



Viernes 2 de febrero de 2018

**Seminario:
Manual de psicofármacos
para peditras**

Moderadora:

María Liberata García Fraile

Pediatra. CS Fuentelarreina. Madrid.

Vocal de Docencia de la AMPap.

Ponente/monitora:

■ **Petra Sánchez Mascaraque**

Psiquiatra Infanto-Juvenil. Centro de Salud Mental Jaime Vera. Coslada. Hospital Infantil Niño Jesús. Madrid.

Textos disponibles en

www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Sánchez Mascaraque P, Hervías Higuera P.

Psicofarmacología en niños y adolescentes.

En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría

2018. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2018. p. 135-143.



Psicofarmacología en niños y adolescentes

Petra Sánchez Mascaraque

Psiquiatra Infanto-Juvenil. Centro de Salud Mental Jaime Vera.

Coslada. Hospital Infantil Niño Jesús. Madrid.

psanchezmascaraque@salud.madrid.org

Patricia Hervías Higuera

MIR-Psiquiatría. Hospital Dr. Rodríguez Lafora. Madrid.

RESUMEN

En este artículo se hace una revisión de los psicofármacos más utilizados en Pediatría en niños y adolescentes. Los fármacos más empleados son los indicados en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad tanto estimulantes como no psicoestimulantes. Los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina que tienen indicación en depresión y trastorno obsesivo compulsivo y uso clínico en trastornos de ansiedad. Los neurolepticos en esquizofrenia y trastorno bipolar, y en población infantil específicamente en trastornos de conducta.

El tratamiento farmacológico en niños y adolescentes no debe ser nunca el único aplicado. Las intervenciones psicosociales deben formar parte del tratamiento integral de los trastornos psiquiátricos en la infancia.

INTRODUCCIÓN

El empleo de psicofármacos en los niños es relativamente reciente. La psiquiatría infantil ha estado impregnada de creencias que llevaban a pensar que los problemas psiquiátricos en estas edades son benignos, pasajeros y casi siempre de causa ambiental y por ello la intervención más recomendada era la psicoterapia. Por otra parte, ha habido un vacío en estudios de eficacia y seguridad de psicofármacos en niños y adolescentes, por lo que se extrapolaba

su uso de los realizados en adultos. Desde la década de los 70 esta situación ha cambiado, ha aumentado la investigación en psiquiatría infantil y también los ensayos clínicos con psicofármacos en niños.

A pesar de ello, todavía en ocasiones se emplean fármacos en niños sin que estén indicados en ficha técnica, en especial en niños menores de seis años por la complejidad en hacer estudios a estas edades. La no indicación no es equivalente a su prohibición. El uso en estas ocasiones se rige en el marco del Real Decreto 1015/2009 que regula el uso de medicamentos en situaciones especiales¹.

Hoy en día podemos prescribir psicofármacos a niños y adolescentes con rigor científico en base a su eficacia y bajo riesgo de efectos secundarios. El abordaje de los trastornos psiquiátricos infantiles es competencia no solo de psiquiatras y psicólogos, el pediatra es fundamental en su detección, orientación y tratamiento.

En este capítulo se van a revisar los psicofármacos en la infancia y sus indicaciones clínicas en Pediatría.

FARMACOCINÉTICA

A lo largo del desarrollo del niño, los procesos farmacocinéticos de los psicofármacos sufren modificaciones, siendo estas más importantes los primeros 18 meses de vida, para igualarse a partir de los 3 años de vida a los del adulto².

En el periodo neonatal y en niños prematuros se produce un aumento del pH gastrointestinal y del tránsito gastrointestinal. Los fármacos alcalinos se absorben en el niño más rápidamente que en el adulto, mientras que los ácidos débiles, se absorben peor. El tiempo de tránsito intestinal y vaciamiento gástrico se prolongan hasta la adolescencia. La biodisponibilidad de los fármacos que son afectados por el pH, la motilidad gastrointestinal, transportadores o metabolismo intestinal es similar a la de los adultos a partir de los 5 años. En recién nacidos y lactantes, los factores más influyentes son el incremento en el agua corporal total y extracelular, junto con una menor cantidad de albúmina, que conduce a una mayor

concentración en plasma de fármacos hidrosolubles. Los fármacos más lipofílicos presentan un volumen de distribución similar en niños y adultos, aunque la concentración a nivel del sistema nervioso central (SNC) pueda ser mayor por la mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Respecto al metabolismo, en el recién nacido la capacidad del citocromo P450 (CYP450), se encuentra entre el 50 y el 70% respecto a la capacidad en el adulto. Entre los 2 y 3 años de edad, la actividad de algunas isoenzimas del citocromo P450, como CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, se iguala a la del adulto. Sin embargo, la actividad enzimática de la isoenzima CYP2D6, que metaboliza a la mayoría de antidepresivos tricíclicos y a varios inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), no llega a alcanzar los niveles de actividad del adulto hasta los 12 años de edad, lo que puede explicar la menor metabolización de estos antidepresivos en niños menores de esta edad.

