

UTILIZACION DE LOS PSICOFARMACOS EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

I. GENERALIDADES

I. INTRODUCCIÓN

Diferentes estudios muestran que cerca el 12-22% de la prevalencia en la población menor de 18 años de presentar alguna enfermedad psiquiátrica, y solo uno de cada diez de estos niños consultan al especialista. Aún así, los niños y adolescentes con problemas psiquiátricos y emocionales graves están recibiendo más psicofármacos que en el pasado (estudios recientes muestran que entre un 27 y un 45% de los niños y adolescentes en contacto con psiquiatras infantiles reciben medicación psicotrópica). En consecuencia, los trastornos emocionales, de la conducta y del comportamiento en niños y adolescentes son problemas de consulta frecuente en la consulta del pediatra.

Asimismo, son una de las causas más importantes de consumo de recursos y utilización de dispositivos dependientes de los servicios sociales.

Es en la década de los setenta cuando se aplican los primeros estudios aplicando protocolos terapéuticos y evaluando efectividad y se producen los primeros intentos claros de definir las indicaciones de los tratamientos en la población infantil y de realizar estudios rigurosos de efectividad y seguridad de estos fármacos en este grupo de edad. En los 90 se introduce la práctica clínica basada en hallazgos científicos, y con ello se delimitan los trastornos psiquiátricos infanto-juveniles en los cuales los psicofármacos tienen un claro valor terapéutico. Se produce la introducción de los NL atípicos, y se empiezan a utilizar de forma mucho más frecuentes los psicoestimulantes y los antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina.

Varios factores han contribuido a este incremento. Uno de estos es los avances científicos; otro es los cambios de actitud hacia la salud mental de los niños, los adolescentes, sus padres y educadores. Estos factores se podrían resumir en:

- **CONOCIMIENTO ESPECÍFICO.** Avances en el conocimiento del funcionamiento del cerebro: el cerebro funciona de manera diferente en niños y adolescentes que padecen trastornos mentales, y los diagnósticos, manifestaciones clínicas y respuesta a los psicofármacos de un cerebro y una mente inmadura en crecimiento merece una dedicación exclusiva.

- **PREVENCION.** Evidencia que indica que muchos niños que muestran síntomas padecerán trastornos al llegar a la edad adulta, por eso es tan importante afinar en el diagnóstico y tratamiento precoz.
- **ACEPTACION SOCIAL.** Mayor reconocimiento de las necesidades de salud mental de niños y adolescentes, así como una mayor disposición para definir esas necesidades en términos de funcionamiento cerebral.
- **INDUSTRIA FARMACEUTICA.** Disponibilidad de una gama más amplia de psicofármacos lenta pero progresiva.

MEJORA ASISTENCIAL y ESPECIALIZACIÓN. Una parte de la Salud Mental se está subespecializando –está en vías de oficializarse la especialidad de Psiquiatría Infantil en España-. Es lógico que igual que pasa con adultos, los niños reciban un abordaje bio-psico-social (familiar, escolar, comunitaria, educación especial) a los trastornos mentales de esta edad, y sean atendidos por psiquiatras y psicólogos si lo precisan. Los neuropediatras tienen una función crucial y hay que colaborar estrechamente, pues son los responsables de diagnosticar y abordar los trastornos neurológicos. No obstante, en el caso del autismo, al ser una alteración del neurodesarrollo, el diagnóstico diferencial inicial es del neuropediatra, pero el abordaje integral e incluso psicofarmacológico más fino si hay alteraciones de conducta, es conveniente que participe el psiquiatra. En consecuencia, la Psiquiatría Infanto-Juvenil es una parte de la medicina importantísima que está en expansión y redefinición.

No obstante aún no existe la cobertura y especialización necesaria en la atención con ingresos hospitalarios breves.

La indicación del tratamiento farmacológico, como otros campos de medicina, se basa en la experiencia clínica y en estudios clínicos comparativos. *“La medicina basada en evidencia”* incluye ambos tipos de evidencias.

A pesar que los estudios clínicos y el desarrollo de fármacos para niños son mucho más difíciles de desempeñar que para adultos se están volviendo más comunes, y permite la mejor prescripción de medicamentos a los niños. Por lo tanto, la mayor parte de las investigaciones farmacológicas se desempeñan con adultos.

Otros dos problemas afectan al tratamiento farmacológico del clínico:

- **ASPECTOS CIENTFICO-LEGALES:** debe primar la prudencia en el clínico, primero por las repercusiones en el niño, pero no desdeñar aspectos de responsabilidad legal; el uso compasivo o fuera de ficha técnica beneficia al menor pero debe estar refrendado por escrito por la familia o tutores.
- **ASPECTOS CLINICOS ESPECIFICOS.** Debido a que el cerebro es muy plástico y se encuentra en un estadio evolutivo constante a esa edad, la respuesta al mismo fármaco cambia con la edad.

Además, a edad infantil hay menor productividad psicótica y cuadros depresivos como en el adulto. Por tal motivo, y en ocasiones habrá que valorar el *tratamiento sintomático*. No hay que olvidar que los diagnósticos de psicosis, angustia, depresión... en niños no están igual de bien estandarizados en el DSM y CIE como el de los adultos (excepto los propios tipo TGD, TOD, Asperger, etc.). Por ejemplo, el tratamiento se puede orientar en atacar síntomas, como la ansiedad, el insomnio, la concentración deficiente o la impulsividad.

No es de extrañar pues que todas las guías clínicas enfatizen en que el clínico debe fijar metas o *síntomas diana* concretos además de los diagnósticos para definir el rumbo general del tratamiento.

2. UTILIZACION DE LOS PSICOFARMACOS ACCION POR L@S PEDIATRAS

Es por tanto muy necesario que l@w **pediatras** se familiaricen con las prácticas de prescripción de los distintos psicofármacos disponibles, por varios motivos:

- Los pediatras puede abordar psicopatología leve con psicofármacos sin necesidad de pasar a S Mental, como pasa en el resto de la clínica (casos adaptativos o leves, somatizaciones, insomnio, etc).
- Saber utilizar psicofármacos si acude un niño de urgencias (por ejemplo con una agitación, crisis de ansiedad, etc.)
- Saber tratar aspectos de los trastornos mentales que ahorran tiempo y sufrimiento a los niños (por ejemplo, cambiar de presentación de metilfenidato a otra si el niño no traga, o por problemas económicos)
- Efectuar en coordinación y conjuntamente con USMI los controles de salud previo y posteriores a la utilización de un fármaco (por ej, ECG).
- Además de conocer las patologías a nivel general (TDAH, TGD-TEA (Autismo Kanner, Asperger, etc.), depresión, fobias, psicosis, alteraciones de conducta (TOD), conocer de manera global las particularidades de los fármacos utilizados en las USMIs, pues la familia y el menor pueden acudir de urgencia por efectos secundarios de un psicofármaco prescrito es una USMI.
- Debido al aumento de la demanda y la alta prevalencia el pediatra debe prescribir aunque sea de forma temporal psicofármacos
- El pediatra y la USMI deben colaborar un formar un equipo, de tal manera que en ocasiones en pediatría se puede valorar también la tolerancia y eficacia de los psicofármacos en patologías como el

trastorno por déficit de atención con hiperactividad, o los trastornos de ansiedad.

3. SELECCIÓN DE LOS FARMACOS

El **diagnóstico** debería estar lo mejor establecido posible. Cuestionarse previamente: ¿Realmente este niño o adolescente tiene un trastorno psiquiátrico?. ¿Cuál es la naturaleza de este trastorno?. ¿Cuáles son los factores etiológicos implicados?. ¿Cuál es el tratamiento más eficaz para este trastorno?. ¿Qué medidas complementarias deben tomarse en función de las circunstancias personales y sociales del paciente?. ¿Cuál es la evolución previsible y el pronóstico?

La prescripción en infanto-juvenil no es una imposición, sino un *pacto terapéutico* que implica la colaboración y asentimiento de la familia, y en lo más posible, al menor. Se le recomendará una medicina al padre o al tutor (generalmente con la aprobación y participación del niño o adolescente, según su nivel de desarrollo) tomando en cuenta los puntos que en el siguiente punto se señalan en el consentimiento informado.

Es mejor iniciar el tratamiento con **un solo medicamento**. Si un solo medicamento resulta ser eficaz, la respuesta se le puede atribuir a ese medicamento; así, el niño o adolescente habrá estado expuesto a un riesgo menor de efectos adversos. Si el tratamiento con un solo medicamento no es eficaz, o mal tolerado, entonces es adecuado probar otro medicamento o agregar un medicamento adicional. Debe primar el *riesgo mínimo y el máximo beneficio del menor*.

4. SEGUIMIENTO

Hecha la selección de un medicamento específico, el médico, el niño o adolescente, la familia y otras personas deben hablar de sus expectativas y hacer preguntas como las siguientes:

- TIEMPO DE LATENCIA. ¿Cuánto tiempo debe pasar antes de que el niño o adolescente, y otros observadores, vean los beneficios de tomar el medicamento?
- ¿Qué EFECTOS TERAPÉUTICOS cabe esperar?
- ¿Qué EFECTOS SECUNDARIOS se deben esperar y cuándo? ¿Cuáles son los efectos secundarios más comunes? ¿Cuáles son potencialmente los más serios?. ¿Qué debe hacer el niño, adolescente o la familia si notan efectos secundarios u otros efectos inesperados?
- ¿Cómo se harán los AJUSTES a las dosis y en respuesta a qué indicadores de avance o de falta de avance?. Precisa comunicación con el médico ágil y eficaz –por ejemplo, telefónica-.
- CONTROLES. ¿Se necesitarán análisis de laboratorio u otro tipo de exámenes?
- ¿Con qué frecuencia se deben programar las consultas de SEGUIMIENTO? Inicialmente facilitar comunicación o visitas.

- ¿Qué posibilidades de INTERACCIÓN hay entre este medicamento y otros, y con el alcohol o las drogas que el niño o adolescente pueda estar tomando?
- ¿Hay riesgos de que este medicamento produzca adicción o dependencia? ¿Cómo será manejado este riesgo?

5. CONSENTIMIENTO

La obtención del *consentimiento informado* o verbal con conocimiento de causa completa el tratamiento y es más necesario que en adultos, por la fragilidad del menor, su no capacidad legal de elegir, y la escasez de evidencias científicas respecto a adultos. El consentimiento debe reflejar los elementos que se han resumido en las páginas anteriores. Los registros deben documentar quién da el consentimiento, la información proporcionada; y cómo, cuándo, dónde y a quién se da el consentimiento. No obstante, el consentimiento debe ser escrito obligatoriamente si está fuera de ficha técnica una prescripción, y en el resto de casos está supeditado a la buena praxis clínica.

El consentimiento informado se regula en el RD 223/2004 artículo 7, según el cual el sujeto deberá otorgar su consentimiento para el empleo de medicamentos de uso compasivo, después de haber entendido en la entrevista previa con el médico, los posibles beneficios, riesgos e inconvenientes del uso de la medicación, así como las alternativas existentes y después de haber sido informado de su derecho a renunciar al tratamiento en cualquier momento sin que ello le ocasione perjuicio alguno.

La información requerida incluye lo siguiente:

- indicaciones y síntomas que se tratarán;
- riesgos del medicamento recomendado, como efectos secundarios significativos, comunes, y posiblemente graves o mortales;
- beneficios del tratamiento que estén dentro de expectativas razonables;
- expectativas de la evolución de la enfermedad sin tratamiento;
- alternativas razonables al tratamiento;
- resultados que se pueden esperar de la interrupción del tratamiento; y
- expectativas con respecto al seguimiento del tratamiento.

La historia clínica debe documentar el proceso de consentimiento: quién participa, qué información se ha proporcionado, que inquietudes han surgido, y el consentimiento final para recibir el tratamiento. Los formularios estandarizados para firmar pueden ser útiles en la documentación.

Existe cierta conflictividad legal en la actualidad, pues al haber cada vez con más frecuencia separaciones conflictivas de padres, los dos

progenitores tienen el derecho de conocer los tratamientos, y si hay disparidad podría llegar a ser un juez bajo dictamen médico el que lo ordenara.

6. INTEGRACIÓN DEL TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO CON OTRAS TERAPIAS

La farmacoterapia debe coordinarse con otras intervenciones que incluso, preceden a los fármacos. Todas las intervenciones deben componer un plan integrado de tratamiento. Se habla de una ley: "*hay que dar un psicofármaco a un niño no si es necesario, sino si es imprescindible*".

Debido al cerebro en crecimiento, primero hay que aplicar terapias cognitivo conductuales, conocer los factores psicodinámicos subyacentes, y sistémicos o familiares, y hacer una intervención práctica -pautas o psicoeducación personal o familiar-.

Lógicamente, hay que valorar también las limitaciones por cuestión del neurodesarrollo: lenguaje, inteligencia, destrezas motoras, comunicación y sociabilidad. Así como los factores sociales.

Una vez valorado todo, si las pautas no son suficientes o no lo pueden ser para paliar el cuadro clínico o las repercusiones de la dolencia, entonces **están indicados los psicofármacos**.

7. DIFICULTADES DEL MANEJO DE PSICOFARMACOS EN LA PRACTCA CLINICA INFANTO-JUVENIL.

A. Existen unas implicaciones de ser una *PERSONA EN CRECIMIENTO*:

- Dificultad importante para establecer el diagnóstico.
- Evolución del curso clínico difícilmente previsible.
- Necesidad de seguimientos prolongados
- La observación es fundamental.
- INMADUREZ DEL SISTEMA NERVIOSO. Existe un frecuente enmascaramiento de los cuadros clínicos según la capacidad verbal del menor, con un lógico predominio de lo conductual. Al tratarse de una característica conductual, existirán otros trastornos u otros problemas relacionados con la salud mental que puedan presentar una expresión conductual que implique un trastorno del comportamiento (por ej. En una psicosis es más llamativo la conducta desorganizada que los delirios).

Las vías *noradrenérgicas* se inician tempranamente en la vida fetal -locus ceruleus-, aunque no maduran completamente sino hasta la adolescencia. En el niño las *vías serotoninérgicas* -núcleos del rafe- se desarrollan tempranamente y maduran muy lentamente en la infancia, antes que las *adrenérgicas*, y las *dopaminérgicas*, aunque inicialmente se desarrolla en la sustancia nigra, a nivel

límbico, cortical no es hasta la pubertad que alcanzan su desarrollo. 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 neurolépticos
(b) Los niños prepuberales es la población de mayor riesgo en poder presentar los efectos activadores secundarios de los ISRS
(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.

- Frecuencia elevada de reacciones adversas y paradójicas difíciles de prever, lo que genera desconfianza
- Cambio de la respuesta a los fármacos en función de la edad, y la complejidad de las enfermedades psiquiátricas
- Necesidad de establecer la dosis óptima paulatinamente, así como un buen apoyo para evaluar efectos adversos y establecer los criterios y modos de suspensión, Lógicamente, como en los adultos, valora la respuesta del paciente a tratamientos anteriores y/o de sus familiares a tratamientos anteriores (*farmacogenética*).

