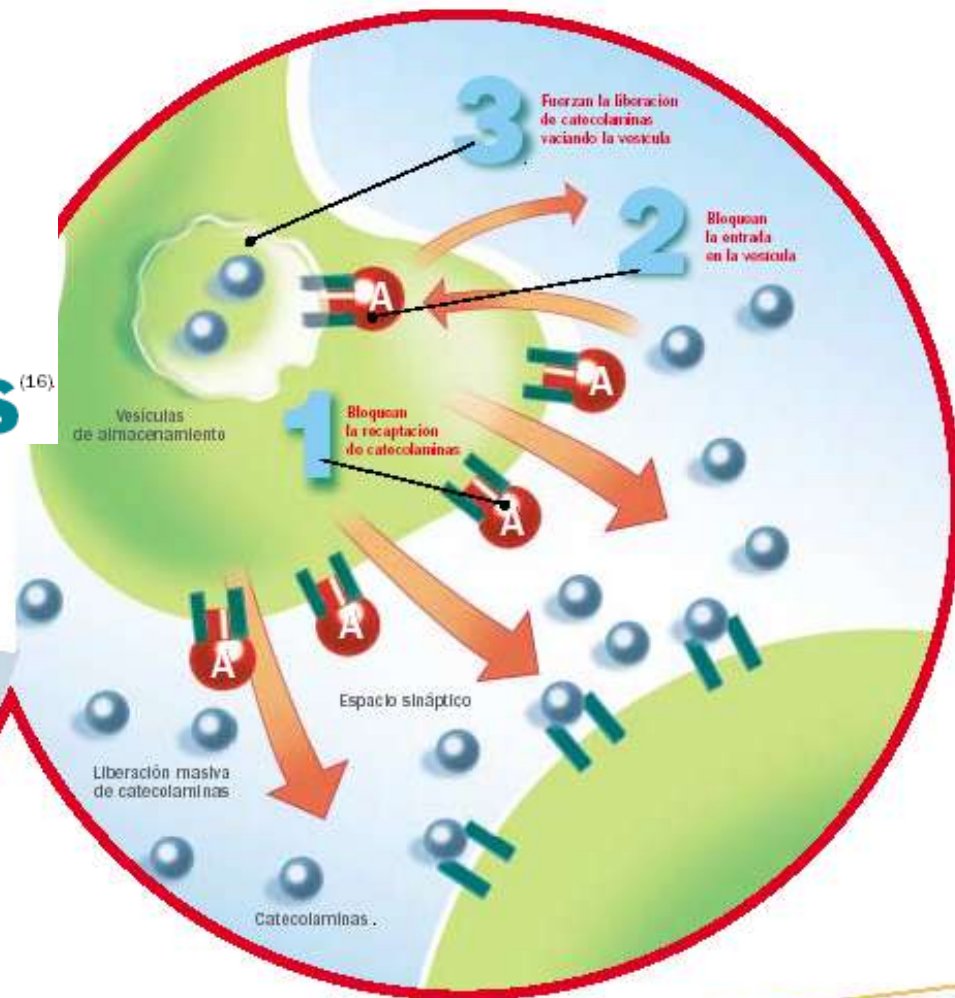
Estos efectos combinados aumentan la función dopaminérgica en el estriado y, menos indirectamente en el córtex prefrontal.

El metilfenidato NO es una anfetamina

Aunque el **METILFENIDATO**
y las **ANFETAMINAS**
son clasificados como estimulantes,
sus acciones farmacológicas

son muy diferentes (16)

	MTF	ANFETAMINAS
Bloqueo de proteínas recaptadoras de catecolaminas	✓	✓
Bloqueo de entrada en la vesícula		✓
Fuerza el vaciado de la vesícula		✓



¿Qué aspectos de los psicoestimulantes son más relevantes a partir de las últimas actualizaciones?

Los psicoestimulantes son psicofármacos que mejoran la atención, disminuyen la hiperactividad y aumentan el control del impulso. Los más utilizados son el metilfenidato y los derivados anfetamínicos

La farmacocinética de los psicoestimulantes depende de la forma de presentación.

El metilfenidato de acción rápida se absorbe en treinta minutos, en los que ya puede mostrar efectos clínicos, la máxima concentración se alcanza a las dos horas y tiene un efecto terapéutico de 3 a 5 horas, en algunos casos de 6 horas en niños o adolescentes **metabolizadores lentos**.

El metilfenidato de acción prolongada tiene un efecto terapéutico entre 10 y 12 horas.

La dextroanfetamina de acción inmediata alcanza su máxima concentración a las dos horas de su administración y su efecto terapéutico alcanza desde 4 a 6 horas.

PSICOESTIMULANTES

- ✿ ANFETAMINAS } SULFATO DE ANFETAMINA (N.C.)
SULFATO DE DEXTROANFETAMINA (N.C.)
- ✿ METILFENIDATO
- ✿ PEMOLINA (N.C.)

PSICOESTIMULANTES

* ANFETAMINAS

SULFATO ANFETAMINA / SULFATO DEXTROANFETAMINA

SACARATO DEXTROANFETAMINA / ASPARTATO ANFETAMINA

ADDERALL ®

ADDERALL XR ®

SULFATO DE DEXTROANFETAMINA

DEXEDRINE ®

DEXEDRINE SPANSULES ®

DEXTROSTAT ®

* METILFENIDATO

RUBIFÉN ®

RITALIN ® / RITALIN SR ®

CONCERTA ®

METADATE ER ® / METHYLIN ER ®

MEDIKINET ®

* PEMOLINA

CYLERT ®

PSICOESTIMULANTE MAS UTILIZADO: METILFENIDATO

PRESENTACIONES MAS UTILIZADAS:

COMPRIMIDOS

CÁPSULAS SR

COMPRIMIDOS CON GRÁNULOS CRONO

PARCHES TRANSCUTÁNEOS (N.C.)

