

Universitat Autònoma de Barcelona & Col·legi Oficial de Psicòlegs de Catalunya

MASTER DE PSIQUIATRIA Y PSICOLOGIA INFANTOJUVENIL
Principios de farmacoterapia y tratamientos específicos con fármacos
Curso 2007-2009

Dr. Jordi Sasot Llevadot
Psiquiatra Infanto-Juvenil
Cap de l'Unitat de Paidopsiquiatria. Centre Mèdic Teknon. Barcelona.

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.

¿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 decaiga a la mitad. Es un parámetro útil para determinar los intervalos de dosificación de un fármaco.

¿Qué cinética sigue la mayoría de psicofármacos?

Siguen una cinética llamada *de primer orden* o *lineal*, según la cual, la cantidad de fármaco que se elimina es proporcional a la que circula en sangre. En cambio, la cinética *de orden cero* o *no lineal* se da cuando los mecanismos de metabolización o eliminación están saturados, derivando en una cantidad fija de fármaco eliminada por unidad de tiempo, independientemente de la cantidad de fármaco en sangre.

¿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. Según Jatlow (1987), los niños y adolescentes requieren mayores 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.

¿En qué medida influye la vía de entrada de un fármaco en la absorción del mismo por parte del cuerpo?

Las principales vías de administración de un fármaco son la oral y la intravenosa. Las diferencias estriban en la predictibilidad acerca de la bioaccesibilidad final del fármaco, es decir, de la capacidad de producir un efecto biológico en los tejidos destino. Así, aunque la oral sea la vía de administración o de entrada más frecuente, es también la más impredecible en términos de bioaccesibilidad, mientras que para la intravenosa cabe esperar una absorción del 100%.

¿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 factores influyen en la distribución de un fármaco por el cuerpo

Después de la absorción del fármaco, tiene lugar la distribución del mismo por los espacios intravasculares y algunos extravasculares. La distribución depende fundamentalmente de varias condiciones físicas: de la medida de los compartimentos de agua y de los depósitos adiposos de los tejidos, de la potencia cardíaca, del flujo sanguíneo regional, de la presión de la perfusión de los órganos, de la permeabilidad de las membranas celulares, del equilibrio ácido básico y de la unión de las proteínas en el plasma y tejidos.

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

Como se ha visto, 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 desimpramina, 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 clomipramina, demetilada por CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A para convertirse en desmetilclomipramina, 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, como por ejemplo, algunos tricíclicos, el propranolol, el citalopram o el escitalopram.

¿Pueden los fármacos afectar en algún sentido a los citocromos?

Cuando los fármacos interactúan con los citocromos pueden inhibirlos, inducirlos, o no tener efecto alguno sobre los mismos. Cuando el citocromo se ve inhibido, entrará más cantidad de fármaco no metabolizado en la circulación. Contrariamente, cuando se ve inducido o potenciado, se conseguirá una mayor metabolización, derivando en niveles inferiores de fármaco en la circulación. La inhibición es un fenómeno rápido ya que se requieren vías de bloqueo ya existentes. En cambio, la inducción tarda algún tiempo a comenzar (de 3 a 10 días) o parar (de 5 a 12 días), debido a que requiere la síntesis proteica.

Así pues, pueden darse interacciones entre fármacos si los citocromos que los metabolizan coinciden, sobretodo cuando sean fármacos para los cuales existe una única vía de metabolización común. Las interacciones más frecuentes se dan cuando un citocromo potente se une a un fármaco que es un sustrato de tal citocromo y tiene un bajo índice terapéutico. Por ejemplo, potentes inhibidores del CYP2D6 como la fluoxetina o la paroxetina pueden aumentar la concentración en plasma de la desipramina (un sustrato del mismo citocromo) hasta un 400%. La sertralina, un inhibidor menos potente del mismo citocromo, lo hace solo en un 25%. Contrariamente, muchas de las inactivaciones de fármacos se explican por interacciones entre un fármaco que resulte ser un potente inductor de un CYP y un sustrato del mismo. Por ejemplo, la efectividad de un contraceptivo oral, sustrato del CYP3A se puede ver comprometida si se da conjuntamente a la carbamacepina, potente inductor del mismo citocromo.

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

Las enzimas hepáticas como los citocromos son más eficientes durante la infancia que en el periodo adulto, iniciando su decrecimiento 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 sobretodo a nivel renal hallándose implicados tres mecanismos: la filtración glomerular, la secreción tubular mediante mecanismos de transporte activo y la reabsorción. Según Jatlow (1987), a excepción quizás del litio, no hay psicofármacos que en éste sentido merezcan especiales consideraciones atendiendo a la edad, más allá de la primera infancia, ya que la función renal en los niños se asemeja mucho a la de los adultos.

¿En qué consiste la farmacodinámica?

Así 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 farmacodinámica, 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 psicotrópicos?

Son la circuitaría 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 funciones de las estructuras neurológicas implicadas en el procesamiento de la información?

El tálamo es la estación de paso de la información sensorial (principalmente, somatosensorial, visual y auditiva) que va de camino hacia la corteza sensorial (áreas primarias). La corteza de asociación (áreas secundarias) integra la información proveniente de las primarias y de las áreas cerebrales asociadas con la memoria para crear una representación interna de la información sensorial. El lóbulo medial integra la información sensorial multimodal para almacenarla en la memoria y recuperarla de la misma y asigna un valor emocional a tal información (por ejemplo, en términos de agradable versus desagradable). Los ganglios basales están involucrados principalmente en la integración de inputs procedentes de las áreas corticales. Modulan la actividad cortical por medio de un eje córtico-estriado-pálido-cortical.

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

La neurona puede dividirse en cuatro componentes: el cuerpo celular (o soma), las dendritas y el axón. La síntesis de proteínas y otros componentes 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 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 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*.

¿De qué tipos de receptores dispone la neurona postsináptica?

Los hay de acción rápida, receptores *tipo I* o *ionotrópicos*, y de acción lenta, receptores *tipo II* o *ligados a la proteína G*. En el primer caso, una vez el neurotransmisor se ha unido a la proteína-receptor, éste sufre un cambio durante unos milisegundos en la permeabilidad de los canales de iones asociados permitiendo la entrada de iones Ca^{2+} , Na^+ , K^+ , o Cl^- . En el segundo caso, en cambio, se ve modificada la conformación de la proteína-receptor, resultando una proteína G asociada, llamada así por que solo se verá activada si se une al trifosfato de guanosina (GTP).

¿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 serotoninérgicas, 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.

¿Dónde se localizan las neuronas serotoninérgicas? ¿Hacia dónde proyectan?

La mayoría de células serotoninérgicas siguen la distribución del núcleo del rafe en el tronco cerebral. Un grupo de ellas, situadas más frontalmente, proyectan hacia el tálamo, el hipotálamo, la amígdala, el estriado y el córtex. Las demás, lo hacen hacia otras neuronas del tronco cerebral, el cerebelo y la médula espinal.

¿Qué psicofármacos tienen un especial efecto sobre el sistema serotoninérgico?

Los fármacos antimiméticos de más reciente creación actúan a nivel de los receptores serotoninérgicos. Muchos antidepresivos actúan sobre un sistema de alta afinidad a la serotonina, por medio del cual es recaptada del espacio sináptico. Algunos de éstos antidepresivos lo hacen de forma selectiva, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs). Otros son la venlafaxina, los antidepresivos tricíclicos como la clomipramina, la imipramina y la amitriptilina.

¿Dónde se localizan las neuronas dopaminérgicas? ¿Hacia dónde proyectan?

Las neuronas dopaminérgicas se pueden dividir en tres grupos según la longitud de sus proyecciones: sistemas ultracortos en la retina y el bulbo olfativo; sistemas de longitud intermedia con su origen en el hipocampo y proyecciones mayormente hacia la glándula pituitaria; y sistemas de largo alcance con su origen, principalmente, en la sustancia negra (SN) y proyecciones hacia los núcleos caudado y putámen, hacia áreas límbicas (amígdala) y hacia muchas áreas corticales (córtex frontal).

¿Qué drogas tienen un especial efecto sobre el sistema dopaminérgico?

Los estimulantes como el metilfenidato o las anfetaminas favorecen la liberación de dopamina en la sinapsis. Los antipsicóticos actúan sobretodo mediante el bloqueo de los receptores dopaminérgicos, especialmente del subtipo D2.

¿Dónde se localizan las neuronas noradrenérgicas? ¿Hacia dónde proyectan?

Aproximadamente la mitad de las neuronas noradrenérgicas están localizadas en el locus ceruleus e intervienen en el córtex, el tálamo, el cerebelo y la médula espinal. Las proyecciones noradrenérgicas modulan los ciclos del sueño, el apetito, el humor y la cognición.

¿Qué fármacos tienen un especial efecto sobre el sistema noradrenérgico?

La norepinefrina actúa en los receptores noradrenérgicos α y β . Los primeros pueden dividirse en α_1 (localizados en la neurona postsináptica) y α_2 (localizados principalmente en la neurona presináptica)

¿Dónde se localizan las neuronas colinérgicas? ¿Hacia dónde proyectan?

Las neuronas colinérgicas del Sistema Nervioso Central son, o bien neuronas con proyecciones de largo alcance, o bien interneuronas de corto alcance. Las situadas en la base del cerebro anterior proyectan hacia todo el córtex, el hipocampo y la amígdala. Mediante tales proyecciones se modulan capacidades como la atención, la búsqueda de novedad y la memoria. La mayoría de las neuronas colinérgicas situadas en el tronco cerebral proyectan hacia el tálamo. Las interneuronas colinérgicas en el estriado modulan la actividad de las neuronas GABAérgicas estriatales.

¿Qué fármacos tienen un especial efecto sobre el sistema colinérgico?

La acetilcolina (ACh) se une a dos tipos de receptores: los muscarínicos y los nicotínicos, menos abundantes. La muscarina, la pilocarpina y el bethanecol actúan como agonistas de los receptores muscarínicos, mientras la atropina y la escopolamina lo hacen como antagonistas. Cuando los receptores muscarínicos se activan, el efecto final consiste en la apertura o cierre de los canales K^+ , Ca^{2+} o Cl^- . A su vez, la nicotina constituye uno de los agonistas de los receptores nicotínicos, mientras que el d-tubocurarín, actúa como antagonista de los mismos. También se han usado ciertos agentes anticolinérgicos como las benzodiazepinas o el trihexifenidil para el tratamiento de los efectos secundarios extrapiramidales asociados a los antipsicóticos.

¿Dónde se localizan las neuronas GABAérgicas? ¿Hacia dónde proyectan?

Existen neuronas GABAérgicas de corto alcance (también llamadas interneuronas o neuronas de circuito local), situadas en el córtex, el tálamo, el estriado, el cerebelo y la médula espinal, o de medio-largo alcance, localizadas en los núcleos basales, el septum y la sustancia negra.

¿Qué fármacos tienen un especial efecto sobre el sistema GABAérgico?

Hay dos tipos de receptores para el GABA: los $GABA_A$ y los $GABA_B$. La activación del $GABA_A$ provoca la apertura del canal Cl^- permitiendo la entrada de éste ión en la célula, lo que deriva en un decrecimiento de la excitabilidad de la neurona. Las benzodiazepinas actúan a nivel de la subunidad α del receptor $GABA_A$ y los barbitúricos lo hacen cerca del canal Cl^- . Suponen fármacos eficaces para el tratamiento y la prevención de ataques (seizure: embolias?), los trastornos de ansiedad en general, el insomnio y la agitación, probablemente debido más a una inhibición general de la neurona que a otro mecanismo más específico. Las neuronas GABAérgicas corticales y talámicas devienen cruciales para la excitación y la inhibición de las neuronas.

¿Dónde se localizan las neuronas glutamatérgicas? ¿Hacia dónde proyectan?