En la eliminación también existen diferencias respecto al adulto. A las pocas semanas del nacimiento la filtración glomerular va aumentando, siendo similar a la del adulto a partir de los 6 meses. La secreción tubular sigue un curso más lento y la reabsorción tubular es gradual hasta la adolescencia, de manera que la eliminación renal se iguala a la del adulto a los 3 años.

NEUROTRANSMISIÓN

A nivel dopaminérgico, los receptores D2 aumentan de forma transitoria durante los 2 primeros años de vida, para disminuir a partir de los 2-5 años, haciéndolo después de los de 10 años en un 2,2% por década. Así mismo, la síntesis y el recambio de dopamina alcanzan en la etapa postnatal y antes de la adolescencia su máximo nivel, para disminuir posteriormente en el adulto. Por el contrario, los receptores dopaminérgicos D1 aumentan de forma más tardía, alcanzando niveles más altos en la adolescencia y edad adulta, favoreciéndose la maduración de la corteza prefrontal y mejorando las funciones ejecutivas y cognitivas en dicha transición del ciclo vital³.

El desarrollo de los receptores adrenérgicos, el transportador de noradrenalina y la densidad sináptica, destaca en la adolescencia para decaer en el adulto mayor; por lo que antidepresivos tricíclicos son poco eficaces en niños y adolescentes mientras que ISRS son eficaces en todas las edades al madurar antes el sistema serotoninérgico.

Desde la 5.^a semana de gestación se detecta la serotonina, apareciendo mucho antes que la noradrenalina y dopamina. En humanos, el funcionamiento de la serotonina es más alto en el cerebro en desarrollo, entre los 2 y 5 años, declinando antes de la pubertad y alcanzando a los 11 años los niveles del adulto.

El sistema colinérgico se encuentra en desarrollo durante la gestación y primeros años de vida postnatal. Durante este periodo, los receptores nicotínicos desempeñan papeles importantes en el desarrollo, maduración y plasticidad neuronal.

Por último, destacar que en una etapa temprana del desarrollo existe un patrón único excitatorio, que viene dado tanto por el GABA como por el glutamato. Posteriormente, conforme avanza el desarrollo, las neuronas gabaérgicas van madurando, se configuran las redes glutamatérgicas y se establece el equilibrio clásico en la adolescencia tardía entre la excitación mediada por el glutamato, y la inhibición mediada por las neuronas gabaérgicas adultas.

A continuación nos vamos a centrar en los diferentes grupos psicofarmacológicos más empleados en niños y adolescentes.

TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD (TDAH)

En los pacientes con TDAH podemos emplear, teniendo en cuenta las indicaciones aprobadas por ficha técnica, los siguientes psicofármacos:

■ Psicoestimulantes:

- Metilfenidato, en diferentes formulaciones galénicas:
 - Liberación inmediata: Rubifen®.
 - Liberación osmótica: Concerta®.
 - Liberación retardada: Medikinet® y Equasym®.
- Dimesilato de lisdexanfetamina.

■ No psicoestimulantes:

- Atomoxetina, inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (ISRN).
- Guanfacina de liberación prolongada.

■ Otros (no aprobados en ficha técnica):

- Bupropion.
- Clonidina.
- Desipramina.

El mecanismo de acción de los **psicoestimulantes** tiene como objetivo aumentar las concentraciones de dopamina y noradrenalina a nivel intersináptico. El mecanismo principal es la inhibición de la recaptación de dopamina y noradrenalina intersináptica en la corteza prefrontal.