METILFENIDATO (RUBIFÉN ®)

- ✿ **DOSIS:** DOSIS INICIAL: 5 mg x día
DOSIS USUAL/MÀXIMA: 40/60 mg x día
DOSIS ÓPTIMA: 1-1.5 mg / kg / día
PRECAUCIÓN EN < 6 AÑOS
- ✿ **VIDA MEDIA: 4- 6 h**
ADMINISTRAR 2 - 3 VECES AL DÍA
SIEMPRE ANTES DE LES 17 h
NO DOSIS ÚNICA >20 mg.
- ✿ **EFFECTOS SECUNDARIOS:** ANOREXIA – INSOMNIO
CEFALEAS – TICS
IRRITABILITAT – DEPRESIÓN
H.A. /TAQ./ARRITMIA

METILFENIDATO S.R (CONCERTA ®)

- ✿ **DOSIS:** DOSIS INICIAL: 18 mg x día
DOSIS USUAL/MÀXIMA: 36/54 mg x día
PRECAUCIÓN EN < 6 AÑOS
- ✿ **VIDA MEDIA: 8-10 h**
ADMINISTRAR 1 VEZ AL DÍA POR LA MAÑANA
SIEMPRE 1h ANTES DEL INICIO ESCOLAR
- ✿ **EFFECTOS SECUNDARIOS:** ANOREXIA – INSOMNIO
CEFALEAS – TICS
IRRITABILITAT – DEPRESIÓN
H.A./TAQ./ARRITMIA

METILFENIDATO (MEDIKINET ®)

*** DOSIS:** **DOSIS INICIAL: 10-20 mg x día**
DOSIS USUAL/MÀXIMA: 60 mg x día
PRECAUCIÓN EN < 6 AÑOS

*** VIDA MEDIA: 8 h**

ADMINISTRAR UNA VEZ AL DIA POR LA MAÑANA
SIEMPRE 1h ANTES DEL INICIO ESCOLAR

•EFECTOS SECUNDARIOS: **ANOREXIA – INSOMNIO**
CEFALEAS – TICS
IRRITABILITAT – DEPRESIÓN
H.A./TAQ./ARRITMIA

METILFENIDATO → EFECTOS CLÍNICOS

*** DOSIS BAJAS:**

↑ ATENCIÓN

**SELECTIVA
SOSTENIDA
DIVIDIDA
ALTERNANTE**

*** DOSIS ALTAS:**

↓ HIPERACTIVIDAD / IMPULSIVIDAD

DEXTROANFETAMINA (DEXEDRINE ®)

DOSIS: **DOSIS INICIAL: 2.5 mg 2 veces al día**
DOSIS USUAL/MÁXIMA: 20/30 mg x día
DOSIS ÓPTIMA: 0.5 mg /Kg / día

VIDA MEDIA: 5-7 h

EFECTOS SECUNDARIOS: ANOREXIA Y PÉRDIDA DE PESO

PEMOLINA (CYLERT ®)

TOTALMENTE DESACONSEJADA SU UTILIZACIÓN

DOSIS: DOSIS INICIAL 37.5 mg x día

DOSIS USUAL / MÁXIMA 75/112.5 mg día

DOSIS ÓPTIMA; 0.6-4 mg x Kg

VIDA MEDIA: 8-10 h

ADMINISTRAR UNA VEZ AL DÍA POR LA MAÑANA

EFFECTOS SECUNDARIOS: HEPATITIS

Iniciado ya el tratamiento, ¿Cómo hay que realizar un adecuado seguimiento ?

Controlando peso, talla, presión arterial y pulso.
No es obligatorio practicar analítica sanguínea,
pero sí un estudio cardiológico completo
que descarte la presencia de patología cardiaca.

La duración del tratamiento depende de cada paciente.
Se pueden practicar pruebas de suspensión, si bien no antes del año.
Puede hacerse bajando la dosis a la mitad durante una semana
y valorando la evolución sin medicación,

con opinión escolar sin conocimiento de causa, las dos semanas consecuentes.

No obstante son tratamientos de larga duración,
siendo poco frecuentes los pacientes que pueden retirar la medicación
en los primeros años de tratamiento.

Los psicoestimulantes son medicamentos que deben de administrarse
diariamente, sin suspenderse los festivos.

MITOS DE LOS PSICOESTIMULANTES

Cuando administramos un psicoestimulante debemos comprender que aún existen actitudes de **desconfianza** frente a los psicofármacos, con ideas falsas, creencias erróneas y prejuicios que impiden en muchos casos un adecuado cumplimiento terapéutico.

Los padres **piensan que producen adicción y dependencia, que alteran la personalidad** del niño o del adolescente o por el contrario que los psicoestimulantes son la **solución de todos sus problemas**.

Es fundamental puntualizar todos estos aspectos con la familia, ya que el cumplimiento de la prescripción depende de ellos.

Finalmente no olvidemos que son fármacos que se utilizan en clínica pediátrica desde hace más de 50 años.

ADHD BLACK BOX

ADHD Black Box Warning On Psychiatric/Cardiac Events Is Unnecessary, Pediatric Committee Says. Potential episodes of psychosis, aggression and cardiac events with attention deficit drugs in children do not warrant a black box warning, FDA's Pediatric Advisory Committee said March 22.

In February, FDA's Drug Safety & Risk Management Advisory Committee suggested that a black box warning be added to ADHD drugs for cardiovascular risks in adults.

The committee felt that the cardiovascular events were not of a similar risk in ADHD children as adults, except for those with cardiovascular abnormalities. The committee also declined to endorse a black box for psychiatric events, including aggression, and suicidality.

Instead, the risk of psychiatric events and aggression should be described in the warnings section of labeling of all ADHD drugs, the committee said. Current labeling language for amphetamine drugs on cardiovascular risks in patients with structural cardiac abnormalities should also be extended to all ADHD drugs, the committee agreed.

The pediatric committee also recommended that a medication guide be issued for ADHD drugs describing the potential psychiatric, aggression, and cardiovascular risks. The drug safety committee also recommended a MedGuide for cardiovascular risks at its Feb. 9 meeting.

Warnings should include a suggestion to physicians that ADHD drug use be halted if a psychotic event occurs, the committee said. Committee members were particularly concerned about hallucinations in children.

The committee said that the decision about whether to continue therapy following an aggression event is more complex and that the physician and parent should evaluate whether the risk outweighs the benefit the child is deriving from therapy.

The recommended warnings and MedGuide should apply to all ADHD drugs whether or not they are traditional stimulants, the committee concluded. That includes drugs such as Lilly's **Strattera** (atomoxetine) and Cephalon's pending **Sparlon** (modafinil), in addition to traditional stimulants such as Shire's **Adderall** (amphetamine) and methylphenidate products like J&J's **Concerta** and Novartis' **Ritalin**.

On March 23, FDA's Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee will review Cephalon's application for Sparlon.

To watch a webcast of this meeting, click the button below. To order videotapes & DVDs, email FDATV@elsevier.com or call 800-627-8171.