Las neuronas glutamatérgicas se distribuyen ampliamente por todo el cerebro. Las más prominentes redes glutamatérgicas son las proyecciones córtico-corticales, conexiones entre el tálamo y el córtex, y las proyecciones desde el córtex al estriado (vías extrapiramidales) y del tronco cerebral/médula espinal (vía piramidal). El glutamato tiene efectos sobre muchas funciones cerebrales. Por ejemplo, las neuronas glutamatérgicas y los receptores NMDA (también afines al glutamato) del hipocampo juegan un papel muy relevante en la potenciación de la memoria a largo término, proceso vital para la consolidación de los aprendizajes.

¿Qué fármacos tienen un especial efecto sobre el sistema glutamatérgico?

Se piensa que la disminución de la función glutamatérgica puede estar involucrada en la producción de síntomas psicóticos. La fenciclidina y la ketamina pueden inducir a síntomas psicóticos y la d-cicloserina o la glicina pueden disminuir la sintomatología psicótica positiva y/o negativa en la esquizofrenia.

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 (Benzadrina) 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 Benzadrina o placebo. El grupo de Benzadrina mostró mejoras a través de un control de medidas de aprendizaje, control motor y memoria a corto plazo; superando la mejoría del grupo placebo.

¿Cómo ha sido el desarrollo de la psicofarmacología pediátrica hasta nuestros días?

A pesar del progreso claro en algunas áreas, hay importantes vacíos entre la investigación y la práctica clínica. De este modo encontramos que, por ejemplo:

- a) Existen alrededor de 100 estudios placebo-control sobre la eficacia del metilfenidato en el tratamiento del TDA-H, en cambio sólo unos pocos estudios han evaluado sus efectos a largo plazo (MTA, 1999).
- b) Para trastornos psiquiátricos serios como autismo, el soporte empírico para el uso de algún fármaco es escaso, dejando a clínicos y familias sin saber como tratar mejor los niños afectados por este trastorno.
- c) A pesar de la eficacia demostrada y la seguridad de los ISRS en el tratamiento de niños y adolescentes con trastorno obsesivo compulsivo (TOC), se conoce poco acerca de la duración apropiada del tratamiento.
- d) Basado en una evaluación de la tendencia a prescribir, el uso del metilfenidato entre niños de 2 a 4 años de edad se incrementó de 1 a 5 por 1000 en 1991 a de 4 a 11 por 1.000 en 1995 (Zito y Cols., 2000). Este estudio contrasta con la falta de investigación clínica con metilfenidato para este grupo de edad.

Claramente, los fundamentos empíricos de la farmacología psiquiátrica no están todavía totalmente afianzados. A lo largo de la pasada década, sin embargo, se han realizado múltiples investigaciones que constituyen un gran un impacto para el progreso.

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

- 1) El papel del desarrollo.
- 2) Los límites del diagnóstico categorial y la comorbilidad.
- 3) Los síntomas objetivos y la integración de la información de múltiples informantes.
- 4) Los efectos secundarios: control de riesgos y beneficios.
- 5) El papel de los padres y el conocimiento de la medicación.
- 6) La combinación de distintas modalidades de tratamiento en psicofarmacología.
- 7) El papel de la experiencia clínica en la toma de decisiones.

1) EL PAPEL DEL DESARROLLO

Los adultos comparados con los niños y adolescentes, ¿Muestran respuestas diferentes a los mismos fármacos psicotropos?

Existe el reconocimiento general de que el desarrollo puede tener un impacto importante sobre los efectos farmacológicos (Vitiello Y Jensen, 1995). De este modo, encontramos que los niños y los adultos pueden mostrar respuestas divergentes a los mismos fármacos psicotropos. 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 (expresado en mg/kg) (Vitiello y cols. 1988). 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.

Estos cambios desarrollados en los sistemas neuroquímicos pueden influir en la respuesta terapéutica y en el perfil de efectos secundarios. Por ejemplo:

- (a) Comparado con los adultos los adolescentes tiene un mayor riesgo de reacciones distónicas a los neurolepticos (Lewis, 1998).
- (b) Los niños prepuberales es la población de mayor riesgo en poder presentar los efectos activadores secundarios de los ISRS (King y cols., 1991).
- (c) Las diferencias en el desarrollo madurativo de la vía noradrenérgica debe explicar, al menos en parte, porque los antidepresivos tricíclicos son menos efectivos en niños con depresión comparados con los adultos (Martin y cols., 2000a).

Estos tres ejemplos agrupados sugieren que los tres mayores sistemas neuroquímicos utilizados en los tratamientos farmacológicos psicotropos (dopaminérgicos, serotoninérgicos y noradrenérgicos) están sujetos a los efectos de la edad.

2) 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 que se observa en la práctica clínica hace pensar en que muchos de los trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes son probablemente heterogéneos con respecto a su etiología. A veces no queda claro si estos síndromes mixtos representan una variante de un trastorno dado pero debe ser relevante a la respuesta farmacológica. Por ejemplo: en jóvenes con TOC, los tics son una característica comórbida común. Datos recientes sugieren que los tics relacionados con TOC son fenomenológicamente diferentes de la forma de TOC sin tics (Leckman y cols. 1998). Además, la presencia de tics parece estar asociada con una baja probabilidad de respuesta positiva a monoterapia con ISRS (McBougle y cols., 1994); (Seahille y cols, 1997). En la misma línea, los niños con trastorno del desarrollo acompañado con hiperactividad, impulsividad y dificultades de atención aparecen con bajo porcentaje de respuesta psicofarmacológica favorable comparados con los niños típicamente con TDA-H (Aman y cols., 2000). Los trastornos del desarrollo mental de niños también tienen un alto porcentaje de efectos adversos con tratamientos estimulantes (Handen y cols., 1994) Así, la heterogeneidad etiológica debe explicar diferencias en la respuesta clínica. Estos asuntos marcan la importancia de llevar a cabo extensos estudios de tratamiento para identificar los subgrupos clínicamente significativos y predictores de respuesta positiva y negativa.

Este segundo principio reconoce las limitaciones del diagnóstico psiquiátrico y del actual sistema nosológico de clasificación.

3) 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 en niños con trastornos mentales, 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. En el proceso de obtención de datos se pueden añadir el uso cuestionarios de síntomas de conducta, cuestionarios autoaplicados a los niños e informes del clínico. Los cuestionarios de síntomas de conducta efectuados por padres y profesores permiten comparar al paciente con la población normal. 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 más apropiada en combinación con otras intervenciones necesarias.

4) LOS EFECTOS SECUNDARIOS: CONTROL DE RIESGOS Y BENEFICIOS

¿Cómo controlar los efectos secundarios de un medicamento?

El incremento de nuevos fármacos psicotropos, y 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. Esta falta de consenso no está limitada a la psiquiatría en niños; ésta se extiende a la psiquiatría de adultos y también en otros campos de la medicina. Tres aproximaciones al consenso han sido descritas:

- (a) La realización de una investigación general
- (b) La práctica de una investigación general con preguntas específicas o listas de síntomas para los fármacos de forma específica
- (c) Una detallada revisión de los psicofármacos en los distintos sistemas corporales (Levine y Schooler, 1986).

5) 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 la iniciación de un tratamiento psicofarmacológico. Además, la familia y el niño también deben formar 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 para evaluar unas expectativas no realistas sobre la medicación. Los niños y los adolescentes dependen de sus padres en la administración de la medicación, así que la aprobación del planteamiento por los padres es una práctica ética necesaria. Asimismo 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 (Lewis, 1995).

6) 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 tratamiento psicofarmacológico o con placebo. (RUPP, 2001).

7) EL PAPEL DE LA EXPERIENCIA CLÍNICA EN LA TOMA DE DECISIONES

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

Un último principio es que 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 (Jobson y Potter, 1995).

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 existe un adecuado nivel de 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. Dado el rápido desarrollo de la psicofarmacología pediátrica, los clínicos tienen una responsabilidad para aumentar los datos con la mayor evidencia empírica para asegurar la mejor opción entre los síntomas objetivos y las opciones de tratamiento.

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

3.1. PSICOESTIMULANTES

¿Cuáles son las aplicaciones clínicas de los psicoestimulantes?

El tratamiento de primera elección para el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDA-H) son los psicoestimulantes, especialmente las formas de corta y larga acción del metilfenidato y anfetaminas. El TDA-H se caracteriza por inatención, impulsividad e hiperactividad, aunque los actuales consensos incluyen los subtipos con predominio del déficit de atención e hiperactivo-impulsivo (APA, 1994). Estudios epidemiológicos indican que el TDA-H es relativamente común en niños y adolescentes, afectando del 3.5% al 5% de los niños en edad escolar. La prevalencia es mayor en los niños que en las niñas. En la mayoría de los casos esta mayor afectación en los varones persiste en la adolescencia (Biederman y cols. 1996), y en la edad adulta en el 30-40% de los casos (Faraone y cols., 2000). Estudios de población clínica indican que los síntomas del TDA-H son los motivos más comunes para acudir a un centro de salud mental (MTA, 1999). Sin embargo, también hay un número elevado de niños que no reciben tratamiento (Scahill y Schwab-Stone, 2000). La alta prevalencia del TDA-H en los niños de edad escolar, la discapacidad funcional a largo plazo y los altos costes asociados relacionados con la salud (Leibson y cols., 2001) justifican que el TDA-H precise de una atención prioritaria en Salud Pública.

¿Cuál es el soporte empírico de los psicoestimulantes?

Los estimulantes más utilizados en el tratamiento del TDA-H son el metilfenidato y la dextroanfetamina y la d,l anfetamina (Pliszka, 1998; Spencer y cols., 2000). El metilfenidato ha sido el estimulante más estudiado y usado en la práctica clínica (Safer y cols. 1996). Aunque menos estudiados, los productos anfetamínicos y la extensión de formulaciones de metilfenidato tienen una eficacia a corto plazo y perfiles de seguridad comparables al metilfenidato (Elia y cols., 1991; Pelham y cols., 1990). La base empírica para el uso de estimulante en niños con TDA-H es de cientos de estudios aleatorios y bajo control de placebo efectuados en los últimos 30 años (Spencer y cols., 2000). Los resultados de estudios control durante la última década proporcionan información adicional sobre la respuesta de la dosis, similitudes, y diferencias en la respuesta a las preparaciones estimulantes, y la importancia de controlar la clínica para alcanzar una respuesta óptima. En 1997, Rapport y Denney llevaron a cabo un estudio de dosis-respuesta en 76 sujetos (66 chicos y 10 niñas) entre 6 y 11 años. En 5 semanas se estudió el uso de 4 niveles de dosis de metilfenidato (5, 10, 15, y 20mg dos veces al día) y placebo en un diseño aleatorio transversal. Todos los niveles de medicación activa fueron superiores al placebo.

Con el objetivo de comparar el metilfenidato y la d-anfetamina, un estudio placebo-control transversal fue realizado con 48 chicos entre 6 y 12 años de edad (Elia, 1991). Los sujetos fueron tratados con metilfenidato, d-anfetamina o placebo aleatoriamente durante 3 semanas en cada condición de tratamiento. Durante cada condición, la dosis fue incrementada sobre unas bases semanales (ej., las dosis de metilfenidato para niños por debajo de 30kg de peso fue 12.5, 20, y 35 mg entre el desayuno y comida en las respectivas semanas). Basado en la respuesta global, el 79% de los sujetos mostró una respuesta positiva al metilfenidato y el 88% mostró una respuesta positiva a las d-anfetaminas. Sólo 2 de los 48 sujetos fracasaron en responder a uno o a otro de los estimulantes.

¿Qué estudios se han realizado en valoración de la eficacia de los psicoestimulantes a largo plazo?