El **metilfenidato** actúa bloqueando el transportador de dopamina, y así la recaptación presináptica de dopamina. En menor medida, también bloquea la recaptación de noradrenalina, aumentando la concentración de ambas catecolaminas en el espacio extraneuronal. La **lisdexanfetamina** comparte este mecanismo de acción, aumentando además la liberación de la dopamina desde las vesículas presinápticas y bloqueando la entrada de la misma desde el citoplasma a las propias vesículas, incrementando la disponibilidad catecolaminérgica en el espacio intersináptico. De esta manera, se corrige la hipodopaminergia en el núcleo accumbens mejorando la sensibilidad a las recompensas naturales y la hiperactividad en el estriado y mejora el control inhibitorio de la corteza prefrontal y con ello las funciones ejecutivas y la impulsividad.

En la Tabla 1, se describen las características de las diferentes formulaciones galénicas de metilfenidato⁴. Previamente a la prescripción de metilfenidato es recomendable un control de peso, talla, presión arterial y frecuencia cardíaca al inicio, al mes y a los 3 meses, así como electrocardiograma en caso de antecedentes personales o familiares de cardiopatía.

La **lisdexanfetamina** (Elvanse)[®] es un profármaco compuesto por dextroanfetamina y L-lisina. Por sí misma la lisdexanfetamina es inactiva. Tras la ingesta, es absorbida en el tracto intestinal por proteínas transportadoras y dividida por un mecanismo de hidrólisis en la membrana del glóbulo rojo en L-lisina y dextroanfetamina. Así, la dextroanfetamina podrá atravesar la barrera hematoencefálica y alcanzar el SNC. El metabolismo de las hidro-

lasas del eritrocito es saturable de manera que no hay riesgo en caso de sobredosis y existe menor riesgo de adicción. Su metabolismo hepático es escaso, por lo que existe menor riesgo de interacciones.

La eficacia clínica es aproximadamente de 13 horas, por lo que se administra una sola vez al día, con la mejora en adherencia que ello supone, evitando la toma escolar. Los comprimidos son de 30, 50 y 70 mg. La dosis máxima aprobada es de 70 mg, aunque en la práctica clínica es habitual alcanzar 90 mg. La prescripción requiere visado y está aprobada en aquellas situaciones en las que se han obtenido efectos indeseables o ineficacia con otros tratamientos previos. Como inconvenientes destacar una mayor pérdida de apetito en el almuerzo y mayor probabilidad de insomnio de conciliación.

Tabla 1. Características de las formulaciones galénicas de metilfenidato

	Metilfenidato de liberación inmediata	Metilfenidato de liberación osmótica	Metilfenidato de liberación modificada	Metilfenidato de liberación modificada
Nombre comercial	Rubifen [®] Medicebran [®]	Concerta [®]	Medikinet [®]	Equasym [®]
Acción efectiva	4-5 horas	10-12 horas	6-8 horas	6-8 horas
Tipos de comprimidos	5, 10, 20 mg	18, 27, 36, 54 mg	5, 10, 20, 30, 40 mg	10, 20, 30, 40, 50 mg
Dosis máxima diaria				
AEMPS	60 mg	54 mg	60 mg	60 mg
FDA	60 mg	72 mg		60 mg
Práctica clínica	90 mg	108 mg	100 mg	100 mg
Es obligatorio tragar	No	Sí	No	No
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ajustes de dosis muy flexibles ■ Pueden asociarse otras formas galénicas ■ Menos pérdida de apetito y de insomnio 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mayor estabilidad del efecto ■ Se evita toma en el colegio ■ Menor riesgo de abuso 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ajustes de dosis flexibles ■ Menos insomnio de conciliación ■ Se evita toma en el colegio ■ Mayor eficacia al inicio de la mañana 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ajustes de dosis flexibles ■ Menos insomnio de conciliación ■ Se evita toma en el colegio ■ Acción más consistente a lo largo de todo el día
Inconvenientes	<ul style="list-style-type: none"> ■ Requiere de 2-3 tomas diarias con la consiguiente dificultad en la adherencia y estigmatización 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mayor pérdida de apetito en almuerzo ■ Mayor riesgo de insomnio de conciliación ■ No partir ni disolver 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Posible interferencia con comida o con pH gastrointestinal ■ Puede precisar toma de medio día 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Posible interferencia con comida o con pH gastrointestinal ■ Puede precisar toma de medio día

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; FDA: Food and Drug Administration.