B. *LAS REACCIONES ADVERSAS* son muy frecuentes, como vemos.

Mardomingo las clasifica en tres tipos:

- De carácter transitorio. *Ejemplo*: somnolencia.
- Que requiera a su vez tratamiento. *Ejemplo*: síntomas extrapiramidales en neurolépticos.
- Que requiera la suspensión del fármaco. *Ejemplo*: acción cardiotóxica.

Hay efectos adversos como los extrapiramidalismos con antipsicóticos, los problemas cardiovasculares con psicoestimulantes y la ideación suicida tras la introducción de antidepresivos que han preocupado sobremanera a la comunidad científica.

C. *FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES*

Ya hemos visto las variables del sistema de neurotransmisión. Existe una mutabilidad de la farmacocinética (metabolismo) y de la farmacodinámica (receptores) propia de la edad.

A nivel metabólico, las reacciones en el niño y adolescente pueden ser inmaduras, nuevas o específicas de la edad debido a que los receptores varían en su cantidad y su funcionalidad.

En la adolescencia, el aumento de la actividad enzimática nos obliga a ajustar las dosis. Asimismo, la mayor parte de psicofármacos son metabolizados por el sistema citocromo P-450 del hígado (dando lugar a interacciones y efectos adversos).

A nivel de vulnerabilidad del sujeto al fármaco, es máxima a nivel intrauterino. Antes de los 3 años no se puede predecir los efectos ulteriores, por lo que en general están prohibidos.

DIFERENCIAS DE METABOLISMO ENTRE EL NIÑO Y EL ADULTO

- Diferencias de Volumen Corporal
 - Diferencias de Metabolismo Hepático (Más alto entre los 9-12 años)
 - Diferencias de Maduración a nivel del SNC
-

8. LA PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS EN INDICACIONES NO AUTORIZADAS.

Se puede definir como la prescripción de un medicamento para una enfermedad, síntoma y/o subgrupo de edad que no figura expresamente incluido en la ficha técnica del producto, en el apartado de indicaciones.

Dada escasez de indicaciones permitidas, a veces el médico en aras de la salud del paciente se ve obligado a la utilización de un medicamento en condiciones diferentes a las especificadas en su ficha técnica, por lo que informa a la familia en un ejercicio de pacto terapéutico -aunque el conocimiento del riesgo es responsabilidad del médico, la asunción es mutua- (debe ser obligatorio la firma del consentimiento informado de padres o tutores): este es el llamado **uso compasivo**.

Está regulado en España actualmente a través del RD 223/2004, definiéndose en el artículo 28 como «la utilización en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico de medicamentos en investigación, incluidas especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, cuando el médico bajo su exclusiva responsabilidad, considere indispensable su utilización»

Si se realiza en un medio hospitalario, los servicios de farmacia de los hospitales deben disponer de formularios para rellenar, precisando consentimiento informado e informe clínico, y la autorización y firma del director del centro donde se vaya a aplicar el tratamiento. Todo esto se envía desde el servicio de farmacia a la AEMPS, que será quien autorice su uso.

La Administración de Drogas y Alimentos de USA (FDA) se basa en información obtenida de estudios clínicos comparativos para aprobar nuevos medicamentos. Debido a que hay muy pocos ensayos clínicos controlados que se desempeñan con niños, la FDA no ha aprobado la gran mayoría de medicamentos para ser utilizados en niños. El empleo de medicamentos en indicaciones y en poblaciones (como niños y adolescentes) para las cuales el FDA no ha otorgado su aprobación se denomina "*off-label*". También las agencias europeas y nacionales hacen guías y aprueban en la ficha técnica del fármaco la edad mínima permitida. Los más importantes para nosotros son:

1. Página web de la **FDA** en castellano

<http://www.fda.gov/AboutFDA/EnEspañol/default.htm>

2. La web de la Agencia Europea del medicamento (**EMA**) es

<http://www.ema.europa.eu/ema/>

3. En España lo regula la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (**AEMPS**)

Para saber si un medicamento que se desea prescribir está aprobado para una indicación determinada o grupo de edad, se debe consultar la ficha técnica del producto, la cual se puede conseguir a través del laboratorio fabricante, que está obligado por ley a facilitarla, o en internet en la página web de la AEMPS.

<http://www.aemps.gob.es>

El BOE del pasado 20 de julio recogía el **Real Decreto 1015/2009**, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

La **nueva normativa** con el nuevo RD 1015/2009, aunque se pretende que de forma "excepcional" (Art.13.1), se podrán utilizar medicamentos ya aprobados en condiciones e indicaciones distintas a las autorizadas en la ficha técnica sin los requerimientos del uso compasivo. En línea con lo recomendado por la SEFH, se prevé que los centros dispongan de protocolos terapéutico-asistenciales que aporten la base científica y la cobertura para el uso no autorizado de fármacos tomando en consideración las recomendaciones que pueda emitir la AEMPS (Art. 13.2). El nuevo real decreto 1015/2009 señala que no pueden "*realizar promoción del uso del medicamento en condiciones diferentes a las autorizadas*", ni pueden "*distribuir ningún tipo de material que, de forma indirecta, pudiera estimular*" el uso de medicamentos fuera de indicación.

Ejemplos de usos off-label o fuera de ficha técnica o uso compasivo habituales en Psiquiatría

Son ejemplos hoy día de uso sin indicación psiquiátrica autorizada

- Uso de topiramato
- Uso de oxcarbazepina
- Lamotrigina en depresiones no bipolares.

- Empleo de atípicos como hipnóticos.
- Empleo de atípicos como ansiolíticos.
- Uso de algunos ISRS en los Trastornos de Conducta Alimentaria

ii. ANTIDEPRESIVOS

INTRODUCCION

La depresión se puede presentar en niños y adolescentes, al contrario de lo consideraba antaño, aunque tiene una presentación clínica muy característica.

Sin embargo, la mayoría de los niños y adolescentes con depresión, no reciben ayuda. Ésta comienza con que los adultos informen al menor de que reconocen su aflicción y que no culpen al menor de su falta de rendimiento, retracción social o irritabilidad.

Asimismo, existe controversia respecto a los riesgos de prescribir antidepresivos (ATD), En la década de los setenta había un dicho en psiquiatría: "los antidepresivos no funcionan en niños y adolescentes" pues por ejemplo los ISRS en niños deprimidos pueden hacer emerger ideas suicidas merced a la estimulación de un cerebro inmaduro (tal como se menciona en la "advertencia de caja negra" de la FDA), aunque la respuesta en adolescentes es un poco más predecible y convencional. Por tal motivo, el uso de antidepresivos en niños y adolescentes, es sin duda la indicación que más tiene que sopesar y valorar con prudencia el médico.

En consecuencia, es importante en el caso de prescribirlos:

- Cuidadoso control y colaboración de médicos, familiares y profesores
- No interrumpir ni aumentar abruptamente el ATD sin la asesoría del médico.
- Realizar consentimiento informado, y revisar la hoja de información para el paciente.
-

1. CONTROVERSIA DEL USO DE ATD EN INFANTO-JUVENIL DEBIDO AL RIESGO SUICIDA

La AACAP (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry) recomienda que los pediatras y los psiquiatras realicen un *estrecho seguimiento* de los niños que han empezado un tratamiento con antidepresivos para la detección temprana de pensamientos y conductas autolíticas. Aunque se puedan prescribir, hay que hacer un seguimiento especial ante la posible aparición de comportamiento suicida, autolesión u hostilidad, especialmente durante el comienzo del tratamiento.

Se considera una población vulnerable, en este sentido, a los menores con antecedentes familiares de trastornos afectivos y de suicidio, así como a aquellos que proceden de un medio social degradado.

La propia AACAP señala como "*signos de alarma*" a tener en cuenta por parte de los padres, familiares y cuidadores de los niños en tratamiento con antidepresivos a los siguientes:

- Aparición de ideas de suicidio en el menor (o aumento de su frecuencia si ya existían antes del tratamiento)
- Conducta autodestructiva
- Ansiedad persistente, agitación, agresividad, insomnio o irritabilidad
- Inquietud psicomotriz
- Euforia
- Verborrea
- Aparición de planes o metas fuera de la realidad

Un estudio de casos y controles encontró que el tratamiento con antidepresivos parecía tener relación con intentos previos o suicidios consumados en niños y adolescentes gravemente deprimidos, pero no así en el caso de los adultos.

Un análisis de los datos disponibles en la FDA sobre depresión mayor infanto-juvenil aportó los siguientes coeficientes de riesgo para incidentes autolíticos importantes (intento de suicidio, planificación de un intento y aumento de ideación suicida): placebo (1,0); fluoxetina (0,92); citalopram (1,37); sertralina (1,48); mirtazapina (1,58); paroxetina (2,65); venlafaxina (4,97). Ninguno de estos números era estadísticamente significativo, exceptuando el referido a la venlafaxina.

Una extensa revisión sobre la eficacia y seguridad de los antidepresivos en pediatría, procedente de todos los estudios (publicados e inéditos) recopilados por la FDA arrojó un riesgo de *suicidiabilidad del 4%* en los niños tratados con el fármaco activo, mientras que la cifra correspondiente al placebo era sólo del 2%. Esta estadística va disminuyendo paulatinamente, a medida que los niños son más controlados por especialistas y los fármacos son más seguros (ISRS).

No obstante, y debido a la importancia del suicidio, existen dictámenes contradictorios.

TRANQUILIZADORES. Por ejemplo, la Asociación Española de Psiquiatría Infanto-Juvenil (**AEPIJ**), en octubre de 2004 emitía un comunicado oficial sobre el tratamiento con antidepresivos de los niños y adolescentes que sufren depresión, indicando que el concepto de «suicidalidad» no está bien definido y suele interpretarse de modo distinto en investigaciones distintas, no existen diferencias estadísticamente significativas respecto a las conductas suicidas en los menores depresivos tratados con ISRS. En un metaanálisis en *The Lancet*, la Fluoxetina sí ha demostrado una eficacia ligeramente superior al placebo, sin que se encontraran diferencias en el riesgo de ideación o comportamiento suicida, pero se precisa demás información para establecer una conclusión definitiva acerca de su relación riesgo-beneficio.

PREOCUPANTES. En el año 2004, la **FDA** emitió una alerta sobre el incremento del riesgo de conducta e ideación autolítica en adolescentes tratados con antidepresivos. Sin embargo, en el 2007 otra alerta admitió la existencia de dichos fenómenos asociada a la propia depresión por lo que no se puede imputar el problema a los antidepresivos.

En 2004 la Food and Drug Administration (FDA) alertaba sobre la prescripción de antidepresivos ISRS en niños y adolescentes. El 29 de junio de 2004, la **AEMPS** emitía una nota informativa relativa al uso de ISRS en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes. En

ella se recordaba que ninguno de los ISRS tiene la indicación autorizada en España para el tratamiento de la depresión en este grupo de población, y por tanto no recomendaban su uso.

Ante el conocimiento de casos de ideación suicida en niños y adolescentes con depresión, tratados con paroxetina, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (**EMA**), ha revisado la eficacia y seguridad de la paroxetina para este grupo de población. Concluye que la relación beneficio-riesgo de paroxetina era desfavorable para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes, ya que los datos de los ensayos clínicos no demuestran eficacia, y sugieren un aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida.

En el metaanálisis de The Lancet, en el que se analizan los datos procedentes de 11 ensayos clínicos (5 publicados y 6 no publicados) que evaluaron la eficacia de los ISRS (citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina) y venlafaxina en el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes, indican que citalopran, paroxetina y sertralina no presentan una eficacia diferente al placebo y *pueden aumentar el riesgo de ideación o comportamiento suicida*.

Nuestra opinión es que el riesgo suicida por ATD está sobredimensionado por la medicina defensiva y legalista en algunos países (sobre todo USA).

Así pues, la regla general es el acceso psicoterápico, la modificación de pautas familiares previo. Si el cuadro depresivo causa un perjuicio en la adaptación del menor, con estrecha vigilancia se pueden indicar, pues no hay que olvidar que una depresión mayor en un adolescente sin tratar también tiene un riesgo suicida per se: "*el riesgo de no tratar una depresión -por ej con ISRS- es mayor que tratarla*". El suicidio es la tercera causa de muerte de los niños y adolescentes, tras los accidentes y el cáncer, y hay que prevenirlo actuando bien.

2. INDICACIONES DE LOS ATD EN INFANTO-JUVENIL

Los antidepresivos se utilizan en los niños para diagnósticos muy variados:

- Mejoría de síntomas depresivos: tristeza, ansiedad, labilidad emocional
- Trastorno obsesivo-compulsivos
- Fobia escolar y social
- Episodios depresivos
- Trastorno del control de impulsos
- Enuresis nocturna.
- Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG)
- Trastorno de pánico
- Trastorno por estrés postraumático.
- TDAH (noradrenérgicos, dopaminérgicos)

3. TIPOS DE ANTIDEPRESIVOS

Dividiremos los antidepresivos en tres grupos:

- Los "ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS", más conocidos porque su uso es más antiguo, aunque presentan más efectos secundarios. Están en desuso. Son la *imipramina*, *amitriptilina* y *clomipramina*.
- Los "INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA" (ISRS), de primera elección en la actualidad, sobre todo la *sertralina*, pues actúan principalmente cambiando la manera en la cual el cerebro procesa la serotonina. Son la *fluoxetina*, *paroxetina*, *sertralina*, *fluvoxamina*, *citalopram* y *escitalopram*.
- OTROS ANTIDEPRESIVOS:
 - IRSN: venlafaxina
 - IRND: bupropión
 - NASSA: mirtazapina
 - ISRN: atomoxetina (su estudio será a parte, pues su indicación es para el TDAH)
 - IRNS: duloxetina

En el estudio TADS (Treatment of adolescent depression study) la combinación TCC y ATD es más eficaz a los 18 semanas, aunque a los 36 es similar a TCC sólo. Por lo que si conciere rapidez, hay que optar por la combinación. Algunos estudios han encontrado. En el mismo estudio se establecen los PREDICTORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO en la depresión infantil. Los más importantes

son:

- Menor edad
- Menos tiempo de evolución de la enfermedad
- Mayor nivel de funcionamiento
- Menos rasgos melancólicos, desesperanza e ideación suicida
- Menos trastornos comórbidos
- Menor conflictividad intrafamiliar
- Mayores expectativas de mejoría

4. ACTUACIÓN DE L@S PEDIATRAS RESPECTO AL USO DE ATD

- Diagnóstico precoz de cuadros depresivos graves, (enmascarados con alteraciones de conducta, cambio de carácter, irritabilidad, retracción social). Derivación urgente-preferente a USMI si iniciar ATD.
- En casos leves, reactivos o con ansiedad leve se puede iniciar tratamiento con ISRS (por ejemplo 25 mg 3 días y luego 50 mg/día de sertralina), aunque lo aconsejable sería al menos consultar con el/la psiquiatra si fuera posible. No iniciar si hay criterios de riesgo suicida.
- Tratamiento enuresis puede realizarlo el pediatra en casos leves
- Conocer los ATD para consultas sobre urgencias o controles de salud

II, a, Antidepresivos tricíclicos (ADT)

1. INTRODUCCIÓN

Los ADT (imipramina –Tofranil^R- , clomipramina – Anafranil^R-, amitriptilina –Tryptizol^R, Nobritol^R-), no son recomendados en la infancia en la actualidad como primera elección (ni siquiera han demostrado clara eficacia superior a placebo en el tratamiento de trastornos depresivos y de ansiedad en la población infante-juvenil -

La causa del relego actual es que poseen una capacidad de producir efectos adversos importantes, debido a su cardiotoxicidad, lo que los hace especialmente peligrosos en el caso de incidencia de muerte súbita (desipramina), además de a nivel psíquico, una mayor incidencia de intentos de suicidio.