Únicamente el metilfenidato ha sido evaluado en estudios a largo plazo (MTA, 1999). 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. En este estudio, niños entre 7 y 10 años de edad fueron aleatoriamente asignados a uno de cuatro grupos de tratamiento: medicados (N=144; metilfenidato administrado de forma sistemática bajo control); un intensivo programa conductual (N=144), combinación de medicación con intensivo tratamiento conductual (N=145), o cuidados comunitarios, los cuales sirvieron como grupo control (N=146). El estudio MTA proporcionó tratamiento a 3 de estos grupos, incluyendo el grupo de medicación, el grupo de terapia conductual y el grupo de combinación de medicación más terapia conductual. El grupo de cuidados comunitarios recibió tratamiento mediante la colaboración de médicos de familia. En la mayor parte de los casos (84 de 146, es decir el 58%), los cuidados comunitarios consistieron en administrar metilfenidato 2 veces al día. Después de 14 meses de tratamiento, los 4 grupos mostraron mejoría. La comparación a través de los 4 grupos mostró que el grupo de tratamiento combinado y el grupo de medicación obtenía mejores resultados que el grupo de cuidados comunitarios.

Cuando el grupo de cuidados comunitarios se comparó con el grupo de medicación se evidenciaron importantes diferencias. En primer lugar, los médicos de familia, la mayoría de las veces, administraron metilfenidato dos veces al día, comparado con las tres veces al día en el grupo de medicación MTA. Entre los chicos asignados aleatoriamente a los cuidados comunitarios, el 33% (N=48) dejó de tomar medicación durante el periodo de estudio. En contraste, sólo el 3% (N=18) del grupo de medicación (con o sin tratamiento conductual) suspendió la medicación durante el estudio. Finalmente, en el grupo de medicación MTA, las visitas de seguimiento fueron más frecuentes y la información de los padres y profesores fue utilizada en la decisión clínica.

La limitada efectividad de los estimulantes observada en el grupo de cuidados comunitarios sugiere que el control clínico con ajuste de dosis basado en la valoración sistemática del terapeuta y de los efectos secundarios contribuye a una mejor respuesta terapéutica.

¿Cuáles son los mecanismos de acción de los psicoestimulantes?

Aunque los estimulantes han llegado a ser el tratamiento estándar en el TDA-H, su mecanismo de acción no es claramente conocido. Además, el mecanismo de acción para anfetaminas y metilfenidato debe ser ligeramente diferente (Solanto, 1998). 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.

¿Qué sabemos sobre la farmacocinética de los psicoestimulantes?

La liberación inmediata de metilfenidato, dextroanfetamina permite su rápida absorción, mostrando efectos conductuales de 30-60 minutos después de la ingestión. El pico del nivel de liberación del metilfenidato ocurre aproximadamente de los 90 a 100 minutos después de la ingestión y los efectos clínicos tienen una duración de 3 a 5 horas. La inmediata liberación de anfetaminas alcanza niveles picos entre 1 y 3 horas, con duración de acción de 5 a 7 horas. Basado en estudios de investigación doble ciegos, la d,l-anfetamina parece tener una ligera mayor duración de acción que la d-anfetamina estándar (Swanson y cols. 1998). EL metilfenidato y las anfetaminas se excretan en la orina en 24 horas.

¿Cuál es la dosis óptima diaria de psicoestimulantes en niños y adolescentes?

Existe un debate importante sobre si la dosis de estimulantes deben estar basadas en el peso o en una dosis fija (Greenhill, y cols. 1996; Pliszka, 1998). Hay investigaciones que sugieren que dosis bajas, 0.3mg/kg por dosis, es óptima para aumentar la ejecución cognitiva, mientras que dosis altas (0.6mg/kg por dosis o más) son más efectivas para el control de conducta. (Sprague y Sleator, 1977). Estudios posteriores no han apoyado este punto de vista. Por ejemplo, una convincente dosis-respuesta lineal se demostró en un estudio que incluía 76 niños y 4 niveles de dosis de metilfenidato (Rapport y Denney, 1997). Sin embargo, cada niño muestra variabilidad en la respuesta a través de un rango de niveles de dosis. Así, los mg/kg se pueden usar como una guía para calcular la dosis inicial de 0.3mg/kg por dosis y un usual techo (ej., 0.8mg/kg por dosis). Después, la dosis puede ser incrementada para establecer una respuesta óptima. Por ejemplo en edades escolares se puede empezar por 5mg tres veces al día (antes del desayuno, después de

comer y a las 15 ó 16 h.). Después de 5 a 7 días, la dosis puede incrementar a 10mg (mañana y mediodía) y 5mg después del colegio. Por consiguiente, el incremento está basado en la respuesta clínica y los efectos secundarios.

La tercera dosis, sobre la mitad (o menos) de la primera y segunda dosis, es para minimizar el efecto rebote y la posible interferencia con el sueño. (Greenhill, y cols. 1996).

Para determinar la dosis óptima diaria de metilfenidato, es esencial obtener un adecuado feedback de padres y profesores. En el estudio MTA, los niños eran controlados semanalmente cuando empezaban la medicación para controlar el progreso y los efectos secundarios. En el estudio se controló diariamente la respuesta y los efectos secundarios del fármaco. Aunque no es siempre posible en la práctica clínica, el clínico debe elegir el camino del incremento de dosis en función de la información de padres y profesores.

Una aproximación similar se puede utilizar con la d-anfetamina y d,1-anfetamina. Estos dos fármacos son similares el uno al otro, pero por su mayor (doble) potencia, se administra la mitad de la dosis que el metilfenidato. Además, por su ligera mayor duración de acción, las anfetaminas son típicamente administradas dos veces al día, mañana y mediodía. La dosis inicial debe ser una única de 2.5mg en niños pequeños o de 5mg en niños mayores y adolescentes. Después de 5 a 7 días la medicación puede ser aumentada 5mg en niños pequeños y 10mg en niños mayores. Después la dosis puede ser aumentada cada 5 a 7 días hasta una dosis total de 15 a 20 mg por día en niños, y 40 mg día en adolescentes.

En la actualidad las presentaciones de larga duración de metilfenidato son ampliamente utilizadas en clínica, administrándose en dosis única matinal. Las ventajas de los preparados de larga duración son el que facilitan su cumplimiento terapéutico y el que minimizan el efecto rebote conductual. El uso de pemolina está en declive desde la introducción de estos nuevos componentes y por su potencial hepatotoxicidad.

¿Cuáles son los efectos secundarios de los psicoestimulantes?

La preocupación entre los clínicos y las familias ha sido comúnmente el retraso en el crecimiento, aunque presumiblemente es secundario a la supresión del apetito inducido por el estimulante. Basado en los datos de un largo grupo de casos clínicos tratados con estimulantes, Spencer y cols. (1998) concluyen que la lentitud en el crecimiento puede ser temporal, y los niños con TDA-H pueden ser más pequeños que sus iguales antes de la pubertad, pero se recuperan en la adolescencia. La supresión del apetito puede ser controlada dando el estimulante con la comida o inmediatamente después de ella. La altura y el peso deben de ser controlados en niños tratados con estimulantes.

Otros efectos secundarios comunes incluyen alteraciones del sueño, humor deprimido, dolor de estómago, sobreenfocar en los detalles, tics y pruritos. El insomnio puede ser difícil de valorar, porque muchos niños con TDA-H tienen problemas de sueño antes de recibir el tratamiento farmacológico estimulante.

Resultados de informes de casos y estudios control sugieren que la administración de estimulantes puede estar asociada a la aparición de tics (Bocherding y cols. 1990) o a empeorar los que ya existían (Law y Schachar, 1999). Sin embargo, muchos estudios recientes han mostrado que los tics no empeoran cuando los niños con TDA-H y trastorno por tics son tratados con estimulantes (Castellanos y cols., 1997; Gadow y cols., 1995). Sin embargo, niños con trastorno por tics deberían estar controlados atentamente al ser tratados con estimulantes. La reducción de la dosis puede ser suficiente, aunque la suspensión debe ser valorada en algunos casos (Law y Schachar, 1999).

¿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, los derivados anfetamínicos (dextroanfetamina

El psicoestimulante más utilizado es el metilfenidato. 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 permite que con una única dosis tomada por la mañana las concentraciones plasmáticas se mantengan estables, teniendo 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 entre 4 a 6 horas.

El metilfenidato es un psicoestimulante eficaz y seguro. En la actualidad existen más de 350 estudios a doble ciego controlados con placebo, siendo eficaz entre 70-80% de los niños y adolescentes con TDAH. Hay que destacar que en niños menores de seis años, la respuesta clínica puede ser errática, con menor eficacia y mayores efectos secundarios.

La dosificación del metilfenidato y dextroanfetamina son las siguientes:

-Metilfenidato (acción rápida)	1-1,5 mg x kg x día (sin superar los 60 mg x día). Administrado 2 o 3 veces al día, la última dosis nunca más tarde de las 17 h. Nombre comercial: Rubifen® Presentación: comprimidos de 5, 10 mg y 20 mg.
-Metilfenidato (acción prolongada)	1-1,5 mg x kg x día (sin superar los 60 mg x día) Administrado 1 vez al día, una hora antes del inicio escolar. Nombres comerciales: Concerta® y Medikinet® Presentación: cápsulas de 18, 36 y 54 mg.(Concerta®) y cápsulas de 10,20,30 y 40 mg (Medikinet®)
-Dextroanfetamina (acción rápida)	0,5 mg x kg x día (sin superar los 30 mg x día) Administrado 2 o 3 veces al día, la última dosis nunca más tarde de las 17 h. Nombre comercial: Dexedrine® (fármaco no comercializado en España). Presentación: tabletas de 5 mg.

Rubifen® , Concerta® y Medikinet® están comercializados en España y Dexedrine® es un producto que puede solicitarse a través de la sanidad pública en el extranjero (Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios).

Para iniciar un tratamiento es fundamental haber practicado un diagnóstico médico certero, que no se base solamente en valoraciones indirectas mediante cuestionarios de opinión para padres y maestros. No olvidemos que aún se lee en prensa, alguna autorizada como la propia revista oficial de la Asociación Española de Pediatría, comentarios epidemiológicos que indican que la prevalencia del TDA-H es del 15% de la población, craso error, que ha conducido a algunos países, EEUU por ejemplo, a tener bajo tratamiento con psicoestimulantes alrededor del 10% de los niños y adolescentes.

Iniciado ya el tratamiento, 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 cardíaca.

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, como antes se hacía en una época con un menor conocimiento de los efectos secundarios.

Los efectos secundarios más frecuentes son la disminución del apetito y el insomnio. Recientemente se han publicado varios estudios (Pliszka S.R. 2006 y Spencer T.J. 2006) que confirman que el metilfenidato no disminuye la talla de forma clínicamente significativa. Es importante practicar un estudio cardiovascular completo para descartar patología a este nivel, al presentar los pacientes cardíacos riesgo de complicaciones cardiovasculares,

En relación a los tics, los psicoestimulantes no los producen ni los precipitan siendo generalmente trastornos comórbidos con el TDA-H.

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.

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 trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

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 TDA-H es un trastorno noradrenérgico en el que es esencial lograr un equilibrio entre la actividad noradrenérgica y dopaminérgica.

Estudios de neuroimagen cuantitativos en modelos animales muestran que la atomoxetina se une con mayor eficacia en "locus" asociados con el sistema fronto-sucortical, áreas de alta presencia de neuronas noradrenérgicas que controlan la atención y la conducta motora.

La atomoxetina puede utilizarse a partir de los seis años de edad. Los efectos secundarios más frecuentes son dolor de cabeza, dolor de estómago, disminución del apetito, mareos y vómitos. Es importante controlar la presión arterial y la frecuencia cardíaca al producir un incremento significativo, no obstante en estudios de seguimiento, estos valores vuelven a la normalidad al retirar el tratamiento, asimismo la atomoxetina no altera el intervalo QT del ecg.

La atomoxetina en niños y adolescentes se administra mediante una dosis inicial de 0'5 mg x kg x día durante un mínimo de siete días hasta alcanzar una dosis total de 1'2 mg x kg x día, pudiéndose administrar una dosis diaria total por la mañana o repartida en dos dosis cada doce horas. Es aconsejable no superar una dosis total de 100 mg x día.

No existen en la actualidad datos controlados que indiquen la duración del tratamiento, si bien se acepta que el trastorno por déficit de atención con hiperactividad requiere tratamientos farmacológicos prolongados.