Los **no psicoestimulantes** se emplean como alternativa a los anteriores en casos de no eficacia o ante aparición de afectos secundarios. La **atomoxetina** (Strattera)[®] es un inhibidor selectivo de la recaptación presináptica de noradrenalina. En la corteza prefrontal, aumenta los niveles de noradrenalina y dopamina debido a que a este nivel el transportador de dopamina es prácticamente inexistente y su función la realiza también el transportador de noradrenalina. En regiones subcorticales, solo aumenta los niveles intersinápticos de noradrenalina, aunque en menor medida que los psicoestimulantes, sin alterar la transmisión dopaminérgica por lo que se ha asociado a un menor riesgo de abuso en relación con los psicoestimulantes.

Las presentaciones son de 10, 18, 25, 40, 60, 80 y 100 mg (dosis máxima diaria) en cápsulas y en solución. Su administración es única diaria por la mañana, evitando toma escolar y puede ser con o sin alimentos. La liberación es inmediata, con efecto prolongado por lo que no existirá riesgo de efecto rebote. La dosis de inicio recomendable es de 0,5 mg/kg/día (la primera semana) y 1-1,2 mg/kg/día (el resto del tratamiento) aunque pautas de ascenso más lentas se acompañan de una mejor tolerancia. Su vida media plasmática es de unas 5 horas en metabolizadores rápidos, y de 22 horas en metabolizadores lentos. El efecto se alcanza en unas 2-3 semanas por lo que puede ser útil al inicio del tratamiento la combinación con psicoestimulantes. Es un fármaco de primera elección en TDAH con comorbilidad con abuso de sustancias, ansiedad, tics, síndrome de Tourette y en casos de ineficacia de psicoestimulantes. Se ha objetivado menor pérdida de apetito y menor consumo de alcohol impulsivo en pacientes tratados con atomoxetina. También se asocia a menor embotamiento afectivo al no actuar la atomoxetina sobre el sistema límbico en comparación con los psicoestimulantes.

La **guanfacina** de liberación retardada (Intuniv)[®] es un agonista muy selectivo de los receptores adrenérgicos $\alpha 2A$ (predominantes en la corteza prefrontal, cerebelo e hipocampo), con escasa afinidad por otros receptores adrenérgicos $\alpha 2B$ y $\alpha 2C$ (predominantes en el estriado)⁵. La clonidina tiene un mecanismo de acción similar. Sin embargo, la unión más selectiva de la guanfacina a los

receptores adrenérgicos $\alpha 2A$ postsinápticos se sugiere como la responsable de un menor efecto depresivo sobre el SNC, una actividad menos hipotensora y un perfil farmacocinético más adecuado en comparación a la clonidina.

Se comercializa en comprimidos de 1, 2, 3 y 4 mg. Debe ser iniciado lentamente, vigilando tolerabilidad y efectividad. Se recomienda evitar incrementos superiores a 1 mg/semana, si bien, ante la aparición de efectos adversos, podemos incrementar la dosis más lentamente hasta una dosis máxima de 7 mg/día. El beneficio clínico dependerá del peso del paciente, y la mayor eficacia se ha registrado con dosis aproximadas de 0,1 mg/kg/día. Se recomienda administrar por la mañana, trasladando la toma a la noche en caso de somnolencia. El efecto adverso más frecuente es la somnolencia, otros pueden ser cefalea, fatiga y dolor abdominal. Podría provocar hipotensión por lo que requiere de control estrecho de tensión arterial y frecuencia cardíaca. Es especialmente útil en aquellos casos de TDAH con comorbilidad con agresividad o tics, siendo especialmente útil en trastornos del espectro autista (TEA).

La **clonidina** agonista de los receptores adrenérgicos $\alpha 2$, se une por igual a los receptores $\alpha 2A$, $\alpha 2B$ y $\alpha 2C$, así como a los $\alpha 1$ y β adrenerreceptores. Se utiliza sin aprobación en TEA, TDAH y en el síndrome de Gilles de la Tourette. La dosis de inicio es de 0,05 mg/día, aumentando 0,05 mg/día cada semana hasta dosis máxima de 0,3-0,4 mg/día.

TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO EN DEPRESIÓN MAYOR Y TRASTORNOS DE ANSIEDAD

La depresión mayor (DM) tiene una prevalencia del 2,8% en niños menores de 13 años y del 5,6% entre los 13-18 años. La prevalencia de los trastornos de ansiedad en niños y adolescentes es del 4% al 15%, según la edad y el tipo de trastorno. Así, los más frecuentes son el trastorno de ansiedad por separación, el trastorno de ansiedad generalizada y la fobia social.