Posted: Thursday, **March 23, 2006**

**3.2 OTROS PSICOFÁRMACOS NO PSICOESTIMULANTES
UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL TDAH.**

¿ Qué es la Atomoxetina ?

La atomoxetina anteriormente denominada tomoxetina, **es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina.**

Propuesto inicialmente como antidepresivo, su baja eficacia antidepresiva planteó la búsqueda de otra estrategia terapéutica, con lo que se orientó su aplicación hacia el tratamiento del TDAH.

El mecanismo de acción de la atomoxetina no se conoce en profundidad.

Posiblemente está relacionado con la inhibición selectiva de la recaptación de noradrenalina, incrementando la actividad de la noradrenalina, y su rol en equilibrar la regulación de la neurotransmisión noradrenérgica y dopaminérgica asociada a este trastorno

Según estudios neurobiológicos y farmacológicos que respaldan la hipótesis de que el TDAH es un trastorno noradrenérgico en el que es esencial lograr un equilibrio entre la actividad noradrenérgica y dopaminérgica.

ATOMOXETINA (STRATTERA ®)

DOSIS: **DOSIS INICIAL:** 0.5 mg/Kg x día (3 días) → 1.2 mg/kg x día

DOSIS MÁXIMA: 80/100 mg x día

NO ALCANZAR LOS 100 mg x día ANTES DE 2 SEMANAS

DOSIS ÚNICA MATINAL O CADA 12 h

EFFECTOS SECUNDARIOS :

**CEFALEAS-DOLOR ABDOMINAL-ANOREXIA-MAREOS
VÓMITOS-HIPERTENSIÓN ARTERIAL-TAQUICARDIA**

3.3 ANTIPSICÓTICOS

¿Cuáles son las aplicaciones clínicas de los antipsicóticos en niños y adolescentes?

Los antipsicóticos se introdujeron en la psiquiatría adulta a comienzos de los años 50 y fueron utilizados en niños poco después.

Los antipsicóticos se pueden clasificar, según la familia química, Alternativamente, pueden ser clasificados de acuerdo con su potencia relativa de bloqueo de la dopamina. Está empezando a ser habitual la clasificación de antipsicóticos como típicos (o clásicos) y atípicos.

Los usos pediátricos de los antipsicóticos incluyen el tratamiento de la psicosis, severos problemas de conducta relacionados con el autismo y otros desórdenes del desarrollo, agresión, tics, y como tratamiento adjunto en enfermedades bipolares y TOC.

3.3.1 ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS

¿Cuáles son los antipsicóticos típicos o clásicos más importantes?

Los antipsicóticos típicos o clásicos más importantes utilizados en niños y adolescentes son la clorpromacina, la tioridacina , el haloperidol, la flufenacina, el tiotixeno y la pimozida

↓
NO

3.3.2 ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

¿Cuáles son los antipsicóticos atípicos más importantes?

Los antipsicóticos atípicos más importantes utilizados en niños y adolescentes son la clozapina, risperidona, quetiapina, olanzapina , zipresidona y el aripiprazol.

¿Cuáles son los mecanismos de acción de los antipsicóticos?

La principal acción terapéutica de los antipsicóticos **típicos** es **bloquear los receptores postsinápticos de D2**

Por el contrario, los antipsicóticos **atípicos** **bloquean los receptores postsinápticos de la dopamina y la serotonina.**

Estas diferencias de los atípicos disminuyen el riesgo de los efectos extrapiramidales y quizás también el de la discinesia tardía (DT).

Esto también puede contribuir a los efectos beneficiosos sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia,

Las medicaciones antipsicóticas tienen también efectos **anticolinérgicos y antihistaminérgicos, bloqueando también las vías adrenérgicas.**

Estas propiedades farmacológicas adicionales tienen impacto en el perfil de sus efectos secundarios.

Así por ejemplo, la clorpromacina y la tioridacina causan más sedación, sequedad de boca, estreñimiento y tendencia a producir hipotensión

¿Cuáles son los efectos secundarios de los antipsicóticos?

(1)

Además de los síntomas extrapiramidales,

los efectos secundarios de los medicamentos antipsicóticos típicos en niños y adolescentes incluyen afectación cognitiva, fobia escolar, incremento de peso y estado depresivo. La somnolencia es un efecto secundario común

Los efectos secundarios anticolinérgicos como la sequedad de la boca, el estreñimiento, y la visión borrosa también deberían controlarse.

La tioridacina, pimocida, y otros antipsicóticos pueden prolongar los tiempos de conducción cardiaca, por lo que se aconseja realizar controles ecg, antes de iniciar el tratamiento y durante el mantenimiento del tratamiento con antipsicóticos.

¿Cuáles son los efectos secundarios de los antipsicóticos?

(2)

A pesar de que los antipsicóticos **atípicos** son menos propensos a causar síntomas extrapiramidales, no están libres de tener efectos secundarios.

La clozapina está asociada a un bajo riesgo de **agranulocitosis**.

Otro efecto secundario de la clozapina es la **taquicardia**.

Un efecto secundario que ha sido repetidamente registrado por **clozapina, olanzapina, quetiapina, y risperidona** es **el aumento de peso**.

El incremento de peso es probablemente mayor con clozapina, seguido por olanzapina, risperidona y quetiapina. En estos casos siempre hay que controlar el IMC y la glucemia y el colesterol cada seis meses.

La **olanzapina** también puede contribuir a **incrementar los triglicéridos y causar diabetes Tipo II**

La **risperidona** aumenta la prolactina, por lo que hay que valorar en niñas **la anovulación e infertilidad y en ambos sexos la galactorrea**.

Los casos registrados de **hepatotoxicidad** con risperidona son raros, sin embargo se aconsejan medidas periódicas de control de los niveles de enzimas hepáticas durante el mantenimiento del tratamiento

3.4 ANTIDEPRESIVOS

¿Qué enfermedades psiquiátricas abarcan los tratamientos antidepresivos?

Los antidepresivos incluyen un grupo de componentes químicamente diversos que han demostrado ser efectivos en el tratamiento de adultos con **depresión mayor**.

Más recientemente, varios antidepresivos se han usado en el tratamiento de adultos con otros trastornos, incluyendo **TOC, Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), trastorno de pánico, fobia social, y trastorno por estrés postraumático**.

Estas extensas aplicaciones clínicas también están siendo llevadas a cabo con una frecuencia cada vez mayor en la población pediátrica, a pesar de que el nivel de soporte empírico varía bastante según el trastorno.

¿Cómo se clasifican los antidepresivos ?