2. PRECAUCIONES

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.

Medidas cautelares de uso:

- Una dosificación gradual dentro de unos márgenes claramente ajustados al peso
- Reducir o suspender si: PR > 0,18 seg (< 10a) o > 0,20 (> 10a) / QRS > 0,12 seg/ QTc >0,48)
 - Si Fc reposo > 110 (< 10a) o > 100 (> 10a)
 - Si TA reposo > 140/90 (< 10a) o > 150/95 (> 10a)
- Niños: dividir dosis en 2,3 tomas/día o única nocturna (dosis bajas)
- Suspensión:Tras 3-6m asintomático, reducir ¼en 1m; después 25 mg. cada 3-5 días

3. INDICACIONES

- Depresión (desde hace más de 3 décadas,Puig-Antich y cols., 1987), mejorando los síntomas de alteración del estado de ánimo, anhedonia, enlentecimiento motor o agitación, fatiga o pérdida de energía, sentimientos de culpa o inutilidad, falta de concentración, ideación suicida, alteraciones en el sueño y la alimentación), el
- TDA-H (Biederman y cols., 1989)

- TOC (DeVeugh-Geiss y cols., 1992), el trastorno de ansiedad por separación (Klein y cols., 1992)
- Enuresis (Werry y cols., 1975)
- Disomnias: terrores nocturnos, parasomnias –segunda elección-, narcolepsia con crisis de cataplejía y síndrome doloroso crónico.

4. EDADES

La clomipramina en más de 10 años (en Alemania, Finlandia y Portugal en mayores de 5 años); amitriptilina en más de 12 años en depresión; imipramina no especificada la edad. La imipramina, clomipramina y amitriptilina se pueden dar en mayores de de 5 años para el tratamiento de la enuresis

5. MECANISMOS DE ACCIÓN

Los ATC, variando en diferentes grados, inhiben la recaptación de NE por las neuronas presinápticas, aumentando 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).

También tiene efecto antimuscarínico M1 y AntiH1 (somnolencia, incremento de peso, visión borrosa, boca seca, estreñimiento, confusión) y antagonismo adrenérgico alfa 1 y 2 (hipoTA ortostática, mareo,...)

6. FARMACOCINÉTICA

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.

7. DOSIS ÓPTIMA DIARIA

La dosificación de los principales antidepresivos tricíclicos es la siguiente:

	DOSIS INICIAL	DOSIS MÁXIMA
Imipramina	1,5mg x kg x día	2,5mg x Kg. x día
Clomipramina	25mg x día	3mg x kg. x día
Desipramina	25-50mg x día	5mg x kg. x día
Nortriptilina	10mg x día	2,5mg x kg. x día

8. INTERACCIONES

Los enzimas hepáticos del sistema citocromo P450 (CYP 450) metabolizan los ATC, y otros muchos psicótopos (por ejemplo ISRS) y no psicótopos (ketoconazol, cimetidina, eritromicina -potente inhibidor del CYP3A4-) inhiben la acción de uno o más de estos enzimas hepáticos. 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.

9. EFECTOS SECUNDARIOS

Frecuentes:

Alteraciones cardíacas (hipotensión ortostática, taquicardia sinusal, alteración del ECG), efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, estreñimiento, sudoración, sofocos, trastornos de la acomodación, visión borrosa), temblor fino, aumento de peso.

Infrecuentes:

Discrasias sanguíneas (leucopenia, agranulocitosis), aumento peso, tics, temblores, convulsiones (deterioro cognitivo), trastornos de la micción, dilatación de la pupila, glaucoma, íleo paralítico, fatiga, somnolencia, ansiedad, inquietud, delirio, alucinaciones, agresividad, parestesias, cefaleas, vértigos, crisis epilépticas, debilidad, trastornos del lenguaje, ataxia, arritmias, alteraciones en la conducción cardíaca, palpitaciones, hipertensión, neumonía, náuseas, vómitos, anorexia, problemas hepáticos, estomatitis, reacciones cutáneas alérgicas, fotosensibilidad, caída del cabello, disfunciones sexuales, ginecomastia, galactorrea.

Se han descrito síntomas adversos consecutivos a la interrupción brusca del tratamiento. Cuando se asocia a otros fármacos serotoninérgicos puede aparecer el síndrome serotoninérgico. Se han descrito un aumento de las conductas agresivas y suicidabilidad, sobre todo al inicio del tratamiento, sin resultados concluyentes. Posibilidad de activación de manía/hipomanía.

La posibilidad de una muerte súbita, aunque rara, es la más grave-amenazadora. En casos tratados con desipramina, la serie de casos registrados ha llevado a algunos expertos a recomendar evitar los ATC en la población pediátrica (Werry cols., 1995).

10. **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al producto o sus excipientes (contienen lactosa).
IMAOs. En fase aguda de recuperación de infarto de miocardio, embarazo y lactancia, estados maníacos, epilepsia.

11. **ACTUACION DE LOS PEDIATRAS.**

- Conocer los fármacos, los efectos secundarios, y aconsejar a las familias que el especialista valore el cambio a fármacos más seguros como ISRS, si no es imprescindible clínicamente
- Si llevan ATD tricíclicos, controles ECG cada 6 meses

ii. b. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

1. INTRODUCCION

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.

2. INDICACIONES CLINICAS

Todos los ISRS en uso actualmente (fluoxetina, sertralina, y paroxetina) están aprobados para ser utilizados en el tratamiento de la **depresión** en niños y adolescentes, con la excepción de la fluvoxamina. Los datos de los estudios sugieren que los ISRS son los agentes de primera elección por eficacia, tolerancia y seguridad.

En el "Treatment of Adolescent Depression Study (TADS)" la presentó además frente a otros procedimientos terapéuticos no farmacológicos como la terapia cognitivo-conductual, si bien la combinación de fluoxetina con esta última demostró su superioridad sobre cada una de ellas por separado. Este hecho ha contribuido a que en la guía clínica que edita el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) británico, se recomiende especialmente la asociación de fluoxetina y psicoterapia cognitiva como primera opción para el tratamiento de las depresiones infantiles moderadas y graves.

Por otra parte, en poblaciones pediátricas, la FDA ha aprobado la fluvoxamina y la sertralina para el tratamiento del **TOC** (han sido evaluados mediante estudios placebo control aleatorizados), aunque se está demostrando que el citalopram es también efectivo-

Hay que también valorar que algunos niños con TOC muestran sólo una respuesta parcial con ISRS. 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.

Respecto a los **trastornos de ansiedad** sólo la fluvoxamina se ha evaluado en el tratamiento de niños y adolescentes con trastornos de ansiedad no obsesivos compulsivos.

3. EFECTOS SECUNDARIOS

Los ISRS son bien tolerados como grupo, y ni los efectos secundarios serios ni las alteraciones cardiacas han aparecido con las dosis habituales. Los efectos secundarios más comunes en los niños y en los adolescentes son:

- La *activación conductual*: inquietud, insomnio, impulsividad, y/o desinhibición conductual. Esto puede ocurrir al principio del tratamiento, con dosis elevadas (King y 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.

- *Molestias gastrointestinales*: diarreas, náuseas, sensación acidez gástrica, disminución del apetito y fatiga.
- Disfunciones sexuales (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, así como con paroxetina, aunque este riesgo no es muy alto. 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.

EL SÍNDROME DE INTERRUPCIÓN O DISCONTINUACION DE LOS ISRS, es un síndrome que remeda a un síndrome gripal 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

Según su mecanismo de acción se entienden los secundarismos:

- Estimulación receptores 5HT₂:

–Acatisia, extrapiramidalismo, agitación, ataques de pánico, insomnio, mioclonus nocturnos y disfunción sexual

- Estimulación receptores 5HT₃:

–Vómitos, pérdida de peso y apetito, náuseas, aumento de motilidad GI, sudoración excesiva

4. FARMACOCINÉTICA

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.

Los perfiles farmacocinéticos de los otros ISRS en la población pediátrica no han sido todavía estudiados.

5. TIEMPO DE MANTENIMIENTO DEL TRATAMIENTO

Suele ser desde 6 meses en casos leves a 18 en casos graves en depresión. Respecto al TOC, dada el potencial cronicidad, el mantenimiento depende de la gravedad, y la accesibilidad de la psicoterapia (igual que en la depresión en casos leves, pero crónico en casos irreductibles o graves). Los niños y padres deberían de estar informados de que los síntomas pueden volver a surgir al interrumpir el tratamiento con ISRS.

6. INTERACCIONES

- Todos los ISRS tienen potencial interactivo ya que todos ellos inhiben una o más de las CYP isoenzimas. Interactúa citocromo P450 2D6; inhibe propio metabolismo. Tramadol aumenta el riesgo de convulsiones por ATD. Aumenta concentraciones ATDT. Puede desplazar warfarina. Puede dar debilidad con triptanes. Interfiere en la analgesia de codeína por interacción CIT 2D6. Reduce aclaramiento renal de trazodona y diazepam.

Por interacción con el 3A4, puede aumentar dosis de alprazolam, y reducir hipocolesterolemiantes ihibidores de la HMG. Aumentar pimozide y QTc, y producir arritmias importantes.

7. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al producto o sus excipientes (sacarosa, hipromelosa, esferas de azúcar). IMAOs.
- Precaución en diabéticos, en pacientes con alteraciones del hígado y del riñón, con riesgo de hemorragias, antecedentes de convulsiones.

8. PRECAUCIONES

Se ha descrito un aumento de las conductas agresivas y suicidabilidad, sobre todo al inicio del tratamiento, sin resultados concluyentes; síndrome de discontinuación al retirarlo bruscamente; asociado a otros serotoninérgicos puede dar lugar al síndrome serotoninérgico; posibilidad de activación de manía/hipomanía.

9. CONTROLES ESPECÍFICOS

Al presentar buena tolerancia, no precisan de controles específicos.

10. DISTINTOS FARMACOS ISRS

A. FLUOXETINA

- **INDICACIONES:** La fluoxetina es un fármaco inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS), indicado en el tratamiento de la depresión, del trastorno obsesivo compulsivo (TOC –sólo en estados unidos-) y la bulimia nerviosa en población adolescente.
- **DOSIFICACIÓN.** 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. Toma única matinal. Dosis 20-80 mg/día (solución: 5-20 ml/d es muy cómoda). 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. Existe *Sdr. discontinuamiento*, por lo que hay que retirarlo gradualmente con indicación médica.
- **FASE DE MANTENIMIENTO.** 6-12 meses.
- **MECANISMO DE ACCION.** Aumenta liberación de serotonina y bloque la bomba de recaptación de la misma. Antagonismo 5HT2C (Ligero aumento NA y DA), agonismo autoreceptores 1A.
- **EDAD.** Está aprobado por FDA en >7a (en depresión con episodio depresivo mayor de moderado a severo conjuntamente con psicoterapia, si no responde a ésta tras 4-6 sesiones, y TOC)
- **VIDA MEDIA** prolongada (metabolito activo). La fluoxetina tiene un metabolito activo (norfluoxetina) con una eliminación media de 7 a 14 horas
- **FARMACOCINETICA.** Fijación a proteínas 95%. Ambas fluoxetinas (fluoxetina y norfluoxetina) son potentes inhibidores del CYP450 2D6

y 3A4. 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. Tras suspensión, permanece 6-8 semanas

- **INTERACCIONES.** Interactúa citocromo P450 2D6; inhibe propio metabolismo. Tramadol aumenta el riesgo de convulsiones por ATD. Aumenta concentraciones ATDT. Puede desplazar warfarina. Puede dar debilidad con triptanes. Interfiere en la analgesia de codeína por interacción CIT 2D6. Reduce aclaramiento renal de trazodona y diazepam.

Por interacción con el 3A4, puede aumentar dosis de alprazolam, y reducir hipocolesterolemiantes inhibidores de la HMG. Aumentar pimozide y QTc, y producir arritmias importantes.

- **CONTRAINDICACIONES.** Evitar en insomnes, agitados, y adolescentes con disfunción sexual. IMAO
- **TOXICOLOGIA.** Sobredosis no es mortal, da depresión respiratoria y convulsiones.
- **EFFECTOS ADVERSOS** (ver generalidades ISRS). Hepatopatías severas tener en cuenta metabolito activo, en T. bipolares mayor virage a manía por la potencia desinhibidora de la fluoxetina.

B. SERTRALINA

- **INDICACIONES.** La sertralina es un fármaco inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) que se utiliza en el tratamiento de la depresión, del trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de pánico con o sin agorafobia, trastorno por estrés postraumático (TEP).
- **EDAD** Aprobada por FDA en > 6a con TOC, en depresión, 6 años.
- **FARMACODINAMIA O MECANISMO DE ACCIÓN.** Idem ISRS. Desensibiliza los 1ª, y antagoniza levemente los receptores sigma.

- **FARMACOCINETICA** . Vida media 22-36h, y de su metabolito 62-104 h.
- **INTERACCIONES**. Se transporta por CYT450 2D6 3A4 levemente. Interacciones ídem que fluoxetina
- **EFFECTOS ADVERSOS**. Hemorragias, hiponatremia, hipotensión. Resto ídem que resto de ISRS. Existe fenómeno de discontinuación, aunque menor que en otros ISRS (puede retirarse 25 mg cada 3 días sin consecuencias).
- **DOSIS**. Iniciar con dosis de 12.5 a 25mg (25 suele tolerarse bien, en solución el tubo marca los mg, no hace falta decir los ml), incrementándose según clínica, hasta 50 mg. En jóvenes se puede incrementar hasta los 200mg por día.