Para el tratamiento de DM, trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y trastornos de ansiedad utilizamos antidepresivos. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de noradrenalina (IRSN) son los más utilizados.

En el estudio Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS)⁶ se observó que la combinación de farmacoterapia y psicoterapia fue más eficaz en deprimidos menos graves, disminuyendo los eventos autolíticos y otros efectos adversos. Entre los 9 meses y 1 año de tratamiento se mantuvieron los resultados, no existiendo diferencias entre los tratados con farmacoterapia, psicoterapia o la combinación de ambas terapias.

En el estudio Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA)⁷ se observó que los no respondedores a un ISRS mejoraban con el cambio a otro antidepresivo (ISRS o venlafaxina en caso de ineficacia del anterior) combinado con terapia cognitivo-conductual (TCC).

Los dos únicos fármacos aprobados por la FDA para pacientes deprimidos en edades pediátricas son **fluoxetina** de 10-20 mg/día en niños de 8-17 años y **escitalopram** entre los 12-17 años. En casos de depresión moderada-grave se aplicará TCC o psicoterapia interpersonal al menos 8 semanas junto a fluoxetina si es claramente grave. Si no responde cambiaremos a otro ISRS como escitalopram, sertralina o citalopram y se mantendrá el antidepresivo al menos 6-12 meses después de alcanzar la remisión completa.

Para el TOC pediátrico están aprobados **sertralina** (mayores de 6 años), **fluoxetina** (mayores de 7 años), **fluvoxamina** (mayores de 8 años) y **clomipramina** (mayores de 10 años). En trastornos de ansiedad infantil no hay ningún ISRS aprobado por la FDA. A pesar de la falta de aprobación, los ISRS se deben usar como primera elección en niños y adolescentes con trastorno de ansiedad pues numerosos estudios demuestran que son los psicofármacos más efectivos y los mejor tolerados, de manera que muchos clínicos eligen en niños y adolescentes con trastornos de ansiedad los ISRS aprobados para el TOC pediátrico.

En 2004 la FDA publicó una alerta sobre el aumento de ideas autolíticas y suicidios en niños y adolescentes en tratamiento con ISRS. Algunos estudios sugerían una asociación entre el tratamiento con ISRS en pacientes pediátricos con DM y un aumento en la ideación suicida y los intentos autolesivos (pero no el suicidio consumado). Otros en cambio no encontraban evidencia de esta asociación y consideran que los ISRS reducen la ideación y los intentos de suicidio. En esta línea, los estudios demuestran que la gran mayoría de las víctimas de suicidio consumado no estaban tomando antidepresivos en el momento del fallecimiento, e incluso aquellos a quienes se les había prescrito no tenían niveles de antidepresivos en sangre.

Respecto a los eventos adversos de los ISRS, los más frecuentes son síntomas gastrointestinales, alteraciones del ciclo sueño-vigilia, inquietud, cefalea, acatisia, cambios en la ingesta alimentaria y disfunción sexual. La venlafaxina puede aumentar ligeramente la tensión arterial, y los niños pueden mostrar empeoramiento de su conducta con mayor impulsividad.

ANSIOLÍTICOS

Las benzodiazepinas no han demostrado una eficacia superior a placebo en estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastornos de ansiedad, por lo que no se consideran psicofármacos de primera elección en estos casos. Las razones son las siguientes:

- Pueden provocar un fenómeno paradójico de desinhibición conductual con irritabilidad, agresividad e impulsividad, en especial en niños con TDAH.
- Provocan dependencia, tolerancia y cuadros de abstinencia, especialmente con benzodiazepinas de vida media corta, por lo que es importante llevar a cabo una suspensión gradual sustituyéndolas por otras de vida media larga.
- Existe un riesgo elevado de abuso en adolescentes. Si se prevé un solo prolongado, de más de 4 semanas, será recomendable iniciar un ISRS.

Las vías de administración pueden ser vía oral, intravenosa (en urgencias para agitación psicomotriz), intramuscular (cuya absorción es errática), sublingual (en casos de ser necesaria una mayor rapidez de acción, útil en crisis de ansiedad y fobias específicas) y rectal.

Los usos clínicos de las benzodiazepinas son además de como ansiolítico, como anticonvulsivante, relajante muscular, en trastornos del sueño y para sedación preoperatoria.