En pacientes tratados además con inhibidores de la CYP2D6 (fluoxetina, paroxetina, etc) los tratamientos iniciales anteriormente citados deben de mantenerse sin aumentar las dosis durante cuatro semanas y solo pueden aumentarse si la dosis inicial ha sido bien tolerada y existen necesidades clínicas.

La atomoxetina no es un psicoestimulante y en base a ello no se encuentra entre los fármacos incluidos en la Ley de Sustancias Controladas en EEUU, lo que facilita su prescripción, siendo esta su principal ventaja al carecer de potencial de adicción. También podemos destacar que es un fármaco que al no producir insomnio nos permite su administración a última hora de la tarde o primera de la noche.

La disminución del apetito se halla también presente con la administración de atomoxetina, si bien y en general es de menor intensidad en relación con la administración de psicoestimulantes.

En resumen la atomoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina que ha sido aprobado por la Food and Drug Administration americana para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Ha demostrado eficacia en ensayos clínicos de corta duración en niños y adolescentes. No se han realizado ensayos comparativos bien controlados de atomoxetina y psicoestimulantes. En general, la atomoxetina es bien tolerada cuando se utiliza a dosis adecuadas. No es un psicoestimulante, no presenta potencial de abuso y no es una sustancia controlada en EEUU.

La dosificación de la atomoxetina es la siguiente:

Atomoxetina	Pacientes con menos de 70Kg.: 0.5 mg/Kg/día (7 primeros días) y 1.2 mg/Kg/día dosis de Mantenimiento. Pacientes con más de 70Kg: 40 mg día (7 primeros días) y 80 mg día dosis de mantenimiento Administrado en dosis única por la mañana Nombre comercial: Strattera® Presentación: cápsulas de 5,10,18,25,40 y 60 mg.
-------------	---

¿Que otros psicofármacos son también utilizados en el tratamiento del TDAH?

Existen otros fármacos que pueden mejorar la sintomatología clínica del TDA-H, si bien solo es aconsejable su utilización cuando han fracasado otras alternativas terapéuticas.

Los antidepresivos tricíclicos son los fármacos de elección en el tratamiento del TDA-H después de los psicoestimulantes y están indicados cuando se asocian los tics y/o la sintomatología ansiosa/depresiva. Los antidepresivos ISRS no están indicados en el tratamiento del TDA-H.

La clonidina y la guanfacina están indicados en el TDA-H cuando predomina la hiperactividad y la impulsividad y no se produce una respuesta adecuada con psicoestimulantes y antidepresivos tricíclicos.

El modafinilo es un fármaco en vías de investigación en el tratamiento del TDA-H.

Otros fármacos como la buspirona y el bupropion se citan en la literatura científica pero en la práctica clínica apenas se utilizan.

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 típicos o clásicos se pueden clasificar, según la familia química, en fenotiacinas, butirofenonas, tioxantenos, difenilbutilpiperidonas, dibenzotiazepinas, índoles y dibenzoxacepinas. Alternativamente, pueden ser clasificados de acuerdo con su potencia relativa de bloqueo de la dopamina. La cloropromacina y la tioridacina son medicamentos de baja potencia, por eso, se requieren estas relativas altas dosis para lograr efectos terapéuticos normales. Por el contrario, el haloperidol y la flufenacina son medicamentos de alta potencia en el bloqueo de dopamina. Está empezando a ser habitual también la clasificación de antipsicóticos como típicos (o clásicos) y atípicos, con la introducción de la clozapina y una corta lista de nuevos compuestos.

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 cloropromacina, la tioridacina, el haloperidol, la flufenacina, el tiotixeno y la pimozida.

¿Para qué está indicada y cuál es la dosificación recomendada de la cloropromacina (Largactil®)?

La cloropromacina, una fenotiacina, fue el primer antipsicótico usado en niños con graves desórdenes de conducta. Con la introducción de nuevos agentes, el uso de la cloropromacina se ha reducido, aunque todavía es rutinariamente usada para el manejo de la agitación y la agresividad aguda. Puede ser administrada por vía oral o intramuscular. Cuando se usa por vía intramuscular, se debe prestar una cuidadosa atención a los signos vitales, ya que puede producir una significativa hipotensión a pesar de las, aparentemente, bajas dosis. Desde los 6 meses hasta los 12 años de edad se aconseja la administración de 0,5mg por Kg. cada 4-6 horas (vía oral), 0,5 mg por Kg. cada 6-8 horas (vía intramuscular) y 1 mg por Kg. cada 6-8 horas (vía rectal), (Mardomingo, 1994).

¿Para qué está indicada y cuál es la dosificación recomendada de la tioridacina (Meleril®)?

La tioridacina, otra fenotiacina de baja potencia, estaba hasta hace poco entre los antipsicóticos más comúnmente usados en poblaciones pediátricas. La dosificación recomendada para el tratamiento de la psicosis o el severo descontrol de conducta en los niños de entre 3 y 12 años es de 0,5 a 3,0 mg/kg por día, administrados en 2 ó 3 dosis (McClellan y Werry, 1994). Estudios recientes indican que la tioridacina puede prolongar los tiempos de conducción cardiaca aumentando el periodo QT con lo que tiene un elevado potencial arritmogénico, lo que ha provocado la reducción de su uso. La FDA aconseja usar este fármaco exclusivamente en situaciones clínicas especiales, estando en la actualidad desaconsejada su utilización en la infancia y en la adolescencia.

¿Para qué está indicado y cuál es la dosificación recomendada de haloperidol (Haloperidol®)?

El haloperidol es una butirofenona, lo que representa el prototipo de un antipsicótico típico de alta potencia. Ha sido usado para tratar a niños con psicosis, comportamientos agresivos, tics y alteraciones de la conducta asociado con autismo desde su introducción a inicios de los años 60 (Anderson y cols.1989; Shapiro y cols.1989).

Comparado con los antipsicóticos de alta potencia, el haloperidol es mucho más propenso a causar síntomas extrapiramidales, pero es menos sedante. La dosis de haloperidol varía según los síntomas. Por ejemplo, en niños de edad escolar con tics o graves alteraciones de la conducta asociados con autismo, la dosis oscila entre los 0,75 y los 2,5 mg. por día (McDougle y cols., 2000; Scahill y cols., 2000). En cambio, son necesarias dosis de 10mg por día en el tratamiento de episodios psicóticos agudos (Spencer y cols., 1992).

¿Para qué está indicada y cuál es la dosificación recomendada para la flufenacina (Modecate®)?

La flufenacina es una fenotiacina que no está aprobada para niños menores de 12 años y que no ha sido bien estudiada en poblaciones pediátricas. A bajas dosis (0,04 mg./Kg. por día), la flufenacina disminuye la agresividad, la hiperactividad y las estereotipias en un estudio abierto de 12 niños con Trastorno Generalizado del Desarrollo (TGD) (Josh y cols., 1988). En un estudio de 21 pacientes con Síndrome de Gilles de la Tourette se obtuvieron mejores resultados en la reducción de los tics, que con haloperidol, utilizando una dosis media de 7mg por día (Gotees y cols., 1984), este estudio sin embargo incluyó tanto a niños como adultos y los resultados no fueron evaluados de forma separada por grupos de edad.

¿Para qué está indicado y cuál es la dosificación recomendada para el tiotixeno (Navane®)?

El tiotixeno es un derivado del tioxanteno que, estructuralmente, está relacionado con las fenotiacinas. Está aprobado para el tratamiento de psicosis en adolescentes de más de 12 años. La evidencia que se dispone en niños menores de 12 años indica que el tiotixeno es menos sedante que los neurolépticos de baja potencia, y que éste puede tener un menor riesgo de síntomas extrapiramidales que los neurolépticos de alta potencia como el haloperidol (Realmuto y cols., 1984). En niños menores de 12 años se utilizan dosis de 0,1-2mg por día (Mc. Clenany y cols., 1994).

¿Para qué está indicado y cuál es la dosificación recomendada de la pimocida (Orap®)?

La pimocida es una difenilbutilpiperidina que no está relacionado con las fentoniacinas o el haloperidol. Es potente en el bloqueo de la dopamina en los receptores postsinápticos D2 y se usa para tratar tics en el Síndrome de Tourette. En los estudios placebo-control los que incluyen a niños y a adultos, se ha mostrado que la pimocida es superior al placebo en la reducción de tics (Shapiro y Shapiro, 1984). En niños menores de 12 años se utilizan dosis de 1-6mg por día, sin superar los 0,3mg por Kg. por día (Mc Clenan y cols., 1994).

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.

¿Para qué está indicado y cuál es la dosificación recomendada para la clozapina (Leponex®)?

La clozapina es un antipsicótico atípico derivado de la dibenzodiazepina. Químicamente no está relacionada con ninguno de los antipsicóticos típicos. La clozapina fue introducida en 1960 y su efectividad fue probada en pacientes resistentes al tratamientos con esquizofrenia, pero el entusiasmo inicial menguó después de demostrarse agranulocitosis en una serie de estudios europeos. Dos estudios abiertos (Frazier y cols., 1994; Siefen y Remschmidt, 1986) y una comparación controlada con haloperidol (Kumra y cols., 1996) se han realizado en poblaciones pediátricas. Colectivamente, esos estudios incluían 53 pacientes con edades de entre 6 y 18 años. La clozapina fue efectiva en 30 de los 53 (56%) pacientes. Este dato es muy significativo considerando que fue realizado en un grupo de pacientes terapéutico resistentes. En el estudio controlado, las dosis variaron entre los 125 y los 525 mg/día. Aunque no había informes de síntomas extrapiramidales, se observaron serios efectos secundarios, fundamentalmente anomalías hematopoiéticas. El aumento de peso es una complicación observada frecuentemente en el tratamiento con clozapina.

Una comparación retrospectiva de clozapina, (N=20), olanzapina (N=13) y risperidona (N=38) en adultos, confirmó que la clozapina y la olanzapina comportan mayor riesgo en el incremento de peso que la risperidona (Wirshing y cols.,1999).

¿Para qué está indicado y cuál es la dosificación recomendada para la risperidona (Risperdal®)?

La risperidona es un antipsicótico atípico derivado del bencisoxazol que tiene algunos rasgos farmacológicos en común con la clozapina, pero que no ha sido asociado con agranulocitosis. Numerosos estudios en adultos con esquizofrenia han mostrado que la risperidona es un antipsicótico efectivo con bajos efectos extrapiramidales (Marder y Meibach, 1994). A diferencia de la clozapina, la risperidona está asociada a un incremento de prolactina, provocando un bloqueo de D2. El riesgo de síntomas extrapiramidales crece en un comportamiento dosis-dependiente a dosis superiores de 6mg por día. Se supone que este aparente efecto umbral es debido a una saturación de los receptores 5HT2, seguidos por un incremento en la fijación de D2 (Kapur y cols., 1995).

Hasta la fecha, la mayoría de estudios con risperidona en poblaciones pediátricas se han limitado a estudios abiertos de muestras pequeñas. Los resultados de estos estudios sugieren que la risperidona puede ser útil para tratamientos de niños y adolescentes con trastornos cognitivos (Armenteros y cols., 1997), descontrol conductual en TGD (Fisman y Steele, 1996; McDougale y cols., 1997) y trastornos por tics (Lombroso y cols., 1995).

Un reciente estudio placebo-control de 20 sujetos con trastornos de conducta, y edades entre los 6 y los 14 años, ha mostrado que la risperidona reduce la agresividad un 42%, comparado con el 4% del placebo (Findling y cols., 2000). En un estudio placebo-control de risperidona que incluía tanto niños como adultos, la risperidona fue superior al placebo para el tratamiento de tics en el Síndrome Gilles de la Tourette (Scahill, 2001). En otro estudio, 34 sujetos (26 niños y 8 adultos) fueron asignados aleatoriamente al grupo placebo o al de risperidona. Después de 8 semanas de tratamiento con dosis entre 1 y 2mg/día en las muestras pediátricas, la risperidona fue asociada con un 36% de mejora en una medida clínica de severidad de los tics, lo cual fue significativamente mejor que el 9% en el grupo de placebo. No se observaron síntomas extrapiramidales en el estudio. El peso incrementó una media de 3.1 Kg. en el grupo de tratamiento activo, comparado con 0 Kg. en el grupo de placebo. En el grupo tratado con risperidona se observaron 2 casos de fobia social emergente (Hanna y cols., 1999).