.Los antidepresivos pueden clasificarse en cuatro grupos:

Antidepresivos **tricíclicos**

Antidepresivos **inhibidores de la monoxidasa (IMAO)**

Antidepresivos **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)**

Otros antidepresivos

3.4.1 ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

¿Cuáles son los mecanismos de acción de los antidepresivos tricíclicos?

Los ATC, variando en diferentes grados, inhiben la recaptación de NE por las neuronas presinápticas. A través del tiempo, este efecto farmacológico aumenta la neurotransmisión noradrenérgica.

La **clorimipramina** es el único ATC que **es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina**. Se supone que esta propiedad explica la superioridad de la clorimipramina en el tratamiento del TOC

¿Qué sabemos sobre la farmacocinética de los antidepresivos tricíclicos?

Los niveles plasmáticos de los ATC pueden mostrar las grandes variaciones individuales tomando la misma dosis oral por las diferencias genéticas en la actividad enzimática del CYP 450.

De este modo, los niveles terapéuticos de los ATC no están bien establecidos en poblaciones pediátricas.

Los niveles plasmáticos son útiles, además, para identificar a niños con baja o rápida actividad metabólica, descartar toxicidad, y evaluar el cumplimiento.

¿Cuál es la dosis óptima diaria de los principales antidepresivos tricíclicos en niños y adolescentes?

	DOSIS INICIAL	DOSIS MÁXIMA
Imipramina (Tofranil®)	1,5mg. x kg. x día	2,5mg. x Kg. x día
Clorimipramina (Anafranil®)	25mg. x día	3mg. x kg. x día

¿Cuáles son los efectos secundarios de los antidepresivos tricíclicos?

Antes de iniciar cualquier tratamiento con ATC se debería practicar un **estudio ecg** y valorar la **tensión arterial**. Es también útil conocer **antecedentes de síncope** en el paciente, así como los episodios de **muerte súbita** en familiares cercanos.

Los ATC se asocian con una serie de efectos secundarios que incluyen **la sedación, mareos, sequedad de boca, sudoración, aumento de peso, retención de orina, agitación y temblores**.

Se pueden reducir estos efectos disminuyendo la dosis, o cambiando la programación de las dosis

El tratamiento psicofarmacológico con ATC en paidopsiquiatría requiere siempre tener en cuenta los siguientes aspectos:

Una dosificación gradual dentro de unos márgenes claramente ajustados al peso,

Control ecg,

Una valoración completa de los riesgos:

Proporción del beneficio en el proceso de planificación del tratamiento.

Su uso selectivo en pacientes que no responden a fármacos de primera línea.

3.4.2 ANTIDEPRESIVOS INHIBIDORES DE LA MONOAMINOXIDASA (IMAO)

¿Qué riesgos implica el uso de los IMAO en niños y adolescentes?

Los riesgos que implica el uso de los IMAO, a pesar de sus éxitos terapéuticos, han ido desplazando el uso de este tipo de psicotropos para casos muy específicos.

Si ello ha ocurrido en el terreno adulto, con mayor motivo ha de reservarse su prescripción en niños y adolescentes.

Su mayor peligro es el aumento de la tensión arterial por ingestión de Tiramina.

Solo 20mg de Tiramina ya producen una severa crisis hipertensiva, por lo que la dieta es imprescindible, variable de bajo cumplimiento en la infancia y adolescencia, si tenemos en cuenta que alimentos tan comunes como la naranja, las habas, los quesos curados, el hígado de pollo o de vaca, las sopas preparadas o las aves, carnes o pescados en conserva, contienen un alto contenido en Tiramina.

Los IMAO más utilizados en la actualidad son la fenelcina, la tranilcipromina y la modobemida.

**3.4.3 ANTIDEPRESIVOS INHIBIDORES SELECTIVOS
DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS).**

¿Qué son los ISRS?

Los ISRS son un grupo de fármacos que potencialmente **inhiben el retorno de serotonina en las neuronas presinápticas**. Los ISRS incluyen la **fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram y escitalopram**

En contraste con la clorimipramina, que inhibe la recaptación tanto de NE como de serotonina, estos nuevos componentes restringen su acción a la inhibición de la recaptación de serotonina.

¿Cuáles son las aplicaciones clínicas y soporte empírico de los ISRS?

La introducción de los ISRS, empezando con fluoxetina a finales de los 80 ha tenido un importante impacto en la práctica pediátrica. Comparado con los ATC, **la monoterapia** con ISRS es relativamente simple. Como grupo, estos psicotropos son generalmente **bien tolerados**, típicamente pueden ser **administrados una vez al día**, y **no requieren controles de niveles de sangre o ecg**.

En las últimas investigaciones con clorimipramina y fluoxetina bajo control con placebo y sertralina y paroxetina en depresión, y con fluvoxamina en trastornos de ansiedad (no TOC)), en poblaciones pediátricas, se confirma que los ISRS son superiores al placebo.

¿Qué sabemos sobre la farmacocinética de los ISRS?

Los cinco ISRS citados tienen relativamente **larga vida-media**, **permitiendo el uso de dosis diarias únicas**.

La fluvoxamina, es la que menor vida media tiene, debe ser a veces administrada dos veces al día.

En adultos, la fluoxetina, el citalopram y el escitalopram son los ISRS con una vida media más larga con estimaciones de 48 a 72 horas, y 33 horas.

Además, la fluoxetina tiene un metabolito activo (norfluoxetina) con una eliminación media de 7 a 14 horas.

Fluoxetina y norfluoxetina son potentes inhibidores del CYP 2D6.

A destacar que tras su administración, el tiempo medio de eliminación es de 4-6 días para la fluoxetina y de 4-16 días para la norfluoxetina, pudiendo existir actividad psicofarmacológica durante 6-8 semanas tras interrumpir el tratamiento

¿Cuál es la dosis habitual recomendada para la fluoxetina (Adofén®, Prozac®, Reneuron®)?

La fluoxetina debe utilizarse en niños con una dosis inicial de 5 /10mg por día.
los niños más pequeños pueden empezar por 2,5mg por día.

La fluoxetina se puede aumentar poco a poco
(semanalmente o en intervalos de 2 semanas),
la dosis habitual en niños y adolescentes

se halla entre los 5 y 40 mg por día,
aunque algunos niños y adolescentes pueden necesitar dosis más elevadas.

¿Cuál es la dosis habitual recomendada para la sertralina (Aremis®, Altisben®, Besitran®)?