El más empleado es el **clorazepato de dipotasio** (Tranxilium Pediátrico® en sobres de 2,5 mg), útil hasta 2 sobres/día de los 2 a los 5 años; 2-4 sobres/día de los 5 a los 10 años y de 4-6 sobres/día de los 10 a los 15 años. El **diazepam** también es utilizado con seguridad, en comprimidos, cápsulas o solución, inicialmente a 2-2,5 mg/12-24 h, pudiéndose incrementar la dosis como norma general 0,1-0,3 mg/kg/día.

ANTIPSIÓTICOS

Los antipsicóticos clásicos son bloqueantes de receptores dopaminérgicos D2 y útiles en el tratamiento de cuadros psicóticos, manía, alteraciones de conducta y síndrome de Tourette. El haloperidol es el único antipsicótico clásico aprobado en España en niños. Sin embargo, su uso está limitado ante los frecuentes efectos adversos extrapiramidales que presentan. En casos de que estos efectos extrapiramidales aparezcan, se utilizará biperideno por vía oral a dosis de 1,2 mg/día en una o varias tomas en niños de 3 a 15 años y en casos graves vía intramuscular; en menores de 1 año se administrará 1 mg, de 1-6 años 2 mg y hasta 10 años 3 mg, pudiéndose repetir la dosis a los 30 minutos hasta un máximo de 5 mg.

Dada la elevada frecuencia de efectos secundarios extrapiramidales con antipsicóticos clásicos, estos han sido desplazados por antipsicóticos atípicos, mejor tolerados, aunque no exentos de otros eventos adversos como somnolencia, síndrome metabólico, hiperprolactinemia, alargamiento del QT o discrasias sanguíneas con clozapina.

La mayoría de los antipsicóticos atípicos además de bloquear los receptores dopaminérgicos D2 son también antagonistas de los receptores serotoninérgicos 5HT₂. La risperidona y el aripiprazol tienen indicación aprobada por la FDA para el tratamiento de la agresividad e irritabilidad en niños y adolescentes con TEA, y además de estos, la olanzapina, quetiapina, paliperidona y asenapina están aprobadas para el tratamiento de la esquizofrenia y la fase maníaca del trastorno bipolar I en adolescentes. Sin embargo, el uso de estos antipsicóticos se ha incrementado a expensas de indicaciones fuera de ficha técnica para el control de conductas disruptivas en niños sin autismo, impulsividad y agresividad en jóvenes sin trastorno bipolar y en tics.

La **risperidona** es el antipsicótico atípico mejor estudiado en niños y adolescentes, existiendo aprobación de su indicación en el tratamiento de la psicosis, la irritabilidad y agresividad en el autismo, así como en el tratamiento sintomático de la agresividad, irritabilidad y conducta desafiante de niños y adolescentes con conductas perturbadoras, como parte de una estrategia terapéutica global.

- Las dosis iniciales empleadas en niños con TEA de menos de 20 kg son de 0,25 mg/día y en niños de más de 20 kg es de 0,5 mg/día. Progresivamente se puede incrementar la dosis en 0,25-0,5 mg cada 2 semanas hasta alcanzar dosis óptima de 0,5 mg/día o 1 mg/día en mayores de 20 kg con dosis máxima de 3 mg/día en mayores de 20 kg.
- En niños con conductas disruptivas las dosis iniciales en menores de 50 kg son de 0,25 mg/día y en niños de más de 50 kg es de 0,5 mg/día, pudiéndose aumentar progresivamente cada dos días en 0,25 mg/día hasta alcanzar dosis óptimas de 0,75 mg/día en menores de 50 kg y de 1,5 mg/día en mayores de 50 kg con dosis máxima de 3 mg/día.
- En casos de psicosis, la dosis de inicio es de 0,5 mg/día, con incremento progresivo hasta 3 mg/día en esquizofrenia y 2,5 mg/día en fase maníaca de trastorno bipolar I y dosis máximas de 6 mg/día.

Sus principales efectos secundarios son metabólicos, más que extrapiramidales. Tanto la clozapina como la olanzapina, y en algunos estudios la quetiapina, aumentan más el peso que la risperidona. Se alcanzará menor incremento ponderal aún con aripiprazol.

Debido a la mala tolerabilidad metabólica de **olanzapina**, no se considera como agente de primera línea en la edad infantil. La dosis en niños es de 2,5 mg/día y en adolescentes de 5 mg/día.