La risperidona también ha sido comparada con la pimocida en un estudio aleatorizado a doble ciego (Bruggeman y cols., 2001). En este estudio, la risperidona y la pimocida fueron similares en sus efectos positivos, con reducción en la severidad de los tics de un 44% y un 47% respectivamente. Pero el grupo de pimocida registró mayores síntomas extrapiramidales. El incremento de peso fue mayor en el grupo de risperidona (4.5 comparado con 2.7 Kg.). Las dosis fueron similares; más de 6mg/día por cada medicamento. El estudio incluía 50 sujetos en total, pero sólo 17 eran del grupo de edad pediátrica. Los resultados en las muestras pediátricas no fueron registrados independientemente de la muestra total.

Muchos otros estudios controlados de risperidona están en proceso y en un futuro cercano estarán disponibles. Por ejemplo, el “*RUPP Autism Network*” recientemente finalizó un estudio placebo-control con risperidona en 101 niños con autismo acompañado de agresividad, conductas autoagresivas, y/o irritabilidad o trastorno explosivo (el diseño del estudio y la valoración de los métodos están descritos en Arnold y cols., 2000; Scahill y cols., en prensa). En la mayoría de estos estudios, el fármaco se inició con 0.5mg por día y se incrementó en 0.5mg cada 5 ó 7 días hasta el nivel de entre 1 y 3.5 mg por día, divididos en 2 dosis.

¿Para qué está indicada y cuál es la dosificación recomendada para quetiapina (Seroquel®)?

A pesar de no estar químicamente relacionada con la clozapina, la quetiapina se parece en su perfil de ocupación del receptor. Tiene baja actividad en los receptores D2. Como es un fármaco de relativa baja potencia en el emplazamiento de 5HT2, no muestra el efecto de umbral observado con la risperidona. De este modo, incluso con altas dosis, la quetiapina tiene baja propensión a provocar síntomas extrapiramidales y muestra tan sólo ascensos transitorios de prolactina. Como los otros neurolépticos atípicos disponibles, la quetiapina ha demostrado eficacia y seguridad para el tratamiento de adultos con esquizofrenia. Por lo referente a su uso en niños y adolescentes sólo hay datos limitados. Los resultados preliminares sugieren que la quetiapina puede ser útil para el tratamiento de síntomas psicóticos en adolescentes (McConville y cols., 2000). Las dosis utilizadas en niños y adolescentes varían entre 100-600 mg por día.

¿Para qué está indicado y cuál es la dosificación recomendada para la olanzapina (Zyprexa®) ?

La olanzapina es un antipsicótico atípico derivado de la tienobenzodiazepina. Se utiliza a dosis entre 2,5 y 10 mg por día, aconsejándose dosis no superiores a 20mg por día. El uso de olanzapina ha sido descrito en series de estudios abiertos de niños y adolescentes con esquizofrenia terapéutico resistentes (Kumra y cols., 1998), y más recientemente como único (Fraizer y cols., 2001), o adjunto (Chang y Ketter, 2000) agente para el tratamiento del

trastorno bipolar en adolescentes. Junto con la clozapina, la olanzapina ha mostrado la mayor propensión a aumentar el peso en adultos (Allison y cols. 1999; Wirshing y cols., 1999). El alto riesgo de aumento de peso requiere un mayor estudio en niños y adolescentes.

¿Para qué está indicado y cuál es la dosificación recomendada para la ziprasidona (Zeldox®)?

La ziprasidona, uno de los últimos fármacos antipsicóticos atípicos, ha mostrado ser efectivo en adultos con esquizofrenia (Bagnally cols., 2000). Como la risperidona, es un potente bloqueador del emplazamiento de D2 y de 5-HT₂. Comparado con la risperidona, se necesita una dosis mayor para lograr un efecto antipsicótico. Así, por ejemplo, la dosis normal de risperidona en adultos con esquizofrenia es de 6 mg por día, por el contrario, la dosis de ziprasidona es de 80 a 160 mg por día dividida en dos dosis (Tandon, 2000). Hay un estudio publicado sobre la ziprasidona en población pediátrica. En este estudio, 28 niños (entre 7 y 17 años) con Síndrome de Gilles de la Tourette fueron asignados aleatoriamente a un grupo de placebo (N=12) o con ziprasidona (N=16) bajo condiciones de doble ciego. La dosis total de ziprasidona fue de 30 mg por día, dividida en varias dosis. La ziprasidona se asoció con un 35% de mejora en la severidad de los tics, comparado con el 7% de disminución en el grupo de placebo (Sallece y cols., 2000). Los efectos secundarios fueron sedación moderada (N=1) sedación suave (N=11), insomnio (N=4) y acatisia (N=1). No se detectaron cambios en los valores de laboratorio, en los tiempos de conducción cardiaca, o en el peso corporal en el grupo con ziprasidona. Su aparente efecto limitado en el incremento de peso hace de la ziprasidona un psicofármaco bien aceptado entre los antipsicóticos, aunque se requieran más estudios para confirmar esta impresión inicial.

¿Para qué está indicado y cuál es la dosificación recomendada para el aripiprazol (Abilify®) ?

El aripiprazol es también uno de los últimos antipsicóticos atípicos introducidos en clínica. Es un fármaco indicado en el tratamiento de la esquizofrenia en mayores de 18 años. Es eficaz en un rango de dosis de 10-30 mg/día. Se desconocen en la actualidad cuales pueden ser, al margen de los clásicos descritos en los antipsicóticos, sus efectos secundarios específicos en niños y adolescentes.

¿ Cuáles son los mecanismos de acción de los antipsicóticos?

La principal acción terapéutica de los antipsicóticos típicos es bloquear los receptores postsinápticos de D₂ (Findling y cols., 1998). Por el contrario, los antipsicóticos atípicos bloquean los receptores postsinápticos de la dopamina y la serotonina. La adición de los bloqueadores postsinápticos de 5-HT parece disminuir 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, aunque esto supone cierta controversia. Algunos investigadores argumentan que los efectos beneficiosos de los atípicos sobre los síntomas negativos han de demostrarse todavía de una manera más convincente, mientras que otros expertos indican que estos agentes pueden mejorar los síntomas negativos, pero sostienen que los bloqueadores de 5-HT pueden no ser el mecanismo fundamental.

Las medicaciones antipsicóticas tienen también efectos anticolinérgicos y antihistaminérgicos, y bloquean también las vías adrenérgicas. Estas propiedades farmacológicas adicionales probablemente no contribuyen a los efectos terapéuticos de los medicamentos antipsicóticos, pero tienen impacto en el perfil de sus efectos secundarios. Así por ejemplo, los neurolépticos de baja potencia como la clorpromacina y la tioridacina causan más sedación, sequedad de boca y estreñimiento, presumiblemente debido a los efectos antihistaminérgicos y anticolinérgicos. Asimismo su tendencia a producir hipotensión está probablemente relacionada con el bloqueo α -adrenérgico.

¿Cuáles son los efectos secundarios de los antipsicóticos?

Los síntomas extrapiramidales (ej.: reacciones distónicas, rigidez y acatisia) son más comunes con los neurolépticos de alta potencia. Además de los síntomas extrapiramidales, los efectos secundarios de los medicamentos antipsicóticos típicos en niños y adolescentes incluyen mitigación cognitiva, fobia escolar, incremento de peso y estado depresivo. La somnolencia es un efecto secundario común con los agentes antipsicóticos de baja potencia, pero puede ocurrir también con los de alta potencia. 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 (Gutgesell y cols., 1999).

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. Por esta razón, solo debe usarse en pacientes esquizofrénicos terapéutico-resistentes. 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. A pesar de que el número de sujetos estudiados es relativamente pequeño, todos los estudios disponibles en muestras pediátricas con estos agentes han constatado aumento de peso. En dos estudios de placebo de control y risperidona, el incremento de peso fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento activo comparado con el de placebo, siendo 4.3 kg en un estudio (Findling y cols., 2000a) y 3.1 kg en el otro (Scahill, 2001).

Los estudios de adultos sugieren que el incremento de peso es probablemente mayor con clozapina, seguido por olanzapina, risperidona y quetiapina (Allison y cols., 1999). Asimismo, y por razones desconocidas, la ziprasidona no ha estado asociada con incremento de peso. El mecanismo de ganancia de peso parece ser provocado por un incremento del apetito, el cual puede ser debido a una interferencia en el mecanismo de la saciedad. Las consecuencias sobre la salud por la obesidad pueden ser significativas, así por ejemplo, algunos estudios demuestran que la olanzapina puede contribuir a incrementar los triglicéridos (Osser y cols., 1999) y causar diabetes Tipo II (Wirshing y cols., 1998). Los casos registrados con hepatotoxicidad con risperidona son raros, sin embargo se aconsejan medidas periódicas de control de los niveles de enzimas hepáticas durante el mantenimiento del tratamiento (Kumra y cols., 1997; Landau y Martín, 1998).

¿Qué es la discinesia tardía?

El riesgo de padecer discinesia tardía (DT) aumenta en función de las dosis y la duración del tratamiento, pero también puede darse con breves exposiciones. La discinesia tardía ha sido registrada en pacientes pediátricos, pero no parece ser común (Riddle y cols., 1987). De este modo, niños y adolescentes tratados con antipsicóticos deberían llevar un control por si se dan situaciones anormales. El mayor estudio sistemático hasta la fecha (Campbell y cols., 1997) aumenta las cuestiones respecto a la dificultad en distinguir entre DT de un cuadro de discinesia (WD). En este estudio, el 30% de los niños entre 2 y 8 años mostraron persistentes movimientos de más de 3 meses de duración después de una retirada controlada del haloperidol. Las preguntas de cómo y cuándo retirar la medicación antipsicótica son críticas, pero los datos para guiar las decisiones clínicas son limitados. Para minimizar la WD, se deberían hacer reducciones graduales de las dosis mientras se evalúan los cambios en la severidad de los síntomas. En el autismo y los trastornos por tics, la retirada debe ser considerada anualmente en aquellos casos con buena evolución. Si los síntomas persisten, la dosis de mantenimiento del neuroleptico debería reducirse hasta el mínimo posible, lo suficiente para mantener el control sintomático y minimizar los efectos secundarios (McClellan y Werry, 1994). Basados en la experiencia colectiva con clozapina, los nuevos atípicos pueden tener también un bajo riesgo de DT. Se necesitan más estudios, así como el seguimiento de muestras clínicas tratadas con antipsicóticos atípicos y una cuidadosa vigilancia de estos agentes en poblaciones pediátricas.

El síndrome maligno neuroleptico (SMN) es un raro efecto secundario que se ha asociado con los antipsicóticos típicos. Se caracteriza por fiebre alta, rigidez, delirio, inestabilidad autonómica, y aumento de la creatininfosfoquinasa (CPK).

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. Los antidepresivos pueden clasificarse en tres grupos:

- (a) Antidepresivos tricíclicos
- (b) Antidepresivos inhibidores de la monooxidasa (IMAO)

- (c) Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)
- (d) Otros antidepresivos

3.4.1 ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

Los antidepresivos tricíclicos (ATC) han sido usados para tratar varios desórdenes psiquiátricos infantiles desde hace más de 3 décadas, incluyendo la depresión (Puig-Antich y cols., 1987), el TDA-H (Biederman y cols., 1989), TOC (DeVeugh-Geiss y cols., 1992), el trastorno de ansiedad por separación (Klein y cols., 1992), y la enuresis (Werry y cols., 1975).