C. FLUVOXAMINA

- **INDICACIONES**
- La fluvoxamina es un fármaco inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) que se utiliza en el tratamiento de la depresión moderada o severa y del TOC en niños y adolescentes; aunque la normativa sanitaria está más avalada la fluoxetina, es el ISRS más selectivo.
- **DOSIS** Se inicia con dosis de 25 mg por día, aumentando según clínica 25mg semanalmente. Toma nocturna preferente. Dosis > 75mg, repartidas dos v/día 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.
- **EDAD**. Aprobada en > 8a con TOC
- **FARMACODINAMIA**. IDEM resto ISRS.
- **FARMACOCINETICA**. Menor vida media de ISRS (9-28 h)
- **EFFECTOS SECUNDARIOS** especiales: gastrointestinales y bloquea metabolismo de teofilina. Posibilidad de síndrome de abstinencia

- **INTERACCIONES.** Inhibe CYT 450 3 A4, 1 A2, 2C9/2C19 (incompatible con pimozide, precaución con cafeína, hipocolesterolémicos)
- **CONTRAINDICÁNDOSE** no administrar con terfenadina, astemizol y cisaprida, ni asociar a BZD ni a CITALOPRAM. Evitar en insomnes y agitados

D. PAROXETINA

- **INDICACIONES** El tratamiento con paroxetina en niños y adolescentes mejora la sintomatología depresiva en adolescentes diagnosticados de depresión mayor y de anorexia nerviosa con depresión asociada (Rodríguez Ramos y cols., 1995). al grupo de imipramina era del 50%, no hubo diferencias estadísticas al grupo placebo.
- **DOSIS.** Se inicia con dosis de 5 a 10 mg por día, aumentando las dosis, hasta alcanzar una dosis diaria de 20 mg/d, nunca superior a los 40mg.

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

- **MECANISMO DE ACCION**

Además de los propios de ISRS, tiene efectos anticolinérgicos (el algo sedante) y leve aumento noradrenalina.

- **EFFECTOS SECUNDARIOS.** Es el ISRS que más disfunción sexual produce (70%), por lo que hay que valorarlo si hay adolescentes sexualmente activos. El sdr. Serotoninérgico si se combina con IMAO es el más grave y puede ser mortal. Eleva los efectos anticolinérgicos de la prociclidina.
- **FARMACOCINETICA.** La paroxetina mostró que los niños metabolizan este psicotropo más rápido que los adultos. A pesar de la corta vida media en la población pediátrica, estos investigadores todavía recomiendan una dosis diaria de paroxetina.

E. CITALOPRAM

- **DOSIS** 5-10 mg al día, en adolescentes hasta 20 mg/d. Sdr discontinuación, sólo con retirar la mitad dosis en tres días se tolera bien.
- **FARMACOCINETICA.** Su vida media es de 23-45h,
- **EFFECTOS SECUNDARIOS.** Idem que otros ISRS. Aumento beta bloqueantes y atomoxetina. SIADH

- **INTERACCIONES.** Inhibe CYT450 2D6. Puede aumentar AINE. Resto similar a otros ISRS.
- **CONTRAINDICACIONES.** VER OTROS ISRS.

F. ESCITALOPRAM

- **DOSIS** de inicio es de 5 mg, con incremento de 5 mg hasta la dosis máxima de 20mg/día también en dosis única matutina
 - **DOSIS** 5-10 mg al día, en adolescentes hasta 20 mg/d. Sdr discontinuación, sólo con retirar la mitad dosis en tres días se tolera bien.
 - **FARMACOCINETICA.** Su vida media es de 23-45h,
 - **EFFECTOS SECUNDARIOS.** Idem que otros ISRS. Aumento beta bloqueantes y atomoxetina. SIADH
 - **INTERACCIONES.** Inhibe CYT450 2D6. Puede aumentar AINE. Resto similar a otros ISRS.
 - **CONTRAINDICACIONES.** VER OTROS ISRS.
-

11. ACTUACION DE L@S PEDIATRAS

- Utilizar sertalina solución 25 a 50 mg al desayuno, como fármaco de elección (por seguridad y fácil administración)
- Conocer el fenómeno de discontinuación, y los efectos secundarios más frecuentes (por ejemplo, hay que dar Motilum^R jarabe los primeros días de la toma de un ISRS si hay náuseas)
- No es necesario controles de salud
- Considerar la posibilidad de las ideas suicidas y preguntar en caso de riesgo si aparecen, debiendo derivar urgente o preferente a la USMI correspondiente si se considera
- Considerar los citocromos por posibles interacciones por una mala interacción infratratén alguna patología o aumente los efectos secundarios

ii. c OTROS ANTIDEPRESIVOS

BUPROPION

- **INDICACIONES.** 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. Actualmente está en boga en USA como sucesor de la atomoxetina.
- Se puede utilizar en conjunto con fármacos de la estirpe de la anfetaminas, potenciando su efecto sobre la atención y concentración
- TDAH con DEPRESIÓN incide en la mejoría de ambos trastornos.
- **MECANISMO DE ACCIÓN** aumenta la disponibilidad de DA y NA, por lo que tiene efectos dopaminérgicos y noradrenérgicos.
- **DOSIS.** 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. Las dosis diaria no puede exceder de 300 mg en los niños, y cada toma no puede exceder de 150 mg.
- **EFFECTOS SECUNDARIOS** incluyen agitación, insomnio, náuseas, vómitos, erupciones cutáneas, estreñimiento y temblores. Puede producir convulsiones.

DULOXETINA

- **INDICACIONES.** En trastornos depresivos
- **MECANISMO DE ACCIÓN** Bloquea la bomba de recaptación de serotonina, noradrenalina y dopamina. Desensibiliza los receptores 5HT1A y beta-adrenérgicos. Eleva el umbral de dolor.
- **DOSIS.** Inicialmente 20 mg/d en dos tomas, y a los tres días se puede subir a 40 mg/dos días. En adolescentes la dosis máxima es de 100 mg/día. Mantenimiento 6 meses a un año.
- **EFFECTOS SECUNDARIOS** como los de los ISRS pero el nerviosismo o náuseas, si se producen, son muy aparatosas y desagradables y obligan a la retirada del fármaco. Retención urinaria.
- **IBTERACCIONES** CYT 450 2D6 (reduce excreción teofilina y clozapina; CYT450 1 A2 (fluvoxamina, al inhibirlo, aumenta la vida media de la DLX). Vida media 12 h

- **CONTRAINDICACIONES.** IMAO por grave sdr.serotoninérgico.

VENLAFAXINA

- **MECANISMO DE ACCION.** 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).
 - **FARMACOCINETICA.** La vida media es de 4 horas y de su metabolito activo alrededor de 10 horas.
 - **INDICACIONES.** Hay muy pocos estudios con niños y adolescentes. En la actualidad, investigaciones sugieren una significativa eficacia en los trastornos comórbidos ansioso depresivos en adolescentes, aunque con resultados contradictorios.
 - **DOSIS.** 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 50-100 mg en niños, y 75-225 en adolescentes. Mantenimiento 6-12 meses
 - **CONTROLES** T ART antes y post tratamiento, y cada 6 meses.
 - **EFFECTOS SECUNDARIOS** Cefalea, HTA, SIADH, nerviosismo, náuseas, hiponatremia.
 - **INTERACCIONES** Cimetidina disminuye su excreción, inhibir los triptanos, aumento de hemorragias con warfarina y AINEs,
 - **CONTRAINDICACIONES** HTA severa, IMAO, psicosis
-

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOXIDASA (IMAO)

Entre los otros antidepresivos, existen unos medicamentos conocidos como inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

- **MECANISMO DE ACCION.** Bloquean la acción de la enzima que lleva ese nombre.
- **INDICACIONES.** Estos no se consideran medicamentos de "primera línea" para niños y adolescentes, sino de última en casos de fobias, ansiedad o depresiones atípicas y resistente al resto de fármacos

Nombre genérico _____ Nombre comercial

Tranlylcypromine (tranilcipromina).....Parnate

Phenelzine (fenelcina).....Nardelzine

La moclobemida o IMAO reversible, menos peligroso, se ha abandonado por ineficaz.

RIESGOS

Los riesgos que implica el uso de los IMAO, a pesar de sus éxitos terapéuticos, han ido desplazando el uso de este tipo de psicotropos para casos muy específicos. Si ello ha ocurrido en el terreno adulto, con mayor motivo ha de reservarse su prescripción en niños y adolescentes.

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

Las restricciones alimentarias ineludibles, las interacciones medicamentosas arriesgadas y la ausencia de ensayos clínicos con grandes muestras que apoyen su eficacia, *desaconsejan* asimismo la prescripción de los IMAOs en niños y adolescentes.

NEFAZODONA

MECANISMO DE ACCION La Nefazodona es un potente antagonista postsináptico 5HT_{2a} y un moderado inhibidor de la recaptación de serotonina y NE.

- **INDICACIONES.** Tratamiento de adultos con depresión mayor, especialmente cuando vienen acompañados por importantes problemas de ansiedad.
- **FARMACOCINETICA.** Es un psicotropo que se absorbe rápidamente, presentando una vida media de 2-4 horas. Las propiedades farmacocinéticas de la nefazodona han sido valoradas en un estudio de 8 semanas con 28 niños y adolescentes.
- **DOSIS.** 3-4mg por kg por día, aconsejándose en niños y adolescentes no superar los 300mg por día.

ACTUACION DE L@S PEDIATRAS

Estos fármacos rara vez llegan a la consulta del pediatra ni del las USMI. Sólo hay que conocer que existen con muy buena eficacia en adultos, y la tendencia va a ser introducirlos en infanto-juvenil cada vez más. El bupropion ya está sustituyendo a la atomoxetina en USA.

Conocer las particularidades que la venlafaxina, que sube la T art y hay que controlarla, y los IMAO que ya no se usan, pero se reseña las contraindicaciones y el periodo de lavado que necesita, y la dieta, por el riesgo que supondría un mal uso.

III. FÁRMACOS NO ESTIMULANTES INDICADOS PARA EL TDAH

INTRODUCCION

Cabe recordar que el TDAH se da cuando se alteran los genes que codifican los receptores y transportadores de dopamina (D1 en zona prefrontal, D2 y D3 en estriado y núcleo accumbens: recompensa, inhibición impulsividad, y están relacionados con la hiperactividad) y noradrenalina (receptores alfa dos prefrontal responsables de la atención, memoria ejecutiva).

Así pues podremos incidir:

- PRIMERA LINEA. Potenciación noradrenérgica: Atomoxetina, único fármaco aprobado en España.
- SEGUNDA LINEA. Antihipertensivos alfa-agonistas (Guanfacina), antidepresivos (bupropion, venlafaxina)
- DE TERCERA LINEA. ATD tricíclicos, ácidos grasos omega-3
- EN INVESTIGACION PRELIMINAR: Inhibidores de la colinesterasa -usado para la E Alzheimer-, donepezilo, galantamina, y agonistas colinérgicos nicotínicos.

°°1. Atomoxetina

El hidrocloreuro de atomoxetina (Strattera®) es un fármaco, no perteneciente al grupo de los psicoestimulantes, indicado en el tratamiento del TDAH.

PRESENTACIONES

De 10 mg, 18, 25, 40, 60 mg.

MECANISMO DE ACCIÓN

Es un inhibidor del transportador presináptico de la noradrenalina que actúa inhibiendo su recaptación potentemente (con lo que mejora el grado de atención y presenta un posible efecto ansiolítico), y aumenta la concentración de DA en la corteza prefrontal, y no en la zona accumbens, por lo que no es adictiva (a diferencia del metilfenidato LI), ni en el estriado, por lo que no da tics.

No tiene efecto antimuscarínico, ni α_1 o α_1 adrenérgico ni serotoninérgico, por lo que son pocos los efectos secundarios.

El inicio del efecto se produce a lo largo de varias semanas, y la duración es de todo el día, no produciéndose el efecto *on/off* que se observa con el metilfenidato.

FARMACOCINETICA

Se absorbe de forma oral a las 1-2 horas, y su metabolito, la 4-hidroxi-atomoxetina es activo y se escruta en orina.

INDICACIONES

- TDHA que no toleran metilfenidato
- Niños con muy bajo peso
- Presencia importante de tics (y comorbilidad TDHA y Sdr. Guilles de la Tourette)

- Adolescentes y TDHA con alteraciones de conducta que necesitan una efectividad continua durante el día.
- Ansiedad comórbida importante al TDAH (no se ha demostrado en depresión).

EFFECTIVIDAD

En USA está desde 2002 y en España disponible desde 2007. No obstante hay muchos estudios que avalan su eficacia en déficit de atención, hiperactividad e impulsividad. El tiempo de latencia es controvertido, va desde la 1ª semana hasta incluso se esperan mejorías hasta la 12ª.

DOSIS RECOMENDADA

- Las dosis iniciales son de 0,5 mg/kg y se suben a la semana a 1,2 mg/kg. La dosis no ha de superar 1,8 mg/kg o 100 mg.
- Se puede repartir en el desayuno y la tarde, o bien dar una dosis única. La dosis única administrada por la mañana ha demostrado ser más tolerable.

VENTAJAS Y PROBLEMAS PRACTICOS

La ventaja es que el efecto es continuo y homogéneo todo el día, sin subidas ni bajadas (no presenta el fenómeno on-off del metilfenidato), no provoca o empeora los tics, baja muy poco el peso, y su acción es continua. El resultado es mejoría de los síntomas del TDAH pero respetando más la personalidad del niño, pues el metilfenidato puede en ocasiones o producir tanta concentración que el niño está menos espontáneo, o al contrario, que se irrite y emerja coprolalia o irritabilidad.

La Academia Americana de Psiquiatría del Niño y Adolescente (AACAP, 2007), lo recomienda de primera elección en TDAH con tic (no aumenta DA en estriado), y con dependencia de sustancias psicoactivas (no actúa en N Accumbens). La guía NICE (2008) lo aconseja de primera elección en muchos casos.

Asimismo, hay un teléfono que pone a disposición el laboratorio a las familias 24h.

Se puede vaciar la cápsula en niños que son incapaces de tragar pastillas, aunque en alguna ocasión la sustancia irrita la garganta.

DESVENTAJAS

Tiempo de latencia de 2-4 semanas como los antidepresivos, y existe necesidad de inicio progresivo. El efecto óptimo de la medicación puede tardar al menos 6-8 semanas

Intolerancia frecuente por cefalea. Efectividad menor (70%) con los síntomas del TDHA respecto al metilfenidato.

Elevado precio.

COMPARACION ATOMOXETINA/METILFENIDATO

Un reciente metaanálisis, el tamaño de acción de la atomoxetina con el TDAH es de 0.62, con el MTF-LI de 0.91 y el MTF-LP de 0.95.

No obstante en la práctica individualizada la ventaja sobre el MTF es que no descompensa tanto las patologías psiquiátricas subyacentes del menor.

EDAD MINIMA

Niños mayores de 6 años y adolescentes, actualmente precisa visado de inspección médica.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Frecuentes (10-20%)

Suelen disminuir con el tiempo o ajustando la dosis.