El tratamiento con sertralina en niños y adolescentes puede iniciarse con dosis de 12.5 a 25mg, incrementándose según clínica, sin superar los 200mg por día. Las dosis más altas pueden ser necesarias en adolescentes mayores.

Un reciente estudio de múltiples dosis con diferentes adultos con TOC ha revelado que algunos pacientes responden con una dosis inferior motivo que justifica la valoración de la respuesta clínica.

¿Cuál es la dosis habitual recomendada para la fluvoxamina (Dumirox®) ?

El tratamiento con fluvoxamina en niños y adolescentes se inicia con dosis de 12.5 a 25 mg por día, aumentando según clínica 25mg semanalmente. La dosis típica oscila entre 50 y 200mg por día,

En los niños y en los adolescentes con TOC se utiliza una rápida subida de dosis con incrementos cada tres días.

Un reciente trabajo en trastornos de ansiedad aconseja aumentos lentos así pues en este estudio se empezó con 25mg por día, incrementando a 25mg dos veces al día dentro de la primera semana, después, la dosis se aumentó en 25mg cada semana siempre que, semanalmente fuera tolerada.

Este programa de dosificación es el más utilizado en la práctica clínica diaria
No autorizado en niños y adolescentes

¿Cuál es la dosis habitual recomendada para la paroxetina (Seroxat®Motivan®,Daparox®,Casbol®)?

El tratamiento con paroxetina en niños y adolescentes se inicia con dosis de 5 a 10 mg por día, aumentando las dosis , hasta alcanzar una dosis diaria de no superior a los 40mg.

La paroxetina mejora la clínica depresiva en adolescentes diagnosticados de depresión mayor y de anorexia nerviosa con depresión asociada.

No autorizado en niños y adolescentes

¿Cuál es la dosis habitual recomendada para el citalopram (Prisdal®, Seropram®, Relapaz®)?

Basándose en la experiencia,
es aconsejable **empezar con dosis de 5mg por día**
con incrementos semanales o cada dos semanas,
hasta alcanzar dosis no superiores a 40 mg por día.
No autorizado en niños y adolescentes.

¿Cuál es la dosis habitual recomendada para el escitalopram (Esertia®, Cipralex®)?

Es un antidepresivo ISRS derivado del citalopram con un potente efecto ansiolítico ,

No autorizado su uso en la infancia y la adolescencia fundamentalmente por carecer de los estudios adecuados.

Clínicamente se aconseja iniciar tratamientos en la adolescencia tardía

a partir de 5mg/día , con efectos clínicos ya útiles , pudiéndose alcanzar dosis no superiores a los 15 mg/día.

¿Cuáles son los efectos secundarios de los ISRS?

(1)

Los ISRS son bien tolerados como grupo, y los efectos secundarios serios, alteraciones cardíacas, no han aparecido con las dosis habituales.

Además de su predisposición por inhibir el citocromo P450 los efectos secundarios comunes de los ISRS en los niños y en los adolescentes son la **activación conductual y las molestias gastrointestinales**.

Los signos de activación conductual incluyen inquietud, insomnio, impulsividad, y/o desinhibición conductual.

Esto puede ocurrir al principio del tratamiento, con dosis elevadas o añadiendo fármacos que inhiban el metabolismo de los ISRS (ej. cimetidina).

El potencial para la activación conductual terapéutica temprana subraya la importancia de empezar con dosis bajas y aumentarlas lentamente.

¿Cuáles son los efectos secundarios de los ISRS?

(2)

Como con otros antidepresivos, han aparecido hipomanías y clínica maníaca.

Otros efectos secundarios incluyen diarreas, náuseas, sensación acidez gástrica, disminución del apetito y fatiga.

Los efectos secundarios referentes al sexo (disminución de la libido), que son relativamente comunes en adultos, deben considerarse en los adolescentes sexualmente activos.

Hay también informes de ideación suicida y conductas autolesivas con fluoxetina

Como con todos los antidepresivos, especialmente cuando tratamos la depresión los clínicos han de controlar el pensamiento suicida y las potenciales autolesiones en cualquier niño o adolescente tratado con ISRS, ante todo en las primeras semanas de tratamiento.

¿Qué es el síndrome de interrupción del tratamiento con los ISRS?

Se trata de un **síndrome como la gripe** caracterizado por mareos, tristeza, náuseas, vómitos, mialgia y fatiga **que ocurre en asociación con el cese agudo de algunos ISRS como la paroxetina, la fluvoxamina y la sertralina**

La mayor vida media de la fluoxetina ,del citalopram y del escitalopram presumiblemente son la causa de su distinta y favorable respuesta.
Basándose en estos resultados, la retirada de los ISRS debe ser lenta.

¿Durante cuánto tiempo se ha de mantener el tratamiento con ISRS?

Los estudios de adultos con depresión sugieren que un episodio depresivo dura de 9 meses a un año.

Basados en esta evidencia la duración del tratamiento para la depresión en adultos no puede ser inferior a un año.

En la infancia y en la adolescencia no deben ser inferiores a 6/9 meses

Para el TOC y el trastorno de ansiedad, sin embargo, no hay datos sobre la duración del tratamiento.

Una reciente estudio con TOC sugiere la interrupción después de un periodo de 8 a 12 meses libre de síntomas

Dada la potencial cronicidad del TOC, los niños y padres deberían de estar informados de que los síntomas pueden volver a surgir al interrumpir el tratamiento con ISRS.

Se necesitan más estudios

sobre la duración del tratamiento con ISRS en la población pediátrica.

¿Qué hay que valorar respecto a la interacción de los ISRS con otros fármacos?

Todos los ISRS tienen potencial interactivo ya que todos ellos inhiben una o más de las CYP isoenzimas.

El sistema responsable de la inhibición de las enzimas para metabolizar un fármaco activo aumenta su nivel en plasma, con lo que aumenta sus efectos beneficiosos o nocivos.

Así por ejemplo, se han registrado reacciones distónicas en adolescentes al añadir un antipsicótico en un tratamiento con paroxetina el efecto secundario registrado es probablemente el resultado de la inhibición por la paroxetina del CYP2D6, la enzima que metaboliza la risperidona.

Antidepressius i suïcidi: Comunicació de la Societat Catalana de Psiquiatria Infantojuvenil sobre el tractament amb antidepressius en infants i adolescents que pateixen depressió

Dr. Jordi Sasot

Societat Catalana de Psiquiatria Infanto-Juvenil

La Societat Catalana de Psiquiatria Infantojuvenil, atesa l'acumulació de publicacions, comentaris i rumors sobre l'ús de fàrmacs antidepressius en infants i adolescents difosos els últims mesos, i davant els dubtes pediàtrics que el fet implica, ha cregut necessari i oportú fer pública la seva opinió per permetre situar de manera objectiva la qüestió.