¿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 presumiblemente aumentará la neurotransmisión noradrenérgica. Entre los ATC, la desipramina es el más selectivo en lo referente a su capacidad de bloqueo de la recaptación de NE. Se supone que esta propiedad altamente selectiva de la desipramina influye en su efectividad en el TDA-H. La clomipramina es el único ATC que es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina. Se supone que esta propiedad explica la superioridad de la clomipramina en el tratamiento del TOC (Leonard y cols., 1989).

¿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?

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.

La dosificación de los principales antidepresivos tricíclicos es la siguiente:

	DOSIS INICIAL	DOSIS MÁXIMA	NIVELES PLASMÁTICOS
Imipramina (Tofranil®)	1,5mg x kg x día	2,5mg x Kg. x día	125-250ng/ml
Clormipramina (Anafranil®)	25mg x día	3mg x kg. x día	-----
Amitriptilina (Tryptizol®,Deprelio®)	10mg x día	50mg x día	-----
Nortriptilina (Norfenazin®)	10mg x día	2,5mg x kg. x día	75-100ng/ml

¿Cuáles son los efectos secundarios de los antidepresivos tricíclicos?

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, cambiando la programación de las dosis o cambiando entre aminas secundarias y terciarias. Por ejemplo, para tratar la sedación, la medicación podría ser administrada dos veces al día, con la dosis mayor por la tarde. El cambio de los ATC puede ser útil algunas ocasiones, por ejemplo la imipramina (una amina terciaria) se puede cambiar por nortriptilina (una amina secundaria) para minimizar la sedación o el estreñimiento. A pesar de la evidencia que muestra la eficacia de la clomipramina para el TOC y la desipramina para el TDA-H, el uso de los ATC está disminuyendo (Ryan y Varma, 1998). Esta tendencia está relacionada con el perfil y el potencial de los efectos secundarios en cuanto a la seriedad de los efectos adversos; la posibilidad de una muerte súbita, aunque rara, es la más amenazadora. En casos tratados con desipramina, la serie de casos registrados que se acumulan en este sentido ha llevado a algunos expertos (pero no a todos) a recomendar evitar los ATC en la población pediátrica (Werry cols., 1995).

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

- (a) Una dosificación gradual dentro de unos márgenes claramente ajustados al peso,
- (b) Control ecg,
- (c) Una valoración completa de los riesgos: Proporción del beneficio en el proceso de planificación del tratamiento;
- (d) Su uso selectivo en pacientes que no responden a fármacos de primera línea.

¿Qué debemos contemplar respecto a la interacción con otros fármacos?

Los enzimas hepáticos del sistema citocromo P450 (CYP 450) metabolizan los ATC, y otros muchos psicotrópicos. Algunos fármacos psicotrópicos (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina) y no psicotrópicos (ketoconazol, cimetidina, eritromicina) inhiben la acción de uno o más de estas enzimas hepáticas. La inhibición de las enzimas específicas para metabolizar los ATC puede resultar tóxica (Flockhart y Oesterheld, 2000). Así por ejemplo, el antibiótico eritromicina es un potente inhibidor del CYP3A4. La clomipramina es un sustrato para esta enzima. La adición de eritromicina en un paciente bajo tratamiento con clomipramina causa un gran incremento del nivel de ésta última, con una tendencia a incrementar el riesgo de efectos adversos. El mecanismo también es utilizado como una maniobra terapéutica en el TOC refractario, así pues al añadir en un tratamiento con clomipramina, fluvoxamina (también inhibidora del CYP3A4), se reduce el metabolismo de la clomipramina y causa un incremento en el nivel del fármaco. Esta combinación también incrementa el riesgo de efectos secundarios, como el aumento de los tiempos de conducción cardíaca, por lo que debe reservarse en casos refractarios.

3.4.2 ANTIDEPRESIVOS INHIBIDORES DE LA MONOXIDASA (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 psicotrópicos 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 componentes que potencialmente inhiben el retorno de serotonina en las neuronas presinápticas. Los ISRS incluyen la fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram y escitalopram en contraste a la clomipramina, que inhibe la recaptación tanto de NE como de serotonina, estos nuevos componentes restringen su acción en la inhibición de la recaptación de serotonina.

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

Todos los ISRS en uso actualmente están aprobados para ser utilizados en el tratamiento de adultos con TOC. Con la excepción de la fluvoxamina, los ISRS, también están aprobados para administrarlos en adultos con depresión mayor. Recientemente, la paroxetina y la sertralina han sido aprobadas para adultos con trastornos de ansiedad, y la sertralina para el trastorno por estrés postraumático. En poblaciones pediátricas, la FDA ha aprobado la fluvoxamina y la sertralina para el tratamiento de TOC.

La introducción de los ISRS, empezando con fluoxetina a finales de los 80, ha tenido un importante impacto en la práctica de la psicofarmacología 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 clomipramina y fluoxetina (De Veugh-Geiss y cols., 1992; Leonard y col., 1989; Riddle y cols., 1992), bajo control con placebo y sertralina (March y cols., 1998), fluvoxamina (Emslie y cols., 1997) y paroxetina (Keller y cols. 1998) en depresión, y con fluvoxamina en trastornos de ansiedad (no TOC) (RUPP, 2001), en poblaciones pediátricas, se confirma que los ISRS son superiores al placebo.

¿Qué estudios avalan el uso de ISRS para el trastorno obsesivo compulsivo?

La sertralina y la fluvoxamina han sido evaluados mediante estudios placebo control aleatorizados. Utilizando como medida de resultados el *Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scales (CYBOCS)*, ambos fármacos fueron superiores al placebo en la mejora de los síntomas obsesivos compulsivos. Se evaluó la sertralina en 187 sujetos de rangos de edad de 6 a 12 años. La media de dosis diaria de 167mg de sertralina se asoció con al menos un 25% de mejora en el CYBOCS en el 53 % de los sujetos, comparados con el 37% en el grupo placebo (March y cols., 1998). En otro estudio con 120 niños de edades comprendidas entre los 8 y 17 años, la fluvoxamina en dosis de 165mg fue efectiva en el 42% de sujetos de la muestra, comparado con el 26% entre los tratados con placebo (Riddle y col., 2001).

Un estudio abierto con paroxetina en niños con TOC mostró prometedores resultados (Rosenberg y cols., 1999). Otros dos estudios bajo control con, confirman la eficacia de la fluoxetina en el TOC (Kurlan y cols., 1993; Scahill y cols., 1997). Finalmente, un estudio abierto con citalopram, en niños con TOC (Thompson, 1997), 23 sujetos fueron tratados con 10 a 40 mg por día de citalopram durante 10 semanas. Once de 23 sujetos obtuvieron una importante mejora clínica, cinco pacientes mostraron pequeñas respuestas o ninguna y siete mostraron una respuesta parcial.

Tomados juntos, estos datos sugieren que los ISRS son efectivos para el tratamiento de TOC en niños y adolescentes. Hay que también valorar que algunos niños con TOC muestran sólo una respuesta parcial con ISRS. Así por ejemplo, aproximadamente el 40% de los sujetos en el estudio citado con sertralina mostró menos del 25% de mejora en los síntomas obsesivos compulsivos (March y cols., 1998). Esta observación indica que los clínicos deberían recordar a padres y pacientes el hecho de no tener unas altas expectativas, no razonables, en el tratamiento con ISRS.

¿Qué estudios avalan el uso de ISRS para la depresión?

La fluoxetina, sertralina, y paroxetina se han estudiado para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes. El estudio de fluoxetina de Emslie y cols. (1997) fue el primero que mostró la superioridad de un antidepresivo ISRS sobre el placebo para el tratamiento de depresión en niños y adolescentes. Un reciente estudio multicéntrico bajo control con placebo, comparó paroxetina, imipramina y placebo (Keller y cols., 2001). La paroxetina fue superior al placebo, obteniendo un éxito de respuesta del 63%, comparado con el 46% en el grupo placebo. En contraste, la respuesta al grupo de imipramina era del 50%, no hubieron diferencias estadísticas al grupo placebo. Asimismo, la imipramina se asoció a los efectos secundarios comunes de los ATC y con un alto grado de suspensión prematura. Dos estudio abiertos de sertralina (Ambrosini y cols., 1999; Tierney y cols., 1995) con una muestra combinada de 80 sujetos mostró favorables resultados. De forma conjunta, estos datos sugieren que los ISRS son los agentes de primera elección para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes.

¿Qué estudios avalan el uso de ISRS en trastornos de ansiedad no obsesivos-compulsivos?

Sólo la fluvoxamina se ha evaluado en el tratamiento de niños y adolescentes con trastornos de ansiedad no obsesivos compulsivos. En un estudio patrocinado por el *National Institut of Mental Health* (RUPP, 2001), 128 sujetos de edades comprendidas entre los 6 y 17 años fueron aleatoriamente asignados a placebo o fluvoxamina después de 3 semanas de intervención psicoeducativa. Los primeros resultados se evaluaron con el *Pediatric Anxiety Rating Scale* (PARS), una escala desarrollada específicamente para la investigación (Walkup y Davies, 1999). Después de 8 semanas de tratamiento, los niños que estaban en el grupo de fluvoxamina mejoraron un 52% (media de disminución del PARS de 18.7 a 9.0) comparado con el 16% de mejora (de 19.0 a 15.9) para el grupo placebo. La dosis inicial fue 25mg dos veces al día, después, se incrementó de 25mg dos veces al día después de 4 días. La planificación de la dosis continuó, según clínica con un incremento de 25 mg cada 4 a 5 días, si era bien tolerado y sin superar los 200 mg por día. Los hallazgos de este estudio avalan la eficacia y los efectos duraderos de la fluvoxamina en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada

¿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. Una reciente evaluación farmacocinética con paroxetina mostró que los niños metabolizan este psicotropo más rápido que los adultos (Findling y cols., 1999). A pesar de la corta vida media en la población pediátrica, estos investigadores todavía recomiendan una dosis diaria de paroxetina. Los perfiles farmacocinéticos de los otros ISRS en la población pediátrica no han sido todavía estudiados. En adultos, la fluoxetina y el citalopram son los ISRS con una vida media más larga, con estimaciones de 48 a 72 horas, y 33 horas, respectivamente. Además, la fluoxetina tiene un metabolito activo (norfluoxetina) con una eliminación media de 7 a 14 horas. Ambas fluoxetinas (fluoxetina y norfluoxetina) y la paroxetina 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 (De Vane, 1992).

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

La fluoxetina debe utilizarse en niños mediante una dosis inicial de 5 a 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 (Greist y cols., 1995), 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, aunque en los niños y en los adolescentes con TOC se utiliza una rápida escalada de dosis con un incremento cada tres días (Riddle y cols., 2001). Un reciente trabajo en trastornos de ansiedad aconseja aumentos lentos (RUPP, 2001), 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.

¿Cuál es la dosis habitual recomendada para la paroxetina (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 50mg. La paroxetina mejora la sintomatología depresiva en adolescentes diagnosticados de depresión mayor y de anorexia nerviosa con depresión asociada (Rodríguez Ramos y cols., 1995)

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

Empiezan a aparecer estudios entre la población pediátrica. En un estudio, 23 niños con TOC fueron tratados durante 10 semanas con dosis de 10 hasta 40 mg por día. Tras el tratamiento, más del 75% de los pacientes experimentaron una reducción de los síntomas sin observarse efectos secundarios significativos (Thompssen, 1997). En otro estudio con 12 pacientes de 8 a 17 años con trastorno de ansiedad social, se administró durante 12 semanas, conjuntamente con 8 sesiones breves de psicoterapia cognitiva-conductual, una dosis no superior a 40 mg por día, obteniéndose mejoría significativa en 10 pacientes. (Chavira y cols, 2002). Destaca con respecto a la depresión, un trabajo retrospectivo con 21 adolescentes, observándose mejoría en el 76 % de los mismos, si bien el 33 % describieron efectos secundarios leves (cefaleas, sensación de mareo, náuseas, agitación y sudoración) (Bostic y cols, 2001). Asimismo, en niños y adolescentes con impulsos agresivos, se observó una adecuada eficacia y tolerabilidad del producto en 12 pacientes tratados con citalopram (Armenteros y Lewis, 2002). 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.