- Problemas gastrointestinales, como dolor abdominal (18%)
- Vómitos (11%) y náuseas (9%)
- Disminución del apetito (16%), normalmente de 0,5 kg y generalmente menor que con los estimulantes.
- Puede asociarse una pérdida de peso inicial (debe controlarse peso y talla).
- *Las cefaleas, si aparecen, son más persistentes, y constituyen la mayor causa de abandono del fármaco.*

Menos frecuentes (1-10%)

- Síntomas de gripe/catarro, anorexia, irritabilidad, cambios de humor, despertar matutino temprano, mareo, somnolencia, dilatación pupilar, estreñimiento, dermatitis, picores, erupción, fatiga, disminución de peso.
- Muchos pacientes experimentan ligeros aumentos en la tensión arterial y la frecuencia cardíaca, que deberán controlarse. También se han comunicado casos hipotensión ortostática (sensación de mareo al ponerse de pie). . La frecuencia cardíaca sube 6 palpitaciones/min; la tensión sistólica, 3 mmHg, y la tensión diastólica, 1 mmHg en general.
- Existen comunicaciones de intervalo QT alargado que, de momento, sólo han de preocupar en casos de sobredosis.

Poco frecuentes (menos del 1%).

- En casos raros puede haber severa afectación hepática, por lo que debe suspenderse el tratamiento si aparece ictericia, orinas oscuras o alteraciones analíticas (elevación de enzimas hepáticos y bilirrubina). Pueden presentarse reacciones alérgicas (que incluyen erupciones, edema angioneurótico y urticaria).
- En varones adolescentes se han descrito casos de disfunción eréctil e impotencia.
- Instituciones como la Medicine and Health Care Products Regulatory Agency (MHRA) informan de efectos como crisis epilépticas (212 sobre 2,2 millones). Este efecto puede deberse a predisposición o toma concomitante de otros fármacos que bajan el umbral convulsivo.

CONTROL Y PREVENCIÓN DE RIESGOS

- *Riesgo muy pequeño de ideación suicida* (Si bien la ideación suicida es de un 0,44% y este resultado es significativo frente a placebo (0,0%), que no intentos de suicidio en estudios, existe controversia sobre la aparición de irritabilidad, agresividad y la agitación, que en casos de comorbilidad con estados depresivos en las primeras semanas pueden ser contra el propio sujeto).
- Puede ser necesario un control electrocardiográfico en pacientes con toma de otros fármacos
 - que alargan el intervalo QT, metabolizadores lentos y personas
 - con intervalo QT largo previo.

INTERACCIONES

- Es metabolizada por el citocromo P450 2D6. Sustancias como los antidepresivos quinidina, paroxetina y fluoxetina (aquellas que inhiben el CYP2D6) dificultan su metabolización hepática, pudiendo incrementar las concentraciones plasmáticas de atomoxetina.

- El 7% de raza blanca y el 7% de afroamericana son metabolizadores lentos. Precaución con fármacos adrenérgicos como bupropion, venlafaxina por riesgo de HTA y taquicardia.
- Los agonistas β_2 (como son algunos antiasmáticos) pueden potenciar las acciones indeseables sobre el sistema cardiovascular.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la atomoxetina o a alguno de los excipientes (almidón de maíz, dimeticona, gelatina, sulfato de sodio, y varios colorantes), no deben utilizarse con IMAOs, ni en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho (que empeora con la dilatación de la pupila).
- *Para no potenciar los efectos, no debe usarse con fármacos que actúen sobre la tensión arterial, ni con aquellos que actúan sobre la noradrenalina (como los antidepresivos imipramina, venlafaxina y mirtacepina; o descongestivos nasales como la fenilefrina o la pseudoefedrina).*

DURACIÓN DEL EFECTO

El inicio de efecto de la atomoxetina aparece desde la primera semana de tratamiento (TE = 0,5) y se incrementa en las siguientes semanas, hasta alcanzar un efecto óptimo al cabo de aproximadamente seis semanas (TE = 0,70). Existen datos de TE de 0,76 a las nueve semanas. Hay que tomarla también en período no escolar. Su potencial de abuso es teóricamente inexistente.

ACTUACION DE L@S PEDIATRAS

- Conocer las características del fármaco, como alternativa al metilfenidato (por ejemplo se puede vaciar la cápsula si no la ingieren, pero en casos raros puede irritar la faringe)
- Sus efectos secundarios más frecuentes (cefalea), su periodo de latencia, las dosis.

- Saber que hay un teléfono del laboratorio 24h si se les da una ficha para dudas
- Control ECG sólo si hay otros fármacos concomitantes que alarguen QT

FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

Aún no están comercializados en España, excepto bupropion y venlafaxina, donde su uso en USA está creciendo por ser fármacos muy estudiados en adultos. Los comentaremos someramente:

Bupropion

Poco efecto en la inatención, más sobre hiperactividad –impulsividad.
Máximo 6mg/kg/día

Venlafaxina

Tiempo latencia 6-8 semanas. Dosis máxima 1mg/kg/día

Agonistas alfa-adrenergicos

Son agonistas parciales NA presinápticos, y modulan la liberación dependiendo de la NA de la sinapsis (son antihipertensivos, y quitan agresividad en t. disociales).

CLONIDINA

Para coexistencia TDAH y Guilles Tourette. Catapresan^R. 0.15 mg iniciales, hasta 0.3-0.4 mg/día

GUANFACINA

Idem que clonidina, menos efectos secundarios. Próxima comercialización

Modafinilo

INTRODUCCION

Constituye un fármaco de reserva tras la atomioxetina

MECANISMO DE ACCION

Potente inhibidor de la recaptación de noradrenalina, realiza una activación no dopaminérgica del lóbulofrontal.

DOSIS

El efecto se obtiene a la semana. La dosis es de 350 mg/día para niños. menores de 12 años.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Insomnio, cefalea, náuseas y anorexia.

Son efectos raros, pero a tener en cuenta, *rash* cutáneos y el eritema multiforme del síndrome de Stevens-Johnson.

CONTRAINDICACIONES

En hipertensos y pacientes con fallo cardíaco.

Fármacos de tercera elección

Los **ácidos grasos Omega-3**. Están de moda, tanto en niños como en deterioro cognitivo del anciano. Son complementos dietético sin efectos secundarios. Faltan estudios que avalen su eficacia en TDAH. Son un apoyo extra.

v. psicoEstimulantes

INTRODUCCION

Los psicoestimulantes constituyen el tratamiento de elección del trastorno más prevalente en las consultas de psiquiatría infantil -5%-, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Hay controversia con respecto al diagnóstico de TDAH y el uso de estimulantes en niños menores de cinco años.

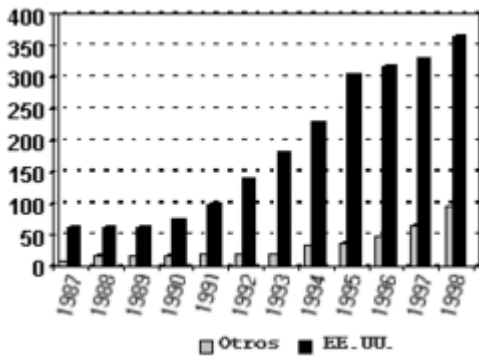
Estos fármacos ayudan a los niños y adolescentes con TDAH a concentrarse mejor, si han fracasado las pautas conductuales que ejercen los padres y educadores, o si el caso repercute en fracaso escolar, personal o social. Asimismo, mejoran el control del comportamiento y el desempeño cognitivo. Los estudios muestran que los estimulantes son eficaces a largo plazo. La respuesta de los niños y los adolescentes a los estimulantes varía considerablemente, pues en ocasiones sólo se logra un alivio parcial de sus síntomas.

El trípede terapéutico es:

1. Psicoeducación personal y familiar y manejo conductual
2. Apoyo académico
3. Si no es suficiente: psicofarmacología.

Desde 1996 la AAP enfatiza en no alargar mucho la psicoeducación sola si es grave el paciente o no va a ser efectiva, por el riesgo de fracaso global del niño, e introducir en el momento justo el tratamiento farmacológico, no tardíamente.

El único fármaco estimulante, el metilfenidato, se ha complementado por la atomoxetina (Strattera^R), un medicamento no estimulante y está por comercializar en España la clonidina y guanfacina (agonistas alfa adrenérgico) y un derivado anfetamínico. Su uso va en aumento (ver gráfica de la ONU en millones de usuarios)



A pesar de las evidencias de mejora en los estudios recientes, muchos niños y adolescentes que padecen TDAH no reciben tratamiento, y el tratamiento farmacológico está a veces no sólo condicionado por criterios clínicos médicos, sino por prejuicios ideológicos sociales, y personales de personal educador o familiar (tanto la falta de uso cuando está indicado, como el abuso sin pautas educacionales). El objetivo es administrar un tratamiento o combinación de tratamientos adaptado para cada niño, que se adecue a sus horarios, necesidades académicas y conductuales tanto en época escolar como en fin de semana, de manera que se elimine toda discapacidad (social, familiar, académica, autocuidados...). El objetivo principal no es por tanto que los cuidadores puedan tolerar la conducta del niño o disminuir síntomas si éstos no generan discapacidad. Por ello, hay que realizar un tratamiento individualizado para cada paciente, lo cual implica elección de fármaco, pautas, dosis y terapias para el TDAH y su comorbilidad.

Hay que vencer la resistencia a conformarse con las mejorías iniciales y explorar márgenes de mejora en todos los ámbitos, especialmente en inatención y conducta.

El único disponible en nuestro país es el **metilfenidato** que está comercializado como Rubifen^R (liberación inmediata 4-6h), Medikinet^R (liberación intermedia de 8 horas) y Concerta^R (liberación lenta 12 horas).

MECANISMO DE ACCION.

El metilfenidato es una amina simpaticomimética que produce una mejoría en la atención, disminuye la sobreactividad motora y facilita la acción de la dopamina y la noradrenalina (neurotransmisores implicados en el trastorno). El metilfenidato activa la liberación de dopamina almacenada e 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 estas zonas, con efectos positivos sobre el TDAH (+) y negativos (-):

- el estriado: + mejora hiperactividad - tics
- el córtex prefrontal: + inatención - delirios en estructuras psicóticas
- el núcleo accumbens: + recompensa - adicción

Mejora los síntomas del TDAH en un 70%, con una ventaja sobre la atomoxetina de eficacia en ensayos comparativos de 0.9 sobre 0.6

FARMACOCINETICA

La capacidad de metabolización individual, depende esencialmente de la gravedad del cuadro, por lo que variará de un contexto clínico a otro). En su presentación oral, debido al metabolismo hepático de primer paso, su disponibilidad sistémica es de sólo un 30% de la dosis. Su acción clínica se inicia a los 20 minutos, lo cual resulta útil para diferenciar efectos secundarios reales de imaginados y para buscar acciones inmediatas. También clínicamente puede aparecer un efecto de fin de dosis en pocos minutos: reaparición rápida del estado basal previo, lo cual a veces es interpretado por los familiares como un 'rebote' (aumento de hiperactividad previa).

Lógicamente la liberación depende de cada preparado: la liberación inmediata de metilfenidato, 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.

Existe de liberación 50% inmediata, y recubiertas el 50% que se deshace con el ph de estómago para una segunda liberación (MFD 50-50 Medikinet^R), y el MFD-LP (22-78) por ósmosis (sistema OROS).

EDAD.

Hay muy pocos estudios en menores de 6 años de edad.

Los psicoestimulantes se usan a partir de los 6 años, aunque no se recomiendan por debajo de los 4 años (de 4 a 6 años a dosis mínima de 2.5 mg/día)

EFFECTOS SECUNDARIOS

Más frecuentes: Cefalea, pérdida apetito, insomnio, dolor de estómago.

Frecuentes: empeoramiento del TDAH, astenia, mareos, somnolencia, náuseas o vómitos al inicio del tratamiento, taquicardia, palpitaciones, hipertensión arterial, picor, urticaria, retraso en el crecimiento o en la ganancia de peso – generalmente transitorios– en tratamientos prolongados, ansiedad, depresión, cambios bruscos en las emociones, hostilidad, nerviosismo, retraimiento.

Poco frecuentes: visión borrosa, sueños anormales, ideas de suicidio –muy raras–, alucinaciones, convulsiones, afectación hepática o de la cantidad de células de la sangre, aparición o aumento de tics, inhibición del

metabolismo de anticoagulantes, antiepilépticos o algunos antidepresivos – por lo que habrá que ajustar las dosis, en caso de que se esté tomando estos medicamentos

El comportamiento de los pacientes con TDAH empeora por la tarde, y la toma de estimulantes puede hacer dudar de si hay un 'rebote' por fin de dosis o si el comportamiento previo.

Los Efectos secundarios que pueden obligar a *suspender el tratamiento* son pérdida de apetito (14%), cefalea, insomnio, dolor abdominal, disforia, tics, agitación y, menos frecuentemente, dudas sobre retraso del crecimiento y psicosis –alucinaciones-.

TRATAMIENTO DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS MAS FRECUENTES

Respecto al **bajo apetito**, la solución es reforzar las comidas cuando hay menos efecto: desayuno, comida, cena, no tanto en almuerzo y merienda, o suplementos energéticos. También si se usa risperidona por tics o alteración de conducta, ésta compensa al dar apetito.

El **retraso del crecimiento**, los datos no son concluyentes y controvertidos (no está claro si es por falta de apetito, o por inhibición de la GH o que ya son en ocasiones bajos de estatura) No se han identificado adecuadamente los grupos de riesgo, si bien parece claro que los estimulantes exacerban en general problemas previos en estas áreas. La mejor solución es, como siempre, el tratamiento individualizado, en este caso seguir las *curvas de crecimiento*. Un estudio de Faraone y cols., 2008 objetivaba que hay un retraso en la velocidad del crecimiento inicial, pero se compensa al final y se iguala su talla genética, sobre todo en niños con final de talla más altos.

La opción si se retrasa demasiado o es muy bajito, es bajar dosis o cambiar a atomoxetina.

Respecto al **insomnio** producido por MTF, se recomiendan medidas dietéticas, o melatonina 1-5 mg/día

Sobre los **síntomas cardiovasculares**, hay que valorar periódicamente pulso y TART, como EEG, y si hay patología hacer interconsulta al cardiólogo y que nos lo autorice (la contraindicación en cardiopatías es relativa. Por ej un niño con tetralogía Fallot lo llevamos con consentimiento del cardiólogo)

Respecto a los **tics**, si son leves bajar dosis y valorar beneficio/riesgo, si son medios se puede añadir risperidona, o cambiar a atomoxetina

SOBREDOSIS

- Síntomas: Los signos y síntomas que acompañan a una sobredosificación aguda por metilfenidato, originan principalmente una sobreestimulación del sistema nervioso central y simpático y pueden producir vómitos, agitación, temblores, hiperreflexia, contracción muscular, convulsiones (pueden ser seguidas de coma), euforia, confusión, alucinaciones, delirio, sudoración, sofocos, cefalea, hiperpirexia, taquicardia, palpitaciones, arritmias cardíacas, hipertensión, midriasis y sequedad de las membranas mucosas.