Otro importante efecto secundario es la hiperprolactinemia, relacionada fundamentalmente con risperidona, pero también con otros antipsicóticos, como olanzapina. Por el contrario, el **aripiprazol** no produce síndrome metabólico, no modifica los niveles de prolactina o puede incluso disminuirlos, pero se relaciona con una mayor frecuencia de acatisia. En esquizofrenia o fase maniaca de trastorno bipolar I, la dosis de inicio es de 2 mg/día hasta alcanzar una dosis óptima de 10 mg/día y máximo 30 mg/día. En caso de sustituir otro antipsicótico por aripiprazol, habrá que mantener ambos durante al menos dos semanas.

ESTABILIZADORES DEL HUMOR

Existen muy pocos estudios clínicos controlados con los estabilizadores del humor; de manera que también se emplean sin indicación aprobada en ficha técnica para tratar la irritabilidad, la labilidad afectiva y la agresividad en niños con conducta disruptiva o en niños con TEA.

El único estabilizador aprobado en mayores de 12 años es el litio para el tratamiento de la manía aguda y para el mantenimiento del trastorno bipolar:

En el estudio Treatment of Early Age Mania (TEAM)⁹ el valproato fue superado por la risperidona y se objetivó que, en pacientes pediátricos con trastorno bipolar I, el litio fue menos eficaz que la risperidona. La combinación de risperidona con valproato o litio también se ha empleado de forma profiláctica. Sin embargo, pese a la escasa evidencia, el litio, con indicación aprobada, y los anticonvulsivantes valproato y carbamazepina, son consi-

derados como agentes de primera línea en el tratamiento del trastorno bipolar pediátrico, en manía y en episodios mixtos.

MELATONINA

El efecto hipnótico de la melatonina administrada exógenamente podría deberse a una combinación de varios mecanismos:

- Reducción de la temperatura corporal.
- Modificación de los niveles cerebrales de neurotransmisores de tipo monoamina.
- Normalización de los ritmos circadianos.
- Efectos diversos sobre los receptores GABA_A.

Su administración será 30-60 minutos antes de acostarse. La dosis diaria es de 1,5-3 mg en niños y 5-10 mg en adolescentes. El nombre comercial de la melatonina empleada en niños y adolescentes es Melamil[®] en gotas (4 gotas = 1 mg). En adultos se utiliza Circadin[®], comprimidos de liberación prolongada de 2 mg. Mejora la calidad del sueño y la capacidad para funcionar normalmente al día siguiente.

CONCLUSIONES

En el niño y adolescente empleamos los psicofármacos en numerosas ocasiones sin indicación aprobada según ficha técnica. El motivo de ello es la escasez de estudios controlados. Sin embargo, los beneficios alcanzados con los psicofármacos están claramente demostrados.

Siempre será fundamental tener en cuenta que el tratamiento farmacológico no será el único aplicado. La plasticidad del cerebro de los niños y la influencia de los factores ambientales tendrán gran relevancia en la psicopatología infantil. De manera que las intervenciones psicosociales serán fundamentales e incluso más efectivas que las intervenciones psicofarmacológicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soutullo C (coord.). Psicofarmacología pediátrica: seguridad y eficacia. Majadahonda: Cyesan; 2013.
2. Anderson GD. Developmental Pharmacokinetics. *Semin Pediatr Neurol.* 2010;17:208-13.
3. Herlenius E, Lagercrantz H. Development of neurotransmitter systems during critical periods. *Exp Neurol.* 2004;190 Suppl 1:S8-21.
4. Stahl S M. Psicofarmacología esencial de Stahl. Guía del prescriptor. 5.^a edición. Madrid: Aula Médica; 2016.
5. Álamo C, López Muñoz F, Sánchez García J. Mecanismo de acción de la guanfacina: un abordaje postsináptico diferencial del tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Actas Esp Psiquiatr.* 2016;44(3):107-12.
6. Emslie G, Kratochvil Ch, Vitiello B, Siva S, Mayen T, McNulty S, et al. Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): safety results. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45(12):1440-55.
7. Emslie G, Mayes T, Porta G, Vitiello B, Clarke G, Dineen K, et al. Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA): week 24 outcomes. *Am. J. Psychiatry.* 2010;167(7):782-91.
8. Vitiello B, Riddle MA, Yenokyan G, Axelson DA, Wagner KD, Joshi P, et al. Treatment Moderators and Predictors of Outcome in the Treatment or Early Age Mania (TEAM) Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;51:867-78.