¿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 5mgxdía , con efectos clínicos ya útiles , pudiendose alcanzar dosis no superiores a los 15 mgxdía.Los efectos secundarios son semejantes al citalopram.

¿Cuáles son los efectos secundarios de los ISRS?

Los ISRS son bien tolerados como grupo, y los efectos secundarios serios, alteraciones cardiacas, no han aparecido con las dosis habituales. Además de su predisposición por inhibir el citocromo P450, (Oesterheld y Flockhart, 2000) los efectos secundarios más 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 (Kiny cols., 1991), 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.

Como con otros antidepresivos, han aparecido hipomanías y clínica maníaca. Por ejemplo, en series de 33 niños y adolescentes tratados por depresión, dos casos de manía fueron descritos inducidos por sertralina (Tierney y cols. 1995). 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 (King y cols., 1991). Es improbable que la fluoxetina conlleve un alto riesgo para la ideación suicida, o que sea el ISRS que genere mayor ideación de este tipo. 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 (Black y cols., 2000). Recientemente, un estudio controlado sobre la interrupción terapéutica aguda en 220 adultos comparó los efectos secundarios de, fluoxetina, paroxetina y sertralina. Paroxetina y sertralina se asociaron con irritabilidad, agitación, fatiga, insomnio, confusión, mareos y nerviosismo, no ocurriendo lo mismo con fluoxetina (Rosenbaum y cols., 1998). La mayor vida media de la fluoxetina y de la norfluoxetina presumiblemente son la causa de su distinta y favorable respuesta. Basándose en estos resultados, la retirada de los ISRS debe ser lenta. El citalopram tiene una vida media de 33 horas, pero no se conocen los metabolitos activos. La repentina interrupción de este psicotropo también debería evitarse, al no existir datos relevantes sobre los efectos secundarios causados por su retirada.

¿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. 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 (Grades y cols., 1999). 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?

El uso de los ISRS se está incrementando en la práctica clínica por su seguridad y fácil uso. Dado que el uso de psicotropos conlleva riesgos, se subraya la importancia de controlar su interacción con otros fármacos en la práctica clínica. Todos los ISRS tienen potencial interactivo ya que todos ellos inhiben una o más de las CYP isoenzimas. Como ya se comentó, 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 (Horrigan y Barnhill, 1994; Lombroso y cols., 1995), el efecto secundario registrado es probablemente el resultado de la inhibición por la paroxetina del CYP2D6, la enzima que metaboliza la risperidona.

3.4.4 OTROS ANTIDEPRESIVOS

¿De qué otros fármacos antidepresivos disponemos?

Bupropion , Venlafaxina y Reboxetina

¿Qué sabemos acerca del bupropion (Quomen®, Zyntabac®)?

Un antidepresivo no relacionado con los descritos anteriormente es el bupropion. Su mecanismo de acción no está claro, parece tener efectos dopaminérgicos y noradrenérgicos. Está aprobado para el tratamiento de depresión y el cese del consumo de tabaco en adultos. Aunque el bupropion no se ha estudiado para la depresión en niños o adolescentes, sí ha sido evaluado en estudios controlados para el tratamiento del TDA-H. Un estudio placebo-control con bupropion en 72 niños con TDA-H ha mostrado su superioridad respecto al placebo en el tratamiento del TDA-H, a pesar de que el efecto del tratamiento fue menor del que se había observado normalmente con estimulantes (Conners cols., 1996). En niños y adolescentes la dosis de bupropion es de 3 a 6 mg./kg. por día, debiéndose administrar en dosis divididas y sin exceder de los 300mg por día, aconsejándose que cada toma no exceda de 150mg. En un reciente estudio-abierto aplicado en 24 adolescentes (de 11 a 16 años) con TDA-H y depresión, el tratamiento con bupropion se asoció con mejoras de ambas condiciones en un 58% (N=14), de depresión sólo en un 29% (N=7), y de TDA-H sólo en un 4% (N=1), lo que sugiere la necesidad de más estudios en dichas condiciones comórbidas (Daviss y cols., 2001).

Los efectos secundarios del bupropion incluyen agitación, insomnio, náuseas, vómitos, erupciones cutáneas, estreñimiento y temblores. Las dosis diaria no puede exceder de 300 mg en los niños, y cada toma no puede exceder de 150 mg.

¿Qué sabemos acerca de la venlafaxina (Dobupal®, Vandral®)?

La Venlafaxina es un agente que inhibe selectivamente la recaptación de la serotonina a dosis bajas (<150mg/día.) y la recaptación de serotonina y NE a dosis altas (>150mg por día). La vida media es de 4 horas y de su metabolito activo alrededor de 10 horas.

Hay muy pocos estudios con niños y adolescentes. En un estudio controlado con placebo doble ciego con 33 adolescentes con depresión mayor que se hallaban bajo psicoterapia, el análisis estadístico indicó una mejoría significativa en las seis semanas de duración del tratamiento, aunque no pudo atribuirse en exclusiva al tratamiento con venlafaxina (Mandoki y cols., 1997). En la actualidad, investigaciones pendientes de publicar, sugieren una significativa eficacia en los trastornos comórbidos ansioso depresivos en adolescentes. En niños y adolescentes la dosis inicial no debe superar los 25 mg por día, mediante una dosis única nocturna y vigilando los efectos de sedación y mareo, si es bien tolerada se puede realizar dos tomas al día. La dosis máxima no debe superar los 375mg por día.

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 desde los años 50. Otros psicotropos que están actualmente en alza terapéutica son el valproato, la carbamacepina, la lamotrigina, la gabapentina y el topiramato. De estos, tan solo el valproato y la carbamacepina han sido estudiados en adultos. Hay datos preliminares favorables con lamotrigina y el topiramato. En contraste, los datos empíricos sobre los estabilizadores del ánimo están apenas estudiados entre la población pediátrica (Davanzo y McCracken, 2000).

Los datos de muestras clínicas indican que los casos de enfermedad bipolar en niños y adolescentes se asemejan a la forma adulta del trastorno. (Fristad y cols., 1992; Striber y cols., 1995); sin embargo algunos

investigadores afirman que la presentación clínica del trastorno bipolar en niños y adolescentes tiene diferencias importantes con las presentaciones clásicas adultas (Geller y Luby, 1997).

¿Cuáles son las aplicaciones clínicas y el soporte empírico 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 (Davanzo y McCracken, 2000).

El litio fue comparado con el placebo en un estudio cruzado de 6 niños con varios diagnósticos psiquiátricos, incluyendo TDA-H, depresión mayor, y un trastorno “mixto” bipolar (McKnew y cols.,1981), en este estudio sólo dos sujetos diagnosticados con enfermedad bipolar mostraron una respuesta clara positiva al litio. Geller y colaboradores (1998) condujeron el primer estudio de litio bajo control con placebo en 25 adolescentes con diversas formas de enfermedad bipolar y abuso de sustancias comórbido. Aunque el litio fue asociado con mejoras en el funcionamiento global y abuso de sustancias, no hubieron diferencias entre el grupo activo y el grupo de placebo en las medidas de manía o síntomas maníaco-depresivos.

En un estudio de seguimiento longitudinal, 59 niños con una media de 10.9 años con un diagnóstico clásico de trastorno bipolar y tratados con litio fueron seguidos durante 10 años (DeLong y Aldershof, 1978). El litio fue efectivo en 39 de 59 pacientes con trastorno bipolar, mostrando efectos a corto plazo y efectos duraderos. En otro estudio y tras 18 meses de seguimiento, 24 de 37 adolescentes con trastorno bipolar I mostraron beneficios a largo plazo bajo tratamiento con litio (Strober y cols., 1990). Los 13 adolescentes, que interrumpieron el tratamiento con litio durante su primer año, tuvieron muchas más probabilidades de recaer que aquellos que mantuvieron la terapia (12 de 13 frente a 9 de 24, respectivamente). Estos dos estudios facilitan el soporte empírico de los beneficios del litio en niños y adolescentes con trastornos clásicos bipolares.

¿Qué otras aplicaciones clínicas tiene el litio?

El litio fue superior al placebo en la reducción de la frecuencia de las agresiones en 66 varones no-psicóticos prisioneros de 16 a 24 años (Sheardy y cols., 1976). Un estudio comparó el haloperidol, el litio y el placebo en 61 niños agresivos de 5 a 13 años después de 4 semanas de tratamiento hospitalario, confirmándose que el haloperidol y litio fueron superiores al placebo en la reducción de la agresividad; si bien el litio estaba asociado con menos efectos secundarios (Campbell y cols., 1984). En un estudio reciente, el litio fue superior al placebo en el tratamiento de la agresividad en niños hospitalizados con trastorno de conducta (Malone y cols., 2000). Por el contrario, la experiencia en el tratamiento de autoagresividad en niños con trastorno generalizado del desarrollo ha sido desfavorable (DeLong y Aldershof, 1987).

¿Cuál es su mecanismo de acción?

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 (Manji y Lenox, 1998).

¿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, en los niños es algo más larga de 18 horas (Vitiello y cols., 1998).

¿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. Los adolescentes mayores pueden precisar dosis de 1.200 a 1.800mg por día, en el episodio de manía aguda, si bien las dosis típicas de mantenimiento son menores. El nivel óptimo de litio en suero debe mantenerse entre 0.6 a 1.1mEq/L. 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, y ajustar la dosis adecuada (Geller y Luby, 1997). En el tratamiento de la enfermedad bipolar, los beneficios clínicos del litio no son evidentes hasta un periodo de 10 a 14 horas, tiempo que puede tardar en alcanzar unos adecuados niveles en suero, aunque ocasionalmente puede requerir de 4 a 6 semanas de tratamiento (Kowatch y cols., 2000).

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 riesgo de daño glomerular, en tratamiento con litio a largo plazo, parece ser mínimo, pero la poliuria y la polidipsia son relativamente comunes por los efectos de la reabsorción tubular del litio, que puede provocar la necesidad de disminuir la dosis o retirar el fármaco. Las recomendaciones más corrientes incluyen repetir los tests de laboratorio cada 6 meses. Los niveles de litio se deben controlar ante cambios clínicos inesperados, si los efectos secundarios aparecen, y rutinariamente cada 3 ó 6 meses. Se pueden medir los niveles salivales del litio, pero no se puede predecir exactamente los niveles de suero (Vitiello y cols., 1998). Los niveles de suero se deberían conocer de 4 a 6 días después de un ajuste de dosis para asegurar que se logra un estado estable, y 12 horas después de la última dosis para asegurarse.

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

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. Padres y niños tienen que estar bien informados en el conocimiento de la importancia de la administración de un adecuado nivel de líquidos, ya que la deshidratación puede aumentar el nivel de litio y aparecer efectos tóxicos. Un nivel en suero de 2.5 mEq/l, puede dañar múltiples órganos y la intoxicación puede ser fatal. Los síntomas de una sobredosis aguda suelen ser náuseas, vómitos, estupor, convulsiones y coma. El litio, el valproato y la carbamacepina, se han asociado con alteraciones del embarazo y el feto, por consiguiente, la anticoncepción tiene que garantizarse en las chicas jóvenes sexualmente activas que realicen dichos tratamientos.

¿Qué precauciones hemos de tener respecto a la interacción con otros fármacos?

La carbamacepina, los antiinflamatorios no esteroideos, la tetraciclina, y los diuréticos tiazídicos pueden aumentar el nivel de litio en una administración conjunta, por lo que tienen que ser utilizados con cautela. En contraste, la teofilina y la caféina producen la excreción del litio, provocando una disminución del nivel en suero.

¿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. Dos estudios recientes ofrecen información útil sobre el uso del valproato en poblaciones pediátricas. Se evaluó en un estudio bajo control con placebo a 20 pacientes diagnosticados de trastorno disocial, comórbido con TDA-H. Durante las primeras 6 semanas, 8 de los 10 sujetos del grupo con valproato mostraron una respuesta positiva, comparada con ninguna respuesta de los 10 del grupo placebo. Es más, 6 de los 7 sujetos que fueron asignados al azar del primer grupo de placebo, mostraron una respuesta positiva con valproato en la segunda fase del estudio.