- Tratamiento: El tratamiento consiste en medidas de apoyo adecuadas. Proteger al paciente de que se autolesione y contra los estímulos externos que pueden agravar la sobreestimulación ya presente. Si los signos y síntomas presentes no son graves y el paciente está consciente, puede evacuarse el contenido gástrico por inducción del vómito o lavado gástrico. En presencia de sobredosificación grave puede administrarse un barbitúrico de corta duración antes del lavado gástrico.

Para mantener una circulación y respiración adecuadas, debe remitirse a cuidados intensivos. En caso de hiperpirexia puede ser necesario medidas externas para disminuir la temperatura corporal.

No se ha establecido la eficacia de la hemodiálisis extracorpórea o peritoneal en caso de sobredosificación.

PRECAUCIONES ESPECIALES

En estos casos hay que extremar la atención por si hay que ajustar dosis, retirarlo o consultar con el/la psiquiatra, si:

- Está siendo tratado por depresión o tiene síntomas de depresión
- Tiene psicosis
- Tiene tics de movimiento o verbales
- Tiene a alguien en su familia con tics de movimiento, tics verbales, o síndrome de Tourette.
- Ha tenido crisis convulsivas (convulsiones, epilepsia) o electroencefalograma alterados o epilepsia en familiares de primer grado.
- Tiene la presión alta.
- Presenta estrechez o bloqueo de su tracto gastrointestinal (esófago, estómago, intestino delgado o intestino grueso).
- Embarazo o lactancia
- Tiene peligro de abuso del metilfenidato que pueda producir dependencia.
- Se ha reportado un crecimiento más lento (en peso y/o altura) en niños en tratamiento prolongado con metilfenidato. Su doctor observará cuidadosamente la estatura y peso del niño.
- Si el niño no está creciendo o aumentando de peso como se espera, se debe discontinuar su tratamiento si existen alternativas (atomoxetina)
- Aunque no ha sido establecida una relación causal, han sido reportadas muertes súbitas en pacientes con anomalías cardíacas estructurales tratadas con drogas con efectos estimulantes en el TDAH.

Estos tratamientos deberían ser usados con precaución en pacientes con anomalías cardíacas estructurales.

- Los comprimidos no se disuelven completamente después que toda la droga ha sido liberada, y podrá notarse en sus deposiciones
- No tolera o es alérgico a los excipientes (los del MTF-LP 22/78 son): óxido de polietileno 200 k, óxido de polietileno 7000 k, polividona, ácido succínico, ácido esteárico, butilhidroxitolueno, cloruro de sodio, acetato de celulosa, poloxámero 188, hipromelosa, ácido fosfórico, cera carnauba, lactosa, dióxido de titanio, glicerol triacetato, macrogol 400, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro verde, óxido de hierro negro. Los comprimidos de 27 y 54 mg contienen además óxido de hierro rojo.

La FDA estadounidense, en 2006, advertía del **riesgo cardiovascular** de los psicoestimulantes para el TDAH, indicando que debía vigilarse la presión arterial, especialmente en pacientes hipertensos. Desde entonces, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha añadido la recomendación de hacer una historia clínica rigurosa buscando patología cardíaca inadvertida o previa, en especial la asociada a riesgo de muerte súbita.

INTERACCIONES

Los estudios farmacológicos en seres humanos han mostrado que Metilfenidato puede inhibir el

metabolismo de los anticoagulantes a base de cumarina, los anticonvulsivos (fenobarbital, fenitoína, primidona), fenilbutazona y antidepresivos tricíclicos (imipramina, desipramina). Cabe que las dosificaciones de estos fármacos deban reducirse. Metilfenidato puede debilitar el efecto antihipertensivo de la guanetidina. El alcohol puede exacerbar las reacciones adversas del SNC a los fármacos psicoactivos, inclusive Metilfenidato. Por tanto, se recomienda que los pacientes se abstengan de beber alcohol durante el tratamiento.

CONTRAINDICACIONES

En niños con TDAH con:

- Epilepsia. Se recomienda cuando no existen crisis y se mantiene un tratamiento anticonvulsivante de base.
- Tics, aunque en principio está contraindicado el tratamiento con psicoestimulantes, hay estudios que sugieren que a dosis altas se produce un mejor control de los tics. En trastorno de Tourette está contraindicado, y a valorar si es familiares
- Trastornos del desarrollo del espectro autista se debe de emplear con precaución ya que en ocasiones se puede provocar agitación psicomotriz. De todas formas en algunos casos mejoran la concentración, la

- hiperactividad y los movimientos estereotipados, hay que darlo con gran precaución y finura clínica.
- Hipersensibilidad al producto o sus excipientes (entre otros: almidón de maíz, galactosa, celulosa),
 - Ansiedad marcada
 - Glaucoma
 - En combinación con fármacos IMAOs irreversibles, o medicamentos que contengan: isocarboxacida, seleginina, procarbazona, moclobemida, furazolidona, entre otros. En caso que haya estado tomando algún tipo de esos medicamentos, se debe esperar por lo menos 2 semanas de discontinuado el tratamiento para empezar a tomar MTF (se pueden producir crisis de hipertensión).
 - Hipertiroidismo
 - Angina de pecho
 - Arritmias cardíacas
 - Hipertensión grave
 - Enfermedades mentales concomitantes como depresión grave, anorexia nerviosa, síntomas psicóticos o tendencia suicida
 - Pacientes drogodependientes (antecedentes de dependencia a drogas o alcoholismo)
 - Embarazadas.

DOSIS.

Las dosis iniciales son de 0,5 mg/kg/dosis y se puede aumentar hasta 1,2 mg/kg/dosis en función de la efectividad. Es importante valorar respuesta con escala de Connors e informes escolares, y supervisar los posibles efectos secundarios. Aunque las dosis suelen fluctuar entre 0,6-1 mg/kg/día, algunos niños precisan dosis superiores. Los preescolares metabolizan más lentamente y requieren dosis algo menores y escaladas más lentas.

Paradójicamente, la mejoría con la edad del trastorno puede hacer que, acercándose a la adolescencia, se mantengan las dosis sin cambios o incluso disminuyan. Se recomienda no superar dosis equivalentes a 60 mg/día de MTF-LI.

EQUIVALENCIA ENTRE FORMULACIONES DE METILFENIDATO.

MTF-LI (Rubifén)

5 mg tres veces al día
10 mg tres veces al día
15 mg tres veces al día

MTF-LP 22/78 (Concerta)

18 mg una vez al día
36 mg una vez al día
54 mg una vez al día

1 mg MTF-LI (Rubifén) = 1 mg MTF-LP 50/50 (Medikinet)

resulta ahora más evidente. Es necesario dar en estos casos una dosis baja a media tarde para controlar este síntoma o pasar/ combinar a un MTF-LP

<i>Dosis</i>	<i>Efecto</i>	<i>Frecuencia de inicio</i>	<i>Incremento (h)</i>	<i>Dosis</i>	<i>máxima</i>
Metilfenidato acción rápida		5 mg	4-5	2-3 al día	5-10 mg/semana 50 mg
Metilfenidato acción intermedia		10 mg	7-8	1 por la mañana (¿+1 mediodía?)	10 mg/semana 40 mg
Metilfenidato osmótico		18 mg	10-12	1 por la mañana	18 mg/semana 54 mg
Atomoxetina		0,5 mg	24	1 por la mañana	Cada semana 1,2 mg/kg Hasta dosis eficaz

COSTE DE LA MEDICACIÓN

El MTF-LI es más barato que MTF-L intermedia, y éste es más barato que el MTF-LP OROS, a la espera próximamente de que salga el genérico. Por eso es importante saber las equivalencias, que no hace falta que se hagan a nivel gradual, pues en estos momentos de crisis económica son muchas las familias que lo piden, así como no pueden costearse la atomoxetina, todavía más cara.

Existen dos maneras de evaluarlo: el coste directo y el coste por unidad de calidad de vida lograda. A similar eficacia, el coste puede ser el factor determinante para algunos clínicos y pacientes. En el coste directo, el MTF-LI resulta imbatible.

Pero lo más convenientes es los de larga duración por menor estigmatización, fiabilidad, cumplimentación, aunque su desventaja es el mayor coste económico.

INDICACIONES.

Tratamiento para el desorden hiperactivo y déficit atencional (ADHD), que se administra una vez al día. Del 65 al 75% de pacientes con TDAH responden a estimulantes en comparación con el 4 a 30% de respuesta a placebo

USO CLÍNICO PRACTICO.

DE INICIO

1. Se puede iniciar con MTF-LI 5 mg 1 por la mañana, en 2-3 días 1 por la mañana y otro al mediodía, si es necesario, a la semana siguiente ídem hasta llegar a 10-10-0.
2. Se puede empezar con MTF-L intermedia 50-50 1 de 5 mg por la mañana, ya los tres días 1 de 10 mg. Si a la semana es necesario, paso ídem a 15 y luego a la semana 3ª a 20 mg por la mañana.
3. Se puede empezar con MTF-OROS 18 mg por la mañana, y si es necesario y bien tolerado, a partir de la 2ª semana 27 mg por la mañana (si se lo traga el niño)

Si es efectivo en clase y luego por la tarde tanto para hacer los deberes como por la conducta, ajusto dosis según peso.

Si por la tarde en el caso 1) y 2) se queda corto el efecto, puedo:

- Dar tres MTF-LF , la última dosis nunca más tarde de la merienda, para que no de insomnio
- O dar NTF-interm-50/50 1 por la mañana y 1 MTF-LI al mediodía (por ej. Medikinet 20 1-0-0, Rubifen 10 0-1-0)
- O dos MTF-lib interm 50/50, 1 por la mañana y otro al mediodía (por ej Medikinet 20 1-0-0, Medikinet 10 0-1-0)

No obstante, como se puede ver en el capítulo de los no estimulantes, es más conveniente dar **atomoxetina** si los padres se lo pueden permitir económicamente:

- Si el paciente es muy anisoso
- Tiene gran alteración de conducta
- No quiero fenómenos on-off y deseo que dure el efecto todo el día
- Es adolescente, tiene tics
- El metilfenidato no lo ha tolerado -le ha irritado y le ha dado coprolalia,
- le ha concentrado tanto que ha perdido espontaneidad o no le ha hecho efecto-
- Tiene una estructura muy inmadura -como un retraso mental,
- estructura prepsicótica-

OTROS ESTIMULANTES

Existen algunas presentaciones no comercializadas en España, pero que conviene mencionar por si se comercializan en el futuro o se han prescrito a inmigrantes. Equasym XL contiene un 30% de MTF-LI y un 70% de MTF-LP, dura 8 h y tiene mayores concentraciones en plasma que el MTF-LP 22/78 en las primeras 4-5 h. Es dosisequivalente con MTF-LP 50/50.

Ritalin LA ® usa el mecanismo SODAS, basado en esferas. Tiene un 50% de MTF-LI y un 50% de MTF-LP. Ritalin SR ® desaparecerá probablemente del mercado a consecuencia de la aparición de Ritalin LA, que parece ser más eficaz [1], lo cual muestra que la forma de liberación influye en la eficacia.

Adderall XR ® (sucesor de Adderall IR ®) no se comercializa en Europa. Es una mezcla de cuatro sales: aspartato de anfetamina, sulfato de anfetamina, sacarato de dexamfetamina y sulfato de dextroanfetamina. Dura 8-12 h y el pico de efecto es a las 7 h.

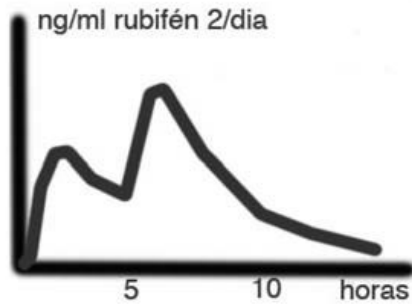
ACTUACION DEL/LA PEDIATRA

- Supervisar la evolución de los niños que se encuentran en tratamiento
- Es posible también prescribir el Metilfenidato desde Atención Primaria en casos leves, en nuestro país existen regiones donde es una práctica habitual.
- No hace falta realizar análisis de sangre pre o posprescripción, aunque esta recomendación aparece recogida en las fichas técnicas de varios fármacos. El motivo es que, aunque existen posibilidades de discrasias sanguíneas, el riesgo es muy bajo y por otro lado los análisis no parece que puedan prevenirla.
- Colaborar conjuntamente con al USMI en la evaluación de Tart pre y post tratamiento
- Idem en valoración de peso – altura y percentiles
- Poder cambiar de unos productos a otros conociendo las equivalencias en caso de mala tolerancia o condicionantes económicos
- Conocer las contraindicaciones o peligros para evaluarlos y tomar la medida a seguir más correcta, con posterior coordinación con la USMI si precisara

V A. METILFENIDATO DE LIBERACION INMEDIATA (RUBIFEN[®] / MEDICEBRAN[®])

El hidrocloreto de metilfenidato de liberación inmediata es un estimulante suave del sistema nervioso central (SNC) con más efectos en las actividades mentales que motoras

FARMACOCINETICA: Presenta una absorción oral con una concentración plasmática máxima a la hora después de la administración, y una vida media de tan sólo 2 h. La acción efectiva es desde la media hora, pico a las dos horas, y hasta las 4 h en nuestra experiencia y de 5 h según la ficha técnica. Se dan lógicamente dos dosis, al desayuno y a la comida, y su curva de acción con esta posología sería como muestra esta curva:



DOSIS MEDIA 0,6 mg/kg/día (2-3 v). Edad >6a

DOSIS INICIAL 0,15-0,3 mg/Kg. Incremento semanal

EDAD. De 6 a 18 años con TDAH

DOSIS MAXIMA 60 mg/d

VENTAJAS DE LA PRESCRIPCION INICIAL DE METILFENIDATO LI:

Muchos clínicos propugnan iniciar primero el tratamiento con MTF-LI para luego mantenerlo, combinarlo o cambiarlo a MTF-LP. En todo caso es completamente factible dar MTF-LP desde el principio en dosis bajas y escalar las dosis progresivamente.

Iniciar con un medicamento de corta acción presenta varias ventajas:

- Un efecto secundario va a durar como máximo una media de 5 h y no las 8-12 h de los fármacos de larga acción comercializados en España
- Permite calcular más fácilmente la dosis total a partir de las necesidades a lo largo del día y, en caso de cambiar o añadir un medicamento de larga acción, permitirá saber en qué momento del día habría que suplementar con MTF-LI. Esto parece más racional que subir la dosis de MTF-LP a lo largo de todo el día para lograr efectos en momentos puntuales de la jornada.
- Sabiendo la dosis de MTF-L, se puede calcular más fácilmente la dosis del fármaco de larga acción que se desea instaurar. Si hemos dado primero MTF-LI, el cambio a MTF-LP es más rápido porque tras el cálculo de dosis se puede pasar directamente sin escalar o escalando dosis con mayor prontitud.
- Permite hacerse una idea de la variabilidad individual de forma más fiable y rápida que con un MTF-LP.
- El fármaco de corta acción no sólo es un tratamiento inicial, sino que en muchos casos puede ser el preferido porque para algunos tiene más eficacia

y su flexibilidad puede resolver casi todas las situaciones (si se consigue manejar y cumplimentar bien).