L'inici oficial del problema es produeix quan, el juny del 2003, el *Committee on Safety of Medicines* britànic alerta sobre l'ús de paroxetina en infants. El desembre del mateix any, la mateixa associació va prohibir la prescripció en menors de 18 anys de tots els fàrmacs inhibidors de la recaptació de serotonina (ISRS), excepte la fluoxetina. Les raons citades feien referència a un increment de «suicidabilitat» (risc de suïcidi) associat a aquests fàrmacs i als dubtes plantejats sobre la seva eficàcia terapèutica en la depressió. El febrer del 2004 el *Health Canada* va prevenir sobre aquests mateixos riscos. El març del 2004 la *Food and Drug Administration* americana va alertar sobre la prescripció d'antidepressius en adults i infants, sense desautoritzar-ne l'administració.

Tanmateix, cal afegir que en els últims congressos internacionals de psiquiatria infantojuvenil, en concret el *12th International Congress of the ESCAP (European Society for Child and Adolescent Psychiatry)*, l'octubre de 2003 a París, i el *16th World Congress of the IACAPAP (International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions)*, l'agost de 2004 a Berlín –dues reunions en què la nostra Societat va participar amb l'organització de

simposis i taules rodones–, en cap moment es va fer referència a la necessitat de desautoritzar la utilització de fàrmacs antidepressius ISRS i altres d'afins en infants i adolescents.

Fixant-nos en les dades disponibles actualment sobre la possible relació entre prescripció de fàrmacs antidepressius (ISRS) i el risc de suïcidi en menors, és necessari tenir en compte el següent:

- La depressió afecta entre el 3% i el 5% de tots els infants i adolescents.
- El concepte de «suicidabilitat» o «conductes suïcides» no està ben definit i acostuma a interpretar-se de manera diferent en investigacions diferents. Inclou des de la ideació suïcida a les temptatives de suïcidi, passant per autoagressions, que acostumen a produir-se en diferents patologies especialment a partir de la pubertat.
- La major part dels estudis que investiguen l'eficàcia dels antidepressius en menors no han estat dissenyats específicament per a l'estudi de conductes suïcides. Tampoc no han tingut en compte l'existència, en cada cas, de factors de risc (consum de tòxics, trastorns associats, etc.) o de protecció (bon funcionament i adaptació familiar, intervenció psicoterapèutica simultània, etc.) per a les temptatives de suïcidi.
- Les diferències en relació amb la «suicidabilitat» trobades en menors depressius tractats amb ISRS o amb placebo no són estadísticament significatives.
- El suïcidi i les idees de suïcidi constitueixen manifestacions pròpies del trastorn depressiu. S'estima que la depressió fa 14 vegades més probable una primera temptativa de suïcidi. El suïcidi és la tercera causa de mort entre els 15 i 24 anys d'edat i la sisena en l'etapa de 6 a 14 anys. Les idees de suïcidi acostumen a passar desapercibudes als familiars i educadors. Deixant al marge la depressió, s'accepta que cada any un de cada quatre adolescents pensa en algun moment en el suïcidi.
- Han estat més de 5.000 els infants tractats amb antidepressius, inclosos en els estudis publicats. Cap d'aquests va morir per suïcidi durant aquests tractaments.

- En la població general, tant en l'adult com en l'infantil i adolescent, s'han trobat reduccions en les taxes de suïcidi coincidint amb la difusió de la prescripció de fàrmacs antidepressius.

Pel que fa a l'eficàcia terapèutica dels fàrmacs antidepressius (ISRS), és necessari tenir en compte el següent:

- Els dubtes sobre l'eficàcia terapèutica dels ISRS no sorgeixen tant de la manca de resultats favorables com dels alts resultats favorables aconseguits amb la utilització de placebo. Això ha fet que algun laboratori no hagi publicat els resultats d'experiències que no han estat favorables per als seus interessos.
- Tots els ISRS són efectius en alguns infants o adolescents, però no en tots. Com succeeix amb la majoria de medicaments, entre el 30% i el 40% dels infants o adolescents depressius no respon a una primera medicació, fet que obliga els professionals a dominar l'ús de tot el repertori disponible d'antidepressius amb l'objectiu d'individualitzar el tractament.
- Hi ha infants i adolescents depressius, especialment amb depressions lleus, que responen satisfactoriament a determinades intervencions psicoterapèutiques i que no requereixen antidepressius. Però hi ha altres casos, en els quals hi ha un ampli consens, que requereixen un tractament mixt: farmacològic, psicoterapèutic i psicoeducatiu, per potenciar i completar l'eficàcia específica de cada procediment. És, precisament, aquesta intervenció psicoterapèutica la que ha d'avaluar en cada moment les possibles conductes suïcides del pacient, i obrar en conseqüència.

Per tot el que s'ha exposat, i juntament amb l'Associació Espanyola de Psiquiatria Infanto-Juvenil, la Societat Catalana de Psiquiatria Infantojuvenil considera el següent:

1. La depressió és una malaltia greu que interromp el desenvolupament emocional, l'aprenentatge escolar i l'adaptació social dels infants i els adolescents. És urgent disposar de tractaments eficaços.
2. La seguretat dels fàrmacs és un apartat essencial del tractament i, en conseqüència, tots els resultats dels estudis fets en infants i adolescents han de ser públics i coneguts i hi ha d'haver un registre nacional dels resultats.
3. D'acord amb les recomanacions de la FDA (*Federal Drug Administration*), en tots els pacients tractats amb antidepressius s'ha de fer un control rigorós dels possibles efectes secundaris, especialment durant les primeres setmanes de tractament, amb la finalitat de detectar, de manera immediata, l'aparició o l'increment de la ideació suïcida.
4. Fins al moment actual, i d'acord amb les dades de què es disposa, el benefici del tractament amb antidepressius, en infants i en adolescents, és superior al risc de no aplicar-lo. No hem d'oblidar que la depressió és la primera causa de suïcidi en els adolescents.
5. Tanmateix, els tractaments antidepressius requereixen de prou experiència professional, fet que justifica la necessitat que la seva indicació i supervisió terapèutica sigui exclusivament especialitzada.
6. Finalment, cal fer nous estudis dissenyats expressament per avaluar la possible relació entre els fàrmacs antidepressius i el risc de suïcidi.