En conclusión, estos datos proporcionan un modesto nivel de soporte en el uso del valproato en el tratamiento de niños y adolescentes con trastornos bipolares, comportamiento explosivo y labilidad emocional. Se necesitan más estudios para confirmar estos resultados previos.

¿Cuál es su mecanismo de acción?

El valproato tiene efectos farmacológicos múltiples y los detalles sobre sus acciones terapéuticas no se conocen todavía de forma completa. Se sabe que aumenta la transmisión de GABA a través del incremento en la 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. Basado en los estudios animales, parece ser que el valproato comparte con el litio una capacidad para inhibir la proteína kinasa C (Manji y Lenox, 1999). La inhibición de la proteína kinasa C es presuntamente la causa de los efectos antimaníacos de ambos psicotropos.

¿Cuál es la dosis habitual recomendada y los efectos secundarios más frecuentes?

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 pueden ser revisados después de dos semanas o antes si se utilizan una dosis más agresivas que la establecida. El nivel de suero debe estar entre 85 y 110 (ug/l) (Kowatch y cols., 2000).

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. (Davanzo y McCracken, 2000)

¿Cuáles son las aplicaciones clínicas y el soporte empírico de la carbamacepina (Tegretol®)?

La carbamacepina es un anticonvulsivo que se ha utilizado en adultos en distintos trastornos neurológicos y psiquiátricos. La carbamacepina ha probado su efectividad en el tratamiento de manías resistentes al litio, y en conductas impulsivas en adultos. Ha sido utilizado con éxito en niños con trastorno bipolar (Hsu, 1986; Kowatch y cols., 2000; Woolston, 1999), agresividad (Kafantaris y cols., 1992), y con TDA-H (Silvia y cols., 1996). Sin embargo, en un estudio bajo control con placebo ha fracasado en demostrar que está por encima del placebo en el tratamiento de la agresividad en niños de 5 a 12 años ingresados con el diagnóstico de trastorno de conducta (Cueva y cols., 1996).

¿Cuál es la dosis habitual recomendada y los efectos secundarios más frecuentes?

La dosis oral inicial para niños de 6 a 12 años es de 100mg al día, y puede aumentarse semanalmente con dosis de 100 a 200mg. El mantenimiento usual de las dosis es de 10 a 20 mg/kg por día, administrado en dos o tres tomas.

Aunque la utilidad clínica de los niveles terapéuticos de plasma en niños con trastornos del humor no está confirmada, las concentraciones de plasma para los efectos anticonvulsivos se encuentra entre 4 y 14 ug/mL. Los efectos secundarios potenciales incluyen sedación, erupciones cutáneas, leucopenia y más raramente, anemia y trombocitopenia.

La carencia de estudios controlados, las múltiples interacciones farmacológicas, y sus potenciales efectos secundarios, hacen de la carbamacepina un fármaco de segunda, o tercera elección, entre los estabilizadores del ánimo en el tratamiento de niños y adolescentes.

¿Cuáles son las aplicaciones clínicas y principales efectos secundarios de la lamotrigina(Labileno®,Crisomet®)?

La lamotrigina es un agente con un espectro bimodal de eficacia; se ha utilizado en tratamientos para depresión y síntomas maníacos, y puede utilizarse especialmente entre los pacientes cicladores rápidos. La lamotrigina demostró también ser un potenciador efectivo del tratamiento con valproato en 16 de 22 (72%) adolescentes con depresión bipolar (Kusumakar y Yatham, 1997). El principal efecto secundario en el uso pediátrico es el riesgo de erupción cutánea moderado surgido en pacientes tratados con lamotrigina, que se aprecia durante los primeros meses de tratamiento. Hasta que no se dispongan de más datos sobre una mayor seguridad del fármaco, no se debe administrar este agente entre los adolescentes y niños, excepto en casos extremos, como en tratamiento refractarios.

¿Cuáles son las aplicaciones clínicas y principales efectos secundarios de la gabapentina (Neurontin®)?

La gabapentina es de interés porque los estudios preliminares en adultos muestran su eficacia como un agente antimaníaco. La gabapentina se excreta a través de los riñones y no plantean serias interacciones con otros fármacos. Sin embargo, a pesar de los efectos secundarios benignos en adultos, se ha observado conducta agresiva, y empeoramiento de la hiperactividad en 12 niños bajo tratamiento con gabapentina por crisis comiciales (Davanzo y McCracken, 2000). Su administración en niños y adolescentes no se recomienda hasta que la eficacia y los efectos secundarios no estén totalmente establecidos mediante estudios controlados.

¿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. Se ha utilizado en adultos en la combinación con estabilizadores de ánimo y con antipsicóticos atípicos (Chengappa y cols., 1999). El topiramato también tiene un significativo efecto en el control del impulso.Las dosis clínicamente útiles varían entre 150-300 mgxdía, iniciando el tratamiento 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 inhibitor del SNC.

El mecanismo de acción de antihistamínicos y 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, actuando como agonista de los receptores de la serotonina de tipo 1A.

¿Cómo utilizar los ansiolíticos en niños y adolescentes?

Los ansiolíticos son psicotropos poco estudiados en la infancia y en la adolescencia, extrapolando sus indicaciones en la mayoría de los casos de sus resultados 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.

Asimismo 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?

La dosificación de los principales ansiolíticos es la siguiente:

PSICOFÁRMACOS	EDAD MÍNIMA RECOMENDADA	DOSIS
Clordiazepóxido (Huberplex®,Omnalio®)	6 años	10-30 mg por día
Diazepam (Diazepan®)	6 meses	3-10 mg por día
Clorazepato (Tranxilium®,Dorken®)	2 años	0.5 mg por Kg por día
Flurazepam (Dormodor®)	15 años	15-30 mg antes de acostarse
Oxazepam (Suxidina®)	6años	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
Difenhidramina (Paidoterin desc.®) (no psic.)	6 meses	25-300 mg por día
Hidroxicina (Atarax®) (no psic.)	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 más 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.

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 «suïcidiabilitat» (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 «suïcidiabilitat» 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 «suïcidiabilitat» 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.

Correspondència:

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

Treball rebut: 14-10-05. Treball 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; 65: 304-305.

- 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 placebos. 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 satisfactòriament 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'Associación Española 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.

BIBLIOGRAFIA GENERAL

- Mardomingo M.J, Rodríguez Ramos. P. Velasco.A. Psicofarmacología del niño y del adolescente. Díez de Santos. Madrid. 1997.
- Toro J., Castro J., Lázaro L. Psicofarmacología clínica de la infancia y la adolescencia. Masson. Barcelona. 1998.
- Bradley C. The behavior of children receiving Benzedrine. Am. J. Psychiatry. 94:577-585. 1937.
- Martin A. Scahill L.Charney D.S. Leckman J. (ed).Pediatric Psychopharmacology.Oxford University Press. New York. 2003
- Martin A.Lewis M.(ed) Psychopharmacology.Child and Adolescent Psychiatric Clinics of NorthAmerica. Elsevier.Philadelphia.2006

PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

1) ¿Qué es la vida media de un fármaco?

- a) Es el tiempo que tarda en metabolizarse
- b) Es el periodo de mayor eficacia de un fármaco
- c) Es el tiempo medio de absorción de un fármaco
- d) Es el tiempo requerido para que la concentración de un fármaco decaiga a la mitad
- e) Es un antiguo concepto farmacodinámico que ya no se utiliza

2) ¿Dónde se produce la metabolización de los fármacos?

- a) A nivel renal
- b) A nivel pancreático
- c) En órganos distintos dependiendo de la vida media
- d) No se metabolizan
- e) A nivel hepático

3) ¿Qué diferencias hay entre farmacocinética y farmacodinamia?

- a) La farmacocinética describe lo que provoca el cuerpo en el fármaco y la farmacodinamia, lo que provoca el fármaco en el cuerpo
- b) Son el mismo concepto
- c) La farmacocinética estudia la velocidad de absorción y la farmacodinamia la respuesta del organismo
- d) Son dos conceptos físicos que analizan las causas y consecuencias de la metabolización farmacológica
- e) Las diferencias las definen en forma individual cada uno de los fármacos

4) ¿Los niños y los adultos tienen siempre la misma respuesta de absorción ante los fármacos?

- a) Generalmente sí
- b) En los niños el menor grado de acidez en el estómago, la menor y no tan variada microflora intestinal y el menor tiempo de tránsito intestinal tiende a reducir la absorción de un fármaco
- c) La capacidad de metabolización hepática es habitualmente superior en los adultos, lo que modifica la respuesta ante la absorción de los fármacos
- d) Las diferencias de absorción farmacológica dependen más del género que de la edad
- e) La respuesta de absorción depende de los fármacos y no de la edad

5) ¿Dí de los siguientes fármacos cuáles pertenecen al grupo de los psicoestimulantes?

- a) Sulfato de anfetamina y paroxetina
- b) Fluoxetina y dextroanfetamina
- c) Dextroanfetamina y metilfenidato
- d) Metilfenidato y atomoxetina
- e) Atomoxetina y sulfato de anfetamina

6)¿Cuál de las siguientes respuestas es mas cierta de la atomoxetina?

- a) Es un psicoestimulante
- b) Es un fármaco de primera elección en el tratamiento del TDAH
- c) Es un antipsicótico
- d) Es un fármaco de elección en pacientes TDAH comórbidos con trastorno de ansiedad
- e) Es un antidepresivo

7)¿ Porqué el metilfenidato retrasa el crecimiento?

- a) Por la presencia de citocromos
- b) Porque afecta los núcleos óseos del crecimiento
- c) Por la anorexia que produce
- d) Afecta el crecimiento y el peso
- e) No retrasa el crecimiento

8)¿ De las siguientes dosis de metilfenidato ,cual cree que es menos correcta?

- a) 36 mg x noche
- b) 54 mg x mañana
- c) 10 mg x mañana y 10 mg x mediodía
- d) 40 mg x mañana
- e) 30 mg x mediodía

9)¿ A partir de que edad puede administrarse el metilfenidato?

- a) A partir de los seis meses
- b) De los seis años hasta la vida adulta
- c) Desde los seis años hasta la adolescencia,no estando autorizada en ningún pais su administración en adultos
- d) A partir de cualquier edad
- e) A partir de los dos años

10)¿ Cuáles son los efectos secundarios más frecuentes del metilfenidato?

- a) Anorexia y somnolencia
- b) Vómitos y cefaleas
- c) Insomnio y anorexia
- d) Insomnio y retraso del crecimiento
- e) Cefaleas y somnolencia

11)¿ De los siguientes antipsicóticos,cual está desautorizado en la infancia y en la adolescencia?

- a) Risperidona
- b) Olanzapina
- c) Haloperidol
- d) Tioridacina
- e) Pimozida

12)¿ Cual de las siguientes respuestas se ajusta más con los efectos del valproato?

- a) Es un ansiolítico
- b) Es un antipsicótico con efectos antidepresivos
- c) Es un antipsicótico
- d) Es un antipsicótico estabilizador del ánimo
- e) Es un anticomicial estabilizador del ánimo

13)¿ Qué hay que controlar fundamentalmente cuando se administra a un niño un antidepresivo tricíclico?

- a) Los efectos secundarios cardíacos
- b) El aumento de peso
- c) Los efectos secundarios renales
- d) La disminución de las capacidades de atención y concentración
- e) Todos ellos

14)¿ Qué cualidades debe de reunir un ansiolítico al administrarlo a un niño?

- a) Tener una vida media corta
- b) Los ansiolíticos de baja potencia y vida media larga son los preferentes
- c) No producir un retraso del crecimiento
- d) Que tenga una vida media corta y alta potencia
- e) Que sean de baja potencia

15)¿ Cúal de los siguientes ansiolíticos no es propiamente un psicofármaco?

- a) Bromazepam
- b) Clorazepato dipotásico
- c) Hidroxicina
- d) Buspirona
- e) Diacepam