INCONVENIENTES

- Facilita el incumplimiento terapéutico
- Efecto on-off dos o tres veces al día
- Favorece la estigmatización, al tenerlo que dar en el colegio si no comen en casa

V.B. METILFENIDATO DE LIBERACIÓN INMEDIATA 50% Y LIBERACIÓN PROLONGADA 50%: *MEDIKINET^R*

INTRODUCCION

Es un producto comercializado desde 2007, su nombre comercial es Medikinet[®]. Es una formulación compuesta de microesferas (*micropellets*) de metilfenidato.

PRESENTACIONES 5, 10, 20, 30, y 40 mg

DOSIFICACION. 1 vez al desayuno, o uno al desayuno y otro en la comida. De 10 a 60 mg/d. Si se inicia directamente, se recomienda tomar primero 5 o 10 mg y subir 10 mg cada semana.

EDAD desde los 6 años

FARMACODINAMIA. Un 50% de dichas microesferas están recubiertas de una sustancia antiácida que sólo se disuelve en el pH del intestino, lo cual es responsable del mecanismo de liberación prolongada.LP. Otro 50% de microesferas no están recubiertas y ello genera una absorción inmediata. Debido a este sistema, Medikinet también se conoce como '*sistema de liberación prolongada con pellets de doble acción*'. En la bibliografía aparece también como MTF-MR.

Se ha de tomar tras la comida para evitar una variabilidad en la absorción (que el estómago esté muy vacío y pasen demasiadas al intestino y no dé tiempo a absorber). De hecho, en la ficha técnica se recomienda que se haga en semisólidos como yogur o compota, y no en líquidos. Esta práctica no modifica los parámetros farmacocinéticos (ABC, C_{máx}) de MTF-LP 50/50. Existe variabilidad interindividual con repercusión en los niveles sanguíneos.

VENTAJAS

- El MTF-LP 50/50, permiten abrir la cápsula en casos rebeldes a tragar la pastilla.

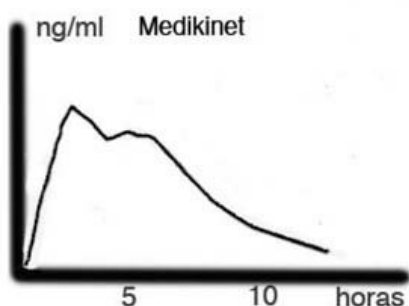
- Al tener la bajada a mediodía, que es la comida más copiosa, puede repercutir menos la pérdida de apetito.
- Menos insomnio conciliación que con el MTD-LP (Concerta).

DESVENTAJAS

- Necesita dos tomas, respecto al MTF-LP
- Alto precio respecto MTF-LI

DURACION DE ACCION.

La acción efectiva es de 7 h en nuestra experiencia y, según la ficha técnica, de unas 8 h. Sus efectos son por tanto comparables a dos dosis de MTF-LI. La toma del desayuno requiere una toma tras la comida o en merienda de MTF-LI, o añadir tras la comida un MTF-LP 50/50 a fin de ampliar la duración de los efectos hasta la cena.



Inicio 30-60 minutos
 Primer pico: 1-2 horas
 Segundo pico 4-5 horas

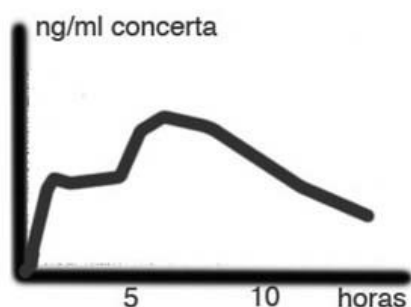
V.C. METILFENIDATO CLORHIDRATO DE LIBERACIÓN OSMÓTICA RETARDADA (OROS) (CONCERTA[®]).

INTRODUCCION. El MTF-LP 22/78 se presenta en comprimidos indeformables, por lo que no es adecuado en casos de estrechamiento

gastrointestinal grave o disfagia, ni por su mecanismo osmótico puede abrirse la cápsula y verter su contenido. En el año 2004 se comercializó en España como Concerta®, y está cercana la salida de genéricos, con lo que bajará un 50% el precio.

PRESENTACIONES Comprimidos recubiertos de liberación osmótica prolongada 18, 27, 36 ó 54 mg

FARMACOCINETICA. Es un presentación de metilfenidato de liberación **inmediata el 22% y liberación prolongada el.78%** (MTF-LP 22/78):



El 22% de MTF en forma de cubierta, al disolverse, genera una liberación inmediata de la sustancia. El restante 78% de MTF se libera lentamente por medio de un sistema de liberación controlada vía bomba osmótica (OROS®). Por ello se conoce también como MTF OROS. El pico inicial máximo tras toma oral es a 1-2 h; posteriormente aparece otro pico a las 6-7 h y se mantiene la liberación durante 10 h. La acción efectiva es de 10 h en la experiencia y, según la ficha técnica, de 12 h.

La variabilidad individual en la duración del efecto es la norma en las formulaciones de LP; por ello se requiere estar atento al resultado en cada paciente para ajustar dosis o combinar con MTF-LI (OP). Se puede tomar con o sin comida.

MODO DE UTILIZACION. No es conveniente masticar, moler o dividir los comprimidos. Deben tragarse completos, con la ayuda de líquidos, tales como agua, leche o jugos. Debe almacenarse en un lugar seguro a temperatura ambiente, a no más de 25°C. Mantener el envase herméticamente cerrado. Proteger del calor y de la humedad.

MODO DE DOSIFICACION. Si bien se recomienda iniciar con 18 mg y subir 18 mg semanalmente, en casos graves se pueden realizar escaladas

de dosis más rápidas. Aunque la dosis máxima en la ficha técnica es de 54 mg, grupos como el EUNETHYDS consideran aceptables dosis de hasta 2 mg/kg/día o 108 mg/día, todo ello ajustado individualmente.

Existen casos en jóvenes menores de 18 años y en adultos se pueden sobrepasar los 72 mg. Según nuestra experiencia, es arriesgado por fenómenos de mareo, desmayo, crisis epilépticas y subidas de tart, por lo que debe primar la prudencia.

VENTAJAS

- Una sola dosis al día, comodidad y buena cumplimentación
- Menor estigmatización
- Dado la lentitud de absorción, hay menos dosis de abuso-dependencia

DESVENTAJAS

- Alto precio
- Hay que tragarla, y cuanto menor es la edad es más frecuente que no puedan

vi. Estabilizadores del ánimo

Los *estabilizadores del estado de ánimo* han mostrado su eficacia en el tratamiento del trastorno bipolar (también llamado trastorno maníaco-depresivo) en adultos, y su uso, aunque es controvertido, se está validando en niños y sobre todo en adolescentes. Hemos separado los fármacos antiepilépticos del carbonato de litio y, que a su vez son utilizados para atenuar la excesiva impulsividad en conductas agresivas.

Carbamazepina

- **INDICACIONES** Es un anticonvulsivo que se ha utilizado en distintos trastornos neurológicos y psiquiátricos. Se utilizan con relativa frecuencia para controlar conductas de agresividad e impulsividad, sobre todo en el grupo adolescentes. La carencia de estudios controlados, las múltiples interacciones farmacológicas, y sus potenciales efectos secundarios, hacen de la carbamazepina un fármaco de segunda, o tercera elección, entre los estabilizadores del ánimo en el tratamiento de niños y adolescentes. Aunque la utilidad clínica de los niveles terapéuticos de plasma en niños con trastornos del humor no está confirmada

La carbamacepina ha probado su efectividad en el tratamiento de manías resistentes al litio, y en conductas impulsivas en adultos, y ha sido utilizado con éxito en niños con trastorno bipolar, en agresividad hay controversia y con TDA-H.

- **DOSIS**

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.

- **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Los efectos secundarios potenciales incluyen sedación, erupciones cutáneas, leucopenia y más raramente, anemia y trombocitopenia.

Oxcarbamazepina

- **INDICACIONES:** Las mismas que la carbamacepina
- **CONTROLES:** La oxcarbamazepina (Trileptal[®]) ofrece un perfil mucho más limpio de efectos secundarios y no es necesario realizar analíticas de control ni niveles terapéuticos. Debe informarse a los pacientes que hayan desarrollado reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina que un 25-30 % de ellos puede experimentar reacciones de hipersensibilidad con oxcarbacepina (p.ej. reacciones cutáneas graves).
- **DOSIS:** 15-40 mg/kg/día, repartida en dos tomas.
- **EDAD.** Su utilización está autorizada por la Agencia Española del Medicamento en niños de 6 años de edad o mayores.
- **EFFECTOS SECUNDARIOS.** Somnolencia, mareo, cefalea, náuseas y vómitos, visión borrosa y fatiga, estado confusional, depresión, apatía, agitación, labilidad afectiva, hiponatremia, ataxia, temblor, nistagmo, alteración de la atención, amnesia, alteraciones visuales, vértigo, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, exantema, alopecia, acné.
- **CONTRAINDICACIONES** No es conveniente el tratamiento con oxcarbacepina en caso de embarazo o lactancia, hipersensibilidad conocida a este fármaco o a alguno de los excipientes que contenga la forma comercial que le sea administrada (ver prospecto). Precaución en insuficiencia hepática grave, función renal alterada, insuficiencia cardíaca o arritmias.

Ácido valproico

- **INDICACIONES.**

- El valproato sódico (Depakine®) es un fármaco con indicación aprobada como antiepiléptico en adultos y niños y en el tratamiento de la manía asociada a trastornos bipolares en adultos. Además de estabilizador emocional, mejora también agresividad, e impulsividad sobre todo en adolescentes.
- Aunque no se recoge su indicación en la ficha técnica, también se usa para la profilaxis de la migraña, como estabilizante del estado de ánimo y en los trastornos del control de los impulsos y tics infantiles. Estudios recientes ofrecen información útil sobre el uso del valproato en poblaciones pediátricas diagnosticados de trastorno disocial, comórbido con TDA-H.
- En conclusión, el uso del valproato es útil en el tratamiento de niños y adolescentes con trastornos bipolares, comportamiento explosivo y labilidad emocional. Se necesitan más estudios para confirmar estos resultados previos.

- **MECANISMO DE ACCIÓN**

Aumenta la transmisión de GABA a través del incremento en la síntesis y la liberación. Comparte con el litio una capacidad para inhibir la proteína kinasa C. La inhibición de la proteína kinasa C es presuntamente la causa de los efectos antimaniacos de ambos psicotropos.

- **DOSIS** 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). La dosis sería de 20-40 mg/kg/día repartida en dos dosis

- **EFECTOS SECUNDARIOS**

Frecuentes: náuseas y sedación.

Infrecuentes: 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.

Raros: hiperandrogenismo, hiperinsulinemia, irritabilidad, confusión, dolor de cabeza, hipersalivación, diarrea, daños hepáticos, eritema multiforme, lupus, diplopía, alteraciones de la médula ósea, pancreatitis, S. de. Steven-Johnson, S. de Lyell, enuresis.

- **CONTRAINDICACIONES.**

Debe administrarse con precaución en lactantes y en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Lupus. Es preciso monitorizar la función hepática y coagulación antes del tratamiento y especialmente durante los primeros seis meses. Evitar asociación con carbamacepina por aumento de toxicidad de ésta.

- **CONTROLES.**

El tratamiento se interrumpirá ante la aparición de ictericia, hiperamonemia o dolor abdominal agudo con amilasemia elevada. No cambie o interrumpa el tratamiento sin autorización del facultativo. Puede afectar o incapacitar la conducción de vehículos o máquinas pesadas. Precaución en embarazo y lactancia, deportes de riesgo o violentos, no dejar al alcance de los niños.

Topiramato

- **INDICACIONES:** el topiramato es un fármaco con indicación aprobada como antiepiléptico de inicio en adultos y niños mayores de 11 años, complementario de otros antiepilépticos en mayores de 2 años, y como tratamiento profiláctico de la migraña en adultos en los que no está indicado el tratamiento estándar.
- Aunque no se recoge su indicación en la ficha técnica, también se usa como estabilizador del estado de ánimo y en los trastornos del control de los impulsos. recomendado sobre todo para los adolescentes sobre todo en los caso donde es necesaria la reducción apetito por sobrepeso. Se ha utilizado en adultos en la combinación con estabilizadores de ánimo y con antipsicóticos atípicos
- **MECANISMO DE ACCION.** Es un glutamato liberador antagonista y un inhibidor de la recaptación de GABA.

- **PRECAUCIONES:** Es importante administrar la dosis mínima que sea efectiva y vigilar la presencia de efectos secundarios. Se puede asociar con alteraciones cognoscitivas, un hecho que limita su utilización para niños y adolescentes.

- **EFFECTOS SECUNDARIOS:**

Frecuentes: Náuseas, dolor abdominal, molestias gástricas, diarrea, aumento de la salivación o sequedad de boca, pérdida de peso.

Poco frecuentes: agitación, alteraciones de la memoria y de la concentración, cambios rápidos en las emociones, alucinaciones, ansiedad, depresión, apatía, reducción de los glóbulos blancos en sangre, cálculos renales, visión doble o anormal, trastornos del gusto.

Raros: ideas de suicidio

Muy raros: glaucoma de ángulo cerrado y miopía aguda (habitualmente en el primer mes de tratamiento), episodios tromboembólicos, disminución del sudor –sobre todo en niños–, y algunas reacciones cutáneas graves.

- **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes. Lactancia. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática, considerar si otros factores pueden aumentar el riesgo de cálculos renales (predisposición a los cálculos, ejercicio intenso o altas temperaturas). Como disminuye el bicarbonato de la sangre puede ser conveniente controles analíticos periódicos.

- **CONTROLES**

Es muy importante tomar bastantes líquidos para reducir el riesgo de cálculos renales. Puede reducir la efectividad de los fármacos anticonceptivos. Evitar la retirada brusca.

CARBONATO DE LITIO

- **INDICACIONES.**

- Aunque los estudios controlados en la población pediátrica son escasos, y no es de primera elección, es efectivo en el tratamiento de niños y adolescentes con *enfermedades bipolares* (Davanzo y McCracken, 2000).
 - En pacientes *muy agresivos no autistas* (adolescentes y jóvenes 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).

- **DOSIS**

- 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.
- 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).

- **FARMACOCINETICA**

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

- **CONTROLES**

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

Padres y niños tienen que estar bien informados de tener un adecuado nivel de líquidos, ya que la deshidratación puede aumentar el nivel de litio y aparecer efectos tóxicos.

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.

Después de 4 a 6 días se deben controlar los niveles de litio, y ajustar la dosis adecuada. 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.

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.