Correspondència:

Dr. Jordi Sasot
Societat Catalana de Psiquiatria Infanto-Juvenil
ACMCB
Major de Can Caralleu, 1-7, 08017 Barcelona.

Trèball rebut: 14-10-05. Trèball acceptat: 19-09-05.

Sasot J.
Antidepressius i suïcidi: Comunicació de la Societat Catalana de Psiquiatria Infantojuvenil sobre el tractament amb antidepressius en infants i adolescents que pateixen depressió.
Pediatr Catalana 2005; 85: 304-305.

3.4.4 OTROS ANTIDEPRESIVOS

¿De qué otros fármacos antidepresivos disponemos?

**Bupropion (Quomem® Zyintabac®)
Venlafaxina (Dobupal® Vandral®)
Reboxetina (Irenor®)**

3.5 ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO

¿Cuáles son los fármacos estabilizadores del ánimo?

El prototipo de producto químico en esta clase es el **litio**, que se utiliza en el tratamiento de las enfermedades bipolares.

Otros son el **valproato**, **la carbamacepina**, **la lamotrigina** (&) **la gabapentina** y el **topiramato**.

En una reciente revisión se cita también como estabilizadores del ánimo a varios **antipsicóticos atípicos**, destacando a **la risperidona**.

Los datos empíricos sobre los estabilizadores del ánimo están apenas estudiados entre la población pediátrica

¿Cuáles son las aplicaciones clínicas del litio (Plenur®)?

Aunque los datos controlados en la población pediátrica son **escasos**, se acumulan evidencias en algunos estudios que sugieren que el litio es seguro y efectivo en el tratamiento de **niños y adolescentes con enfermedades bipolares o conducta agresiva severa**.

¿Cuál es el mecanismo de acción del Litio?

El litio afecta a muchos sistemas neuroquímicos, incluyendo el funcionamiento de la serotonina, NE y la dopamina. Sin embargo, **su principal acción parece ser mediada por los efectos sobre los procesos de transmisión intracelular, y específicamente, el del fosfatidilinositol y la proteína kinasa C.**

¿Qué sabemos sobre acerca de la farmacocinética del litio?

El litio se absorbe con facilidad por el tracto gastrointestinal, obteniendo sus niveles máximos tras 1-3 horas después de la ingestión oral.

El litio no se metaboliza en el hígado,

y los riñones excretan aproximadamente el 95% de la ingestión del psicotropo.

La vida media del medicamento en los adultos es aproximadamente de unas 24 horas, y en los niños es algo más larga de 18 horas.

¿Cuál es la dosis recomendada para el litio?

Los niños menores de 12 años requieren dosis que pueden variar de 10 a 30 mg/kg por día. Habitualmente y en pacientes no hospitalizados, la dosis típica empieza con 300mg dos veces al día con los niños, subiendo a 600mg dos veces al día para adolescentes mayores. Después de 4 a 6 días se deben controlar los niveles de litio, tras doce horas de su administración y ajustar la dosis adecuada

El nivel óptimo de litio en suero debe mantenerse entre 0.6 a 1.1mEq/L

Los niveles de litio se deben controlar ante cambios clínicos inesperados, si los efectos secundarios aparecen, y rutinariamente cada 3 ó 6 meses.

¿Qué efectos secundarios y tóxicos encontramos en el tratamiento con litio?

Previamente a un tratamiento con litio,

se debe examinar al niño o adolescente físicamente,

incluyendo análisis de sangre completo, electrolitos, nitrógeno y urea en sangre creatinina, e índices tiroideos.

No se recomienda en niños que padecen problemas renales.

El litio generalmente es bien tolerado en niños y adolescentes.

Los efectos secundarios más comunes pueden ser náuseas, convulsiones, poliuria, polidipsia, y enuresis.

Otros, relativamente frecuentes, pueden ser diarrea, acné, dolor abdominal, pérdida de cabello y ganancia de peso.

Los signos de intoxicación por litio incluyen convulsiones, visión borrosa, náuseas, diarrea, ataxia, hiperreflexia y disartria; los cuales pueden ocurrir con un nivel de suero de 1.4 Eq/L o mayor.

¿Cuáles son las aplicaciones clínicas y el soporte empírico del valproato (Depakine®)?

El valproato es un anticonvulsivo que ha mostrado ser un efectivo estabilizador del ánimo en adultos.

Estudios recientes ofrecen información útil sobre el uso del valproato en poblaciones pediátricas con trastornos bipolares y comportamiento explosivo con labilidad emocional.

Se necesitan más estudios para confirmar estos resultados.

¿Cuál es el mecanismo de acción del valproato?

El valproato aumenta la transmisión de GABA a través del incremento de su síntesis y la liberación.

Dado el papel inhibitor del GABA en el cerebro, este efecto puede relacionarse con los efectos anti-convulsionantes y antimaníacos del fármaco.

El valproato comparte con el litio una capacidad para inhibir la proteína kinasa C
La inhibición de la proteína kinasa C es presuntamente la causa de los efectos antimaníacos de ambos psicotropos.

¿Cuál es la dosis habitual recomendada del valproato?

Las dosis en adolescentes **se inicia** habitualmente con **250mg dos veces al día,**

aumentando cada cuatro o cinco días de 250 a 500mg,
alcanzando en 2 ó 3 tomas al día, una dosis total de 20 mg por kg por día.

Los niños es aconsejable que empiecen con la mitad de la dosis.

Los niveles deben ser revisados después de dos semanas o antes si se utilizan una dosis más agresiva que la establecida.

El nivel de suero debe estar entre 85 y 110 (ug/l)

¿Qué efectos secundarios encontramos en el tratamiento con valproato?

Los efectos secundarios más comunes incluyen náuseas y sedación.

También incluyen otros como vómitos, aumento del apetito y peso, temblores, asma, vértigo, pérdida del pelo, y trombocitopenia.

A pesar de que es extraño, el valproato se ha asociado con fallo hepático, y con hepatitis fulminante en niños menores de 2 años.

Hay un pequeño riesgo de pancreatitis.

La administración clínica conlleva un control de los niveles de transaminasas hepáticas y de la amilasa pancreática dentro de los límites del primer mes del tratamiento y periódicamente cada 6-9 meses.

¿Cuáles son las aplicaciones clínicas y principales efectos secundarios del topiramato (Topamax®)?

El topiramato es un glutamato liberador antagonista y un inhibidor de la recaptación de GABA.

El topiramato también tiene un significativo efecto en el control del impulso.

Las dosis clínicamente útiles varían entre **150-300 mgxdía**,

El tratamiento se inicia con dosis secuenciales a partir de 50 mgxdía.

Los efectos secundarios pueden ser la presencia de somnolencia, mareos, nerviosismo, cefalea, ataxia y pérdida de la memoria y de la concentración

¿Qué otros estabilizadores del ánimo conocemos ?

Podríamos incluir a ciertos antipsicóticos atípicos que en estudios recientes han mostrado una importante respuesta clínica a este nivel, habiendo autores que citan dentro de este grupo fundamentalmente la **risperidona, quetiapina, olanzapina y aripiprazol** (Birmaher , 2008).

3.6 ANSIOLÍTICOS

¿Qué son los ansiolíticos?

Clásicamente a estos psicofármacos se les llamaba tranquilizantes menores, a diferencia de los tranquilizantes mayores o neurolépticos.

Dentro de ellos inicialmente se incluían los barbitúricos, que fueron utilizados en un primer momento como hipnóticos y ansiolíticos y los fármacos que hoy sí consideramos auténticos ansiolíticos, como así son

las benzodiazepinas, los antihistamínicos sedantes y las azapironas.

Las benzodiazepinas son los psicofármacos más utilizados como ansiolíticos.

Actúan reduciendo la ansiedad diurna, la exaltación excesiva y tranquilizan al paciente.

También poseen un efecto hipnótico, al producir somnolencia, facilitando el inicio y el mantenimiento del sueño

¿Cuál es el mecanismo de acción de los ansiolíticos?

El mecanismo de acción de las **benzodiazepinas** está relacionado con la actividad GABAérgica.

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC.

El mecanismo de acción de **antihistamínicos sedantes** consiste en el bloqueo de los receptores histamínicos H1 del SNC produciendo sedación.

El mecanismo de acción de las **azapironas**, y en concreto de la buspirona no está relacionado con el sistema de neurotransmisores del GABA, actúan como agonistas de los receptores de la serotonina de tipo 1A.

¿Cómo utilizar los ansiolíticos en niños y adolescentes?

Los ansiolíticos están poco estudiados en la infancia y en la adolescencia, extrapolando sus indicaciones de sus resultados con adultos.

Hay que tener muy presente que son útiles cuando la ansiedad es muy intensa e incapacitante, debiéndose de **evitar su prescripción** ante procesos en que las técnicas psicoterapéuticas de orientación cognitivo-conductual pueden ofrecer brillantes resultados.

Asimismo, su uso en los trastornos del sueño sólo está justificado en casos muy específicos.

Hay que destacar que en su utilización clínica, la elección de los benzodiazepinas en niños y adolescentes depende de su vida media y de su potencia de acción, al presentar más efectos adversos los de alta potencia y vida media corta.

Las benzodiazepinas de baja potencia y vida media larga son las preferentes, entre ellas destacamos el clordiazepóxido, el diacepam, el clorocepató y el fluracepam.

¿Cuál es la dosis de los principales ansiolíticos?

	< EDAD	DOSIS
Clordiazepóxido (Huberplex®, Omnalio®)	6 años	10-30 mg x día
Diazepam (Diazepan®)	6 meses	3-10 mg x día
Clorazepato (Tranxilium®, Dorken®)	2 años	0.5 mg x Kg x día
Flurazepam (Dormodor®)	15 años	15-30 mg antes acostarse
Oxazepam (Suxidina®)	6 años	30-120 mg por día
Lorazepam (Idalprem®, Orfidal®)	12 años	1-6 mg por día
Alprazolam (Trankimazin®)	12 años	0,125-1,5 mg por día
Bromazepam (Lexatin®)	6 años	1,5-9 mg por día
Difanhidramina (Paidoterin desc.®)	6 meses	25-300 mg por día
Hidroxicina (Atarax®)	6 meses	1mg por kg por día
Buspirona (Buspar®)	18 años	15-60 mg por día

¿Cuáles son los principales efectos secundarios de los ansiolíticos?

El efecto secundario más común de las benzodiazepinas es la somnolencia, efecto que puede hallarse muy potenciado si se combina con alcohol, pudiendo entonces provocar, desinhibición conductual e incluso depresión respiratoria.

La aparición de un síndrome de abstinencia por ansiolíticos depende de la duración del tratamiento, la dosis, la potencia del psicofármaco, su vida media y la rapidez en la reducción de la dosis.

Los síntomas graves se presentan ante la interrupción brusca del tratamiento.

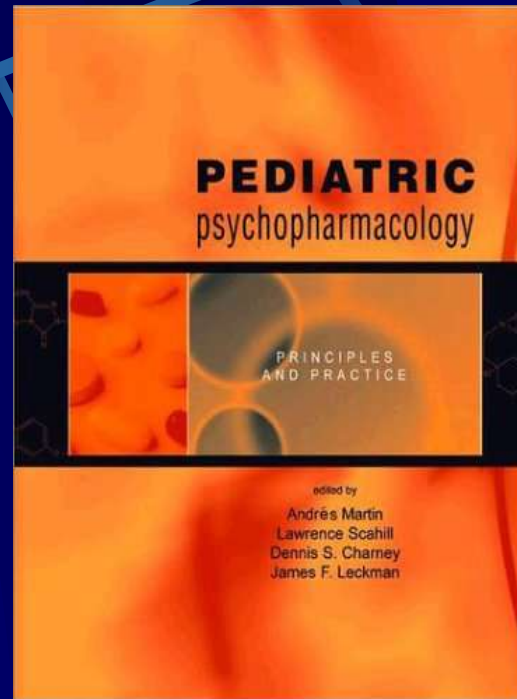
La clínica del síndrome de abstinencia incluye:

insomnio, ansiedad, temblor, diaforesis, irritabilidad, calambres musculares, náuseas e incluso cuadros confusionales y crisis convulsivas.

Los antihistamínicos sedantes pueden producir sedación, alteración de coordinación motriz, sensación de mareo, hipotensión y clínica digestiva.

Los efectos secundarios más frecuentes de la buspirona son cefaleas, náuseas y sensación de mareo.





MARTIN A. SCAHILL L. CHARNEY D. LECKMAN J. (ed.)

PEDIATRIC PSYCHOPHARMACOLOGY.PRINCIPLES AND PRACTICE

OXFORD UNIVERSITY PRESS. NEW YORK. 2003.

MOLTES GRÀCIES !