RESUMEN:

- *Previo tto: ECG, Fn renal, Fn tiroidea, hemograma*
- *Control cada 6 meses*
- *Control litemia semanal (1m), quincenal (2m) y bimensual (6m). Al año, si estabilidad clínica cuatrimestral.*
- *Control del crecimiento (monitorizar calcio, fósforo y fosfatasa alcalina)*

CONTRAINDICACIONES

- Niños que padecen problemas renales.
- Enfermedad tiroidea: El tratamiento con litio está contraindicado si hay enfermedad renal (insuficiencia renal aguda) alteraciones en la conducción cardiaca (enfermedad del nódulo sinusal), epilepsia, embarazo (por el riesgo de malformaciones) o miastenia; debiéndose hacer una valoración especial de su posible uso en la diabetes tipo I (juvenil).

- **EFFECTOS SECUNDARIOS Y TOXICIDAD**

Inicio: molestias GI, polidipsia, poliuria y debilidad muscular (3-4 v/día, nocturna, tras comida)

Vómitos, diarreas (escalada lenta), temblor fino eess, malestar, fatiga, enlentecimiento

Riesgos renales: poliuria +polidipsia proteinuria y disminución de filtrado glomerular

Hipotiroidismo y bocio eutiroideo

ECG: inversión o aplanamiento ondas T (reversible)

Acné y erupciones maculo-papulares, agrava psoriasis

Aumento peso, edema, acelerar inicio de diabetes

Leucocitosis (sin repercusión clínica)

Por frecuencia:

Más comunes: náuseas, convulsiones, poliuria, polidipsia, y enuresis. Relativamente frecuentes: diarrea, acné, dolor abdominal, pérdida de cabello y ganancia de peso.

Signos de intoxicación por litio:

Leve (1,5-2 mEq/l): dolor abdominal, vómitos, diarrea, xerostomia, ataxia, letargia, mareos, nistagmo, disartria. Moderada (2-2,5

mEq/l): anorexia, vómitos persistentes, temblor severo, visión

borrosa, hiperreflexia, arritmias, síncope, delirium....Grave (> 2,5

mEq/l): convulsiones generalizadas, oliguria, coma y muerte.

Tratamiento: DIURESIS OSMOTICA, DIALISIS PERITONEAL,

HEMODIALISIS (>4 mEq/l)

- **INTERACCIONES**

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 cafeína producen la excreción del litio, provocando una disminución del nivel en suero.

LAMOTRIGINA

- **INDICACIONES**

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 72% adolescentes con depresión bipolar

- **EFFECTOS SECUNDARIOS** 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.

GABAPENTINA

- **INDICACIONES** La gabapentina es de interés porque los estudios preliminares en adultos muestran su eficacia como un agente antimaníaco.
- **FARMACOCINETICA.** La gabapentina se excreta a través de los riñones y no plantean serias interacciones con otros fármacos.
- **EFFECTOS SECUNDARIOS.** 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
- **CONTRAINDICACIONES.** Su administración en niños y adolescentes no se recomienda hasta que la eficacia y los efectos secundarios no estén totalmente establecidos mediante estudios controlados.

ACTUACIÓN DE L@S PEDIATRAS

- Estos fármacos son raramente usados por los pediatras, pues su uso em ficha técnica es reducido, y la mayoría de casos el uso es compasivo (por ejemplo topiramato para la impulsividad, para la hiperfagia). En consecuencia es más conveniente su utilización por psiquiatras
- En casos graves bipolares que utilicen litio, o antiepilépticos, conocer sus características y egectos secundarios, raros pero importantes si se producen. En el caso de litio ayudar en la información a la familia (evitar deshidratación, algunos antiHTA, que no sazonen las comidas, sobredosis). Colaborar en control función real, tiroides, vigilar que se realice litemias correctas.

Si hay casos de agresividad o desinhibición graves, no descartar trast.
Bipolar y remitir preferente

vii. Ansiolíticos e hipnoticos

1. Benzodiazepinas

INTRODUCCION

La familia de las **benzodiazepinas**, desde que en 1963 se comercializó el diazepam, son comúnmente utilizadas en el uso de trastornos ansiosos y del sueño. Clásicamente a estos psicofármacos se les llamaba tranquilizantes menores, a diferencia de los tranquilizantes mayores o neurolepticos. Los más utilizados en niños y adolescentes son el clorazepato, diazepam, lorazepam y clonazepam.

INDICACIONES.

- Se utilizan en los **trastornos de ansiedad**. También poseen un efecto hipnótico, al producir somnolencia, facilitando el inicio y el mantenimiento del sueño. 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.

Son útiles cuando *la ansiedad* (ansiedad generalizada, estrés postraumático) 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. Y en estos de los subgrupos asociados a la ansiedad. Además de la ansiedad generalizada, también se utiliza en crisis de ansiedad

- En **TOC** (pensamientos preocupantes e intrusivos y/o compulsiones: comportamientos repetitivos y rituales tales como lavarse manos, contar o comprobar)

- También en el caso de **somatizaciones** (vómitos, epigastralgias, cefaleas...).
- Y en el de **fobia escolar** (negarse a ir a la escuela, ansiedad de separación) y **fobia social**.
- Para los **Trastornos del sueño** sólo está justificado en casos muy específicos (insomnio, terrores nocturnos, sonambulismo). Conviene previamente revisar la higiene del sueño y los patrones familiares. Debe basarse más en un tratamiento conductual. En caso de persistencia hay que averiguar cuál es la patología de fondo que causa el insomnio (ansiedad, depresión,..) para hacer el tratamiento específico.
- *Otros*: alteraciones del carácter (irritabilidad, agresividad, etc.), anorexia, tartamudez, tics, enuresis y encopresis

EDAD MINIMA

Depende del principio activo.

A) No se recomienda el empleo de las siguientes BZD en menores de 18 años:

ketazolam, halazepam, alprazolam, clotiazepam

B) Sí está autorizado el empleo de estas BZD (Agencia española del medicamento). El tratamiento consta de la ingesta oral por parte del paciente de la dosis pautada por el médico responsable durante un tiempo inferior a 12 semanas en caso de trastornos ansiosos e inferior a 4 semanas en caso de trastornos del sueño.

- Clorazepato dipotásico en niños mayores de 30 meses
- Diazepam en niños mayores de 6 meses
- Clobazam en niños a partir de los 3 años
- Bromazepam en el prospecto y ficha técnica dice: no está indicado en niños, pero si el médico lo considera esencial, deberá ajustar la dosis al bajo peso corporal de estos pacientes. Estudios en 200 niños y adolescentes de 4 a 21 años con ansiedad han dado buenos resultados
- Lorazepam sólo se debe utilizar si se considera estrictamente necesario, y siempre a partir de los 6 años
- Clonazepam: 1 mes de edad

BENZODIACEPINAS CONCRETAS

- El **clorazepato** (Tranxilum[®] pediátrico, sobres de 2.5 mg) o Tranxilum . Es el de lección, junto al diazepam. A partir de 30 meses. Dosis 2.5 mg (son sobres) hasta 10 mg/día –inicio 0.25 mg/kg/día-.
- El **diacepam** de 2 mg, de 2,5 mg o en gotas (1 gota : 1 mg). 10-40 mg/día máximo. Fácil y exacta posología en gotas. Desde los 6 meses. EL MAS PRESCITO EN EDAD INFANTIL. Se da para terrores nocturnos (también supositorio para crisis convulsivas Stesolid[®])
- El **clobazam** indicado en el uso de trastornos ansiosos y del sueño derivados, así como para el tratamiento coadyuvante de la epilepsia, especialmente las formas parciales, con o sin generalización secundaria, que no son controladas completamente por el tratamiento convencional. Desde los 6 años.
- El **clonazepam** (Rivotril[®] gotas) está además indicado en el uso de trastornos de tipo epiléptico. También se usa para el tratamiento de la ansiedad. Es el que menos sedación produce.
- El **lorazepam** está autorizada por la Agencia Española del Medicamento en niños mayores de *seis años de edad*. Excepcional, si lo queremos sedar
- **No** se recomienda el empleo de las siguientes BZD en menores de 18 años: ketazolam, halazepam, alprazolam –sólo en adolescentes con crisis de pánico resistentes-, clotiazepam

CONTRAINDICACIONES

No es conveniente el tratamiento en caso de embarazo o lactancia, miastenia gravis, hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes que contenga la forma comercial que le sea administrada, insuficiencia respiratoria descompensada severa, síndrome de apnea del sueño, insuficiencia hepática severa, glaucoma de ángulo estrecho, ataxia y porfiria. Precaución en: antecedentes de abuso de sustancias, trastornos cognitivos, disminución del nivel de conciencia.

EFFECTOS SECUNADARIOS

A largo plazo pueden presentar problemas de tolerancia, dependencia y habituación. Los efectos adversos son:

- *Somnolencia Diurna (10%)*, excesiva somnolencia o intoxicación, especialmente en combinación con el alcohol, produciendo ataxia, mareos, vómitos, nauseas, molestias epigástricas, visión borrosa.

- Déficits cognitivos leves, amnesia anterógrada (alta potencia, vida media corta)
- Reacciones paradójicas, agresividad (daño cerebral)
- Alucinaciones e inducción de cuadros maniformes con comportamientos desinhibidos
- Erupciones máculopapulares, prurito generalizado
- SDR de discontinuación (hasta 50%): Depende de dosis, vida media, duración del tratamiento. Insomnio, ansiedad, temblor, diaforesis, tinnitus, náuseas. Casos graves: disforia, depresión, paranoia, delirium, agitación, convulsiones Desescalada (25% semanal). Otras estrategias (carbameceptina, clonacepam...etc)

Si hay elevada somnolencia disminuir dosis rápidamente

Hay un efecto que es la **reacción paradójica**, que es que en vez de relajar excita, irrita el SNC o desinhibe,. Es más frecuente en niños que en adultos, sobre todo en TDAH graves, o de la línea TEA. Debe retirarse y sustituirse por antipsicóticos, por ejemplo risperidona a bajas dosis

INTOXICACION

Se trata con Flumazenil IV (Anexate^R) es el específico. Pero si se sospecha intoxicación y disminución de nivel conciencia se pone glucosa i.v.tiamina y si procede, naloxona –adolescentes-

INTERACCIONES

Como buen sedante, no es aconsejable mezclar varias, pues aumenta el riesgo de depresión respiratoria, incluso de discrasias sanguíneas.

Según la benzodiazepina, utiliza el CYT450 3 A4, 2C19, 2D6

- Disminuyen absorción de BZD: Antiácidos
- Disminuyen eliminación: fluoxetina, flovoxamina
- Incrementan niveles plasmáticos de BZD: Cimetidina, Eritromicina, Estrógenos, Fluoxetina, Isoniacida
- Disminuyen nivel plasmático de BZD: Carbamazepina
- Potenciación de efecto por depresores del SNC: OH
- Valproato: el clonazepam inhibe su acción y puede provocar ausencias

No hay interacciones alimentarias

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de las benzodiazepinas está relacionado con la actividad GABAérgica. El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC.

FARMACODINAMIA

Absorción

- No modificación gastrointestinal (excep. Cloracepato)
- Pico plasmático máx. 1-3 h. (6-12 h. recirculación)

Distribución

- Unión a proteínas 85-100% (clonacepam 47%)
- Muy liposolubles. Volumen de distribución alto. Acumulación en tej. graso
- Cruzan BHE. Concentración LCR y tejido cerebral mayor que en plasma (diazepam 4-6 veces mayor)
- Pasan a leche materna. Atraviesan placenta (feto menos fijación a proteínas plasmáticas)

Metabolismo Oxidación, desmetilación, hidroxilación, desalquilación, glucuronconjugación

Excreción Vía urinaria: 60-85% metabolitos inactivos, 1% intacto

RECOMENDACIONES DE USO

- Son fármacos recomendados para casos adaptativos, leves, empezando muy progresivamente (1 gota al día diazepam) e ir subiendo 1 gota al día hasta comprobar el efecto que queremos lograr, sin riesgo de hipersedación.
- Vida media larga, en gotas.
- Si el trastorno de ansiedad es grave, no cede o se une a sintomatología depresiva, es en crisis de ansiedad o fobia, más que estos fármacos están indicados los ISRS
- No usar dos tipos a la vez
- Retirar paulatinamente
- Usar el mínimo tiempo imprescindible. Si se necesita mucho tiempo, hay otra patología subyacente

ACTUACION DE L@S PEDIATRAS

- Utilizar diazepam gotas o tranxilium pediátrico para estados de ansiedad leves, somatizaciones, o insomnio que no cede con higiene y melatonina
- Conocer dosis, y riesgos para ajustar dosis prudentemente

- Conocer la alta frecuencia de reacciones paradójicas
- Valorar si es necesario mucho tiempo y dosis, valoración psiquiátrica para tto ISRS o valorar trastorno subyacente

2. MELATONINA (melamil^R gotas)

INTRODUCCION

La melatonina es una hormona producida, en su inmensa mayoría, en la glándula pineal del cerebro humano durante la fase oscura del día. Su presencia en la sangre no es constante: durante la fase de oscuridad del día la cantidad de melatonina en sangre es mayor y es menor durante la fase de luz del día (ritmo circadiano).

Este ritmo se consolida a partir de los 5-6 meses de vida.

MECANISMO DE ACCIÓN

La melatonina tiene como principal función facilitar el inicio del sueño regulando el ritmo vigilia- sueño.

RECOMENDACIONES PARA SU USO

La melatonina se recomienda para facilitar el inicio del sueño en los niños con insomnio que no cede con medidas higiénicas o tienen alterado el ritmo vigilia-sueño.

UTILIZACION

El uso de la melatonina siempre debe estar acompañado del control de las condiciones ambientales del sueño y de los cambios de actitudes y hábitos de sueño y régimen de vida que se consideren oportunos.

La cantidad de melatonina habitualmente recomendada oscila de 1 a 3 mgr al día. No tiene efectos secundarios.

GRUPOS DE EDAD

a) Niños menores de 6 meses:

No se recomienda su utilización, salvo consejo médico.

b) Niños de 6 a 12 meses de edad.

- *Eficacia*: Su eficacia como facilitador del inicio del sueño está demostrada.
- *Duración de su uso*: No se recomienda su uso más allá de cuatro semanas. Su utilización debe estar indicada y supervisada por su médico pediatra o por un médico experto en sueño.
- *Seguridad*: No se han visto efectos secundarios no deseados durante los primeros 3 meses de seguimiento tras finalizar el tratamiento. No existen datos a más largo plazo.

c) Niños de 1 a 3 años:

- *Eficacia*: Su eficacia como regulador del sueño ha sido demostrada.
- *Seguridad*: Su seguridad a corto plazo (tres meses después de finalizado su uso) está demostrada. No se disponen datos de seguimiento sobre su seguridad y ausencia de efectos secundarios a más largo plazo. Su utilización debe estar indicada y supervisada por su médico pediatra o por un médico experto en sueño. Este debe indicar y controlar la duración de la recomendación.

d) Niños mayores de tres años:

- *Eficacia*: Su eficacia como regulador del sueño ha sido demostrada. Su utilización debe estar indicada y supervisada por su médico pediatra o por un médico experto en sueño. Este debe indicar y controlar la duración de la recomendación.
- *Seguridad*: No se han visto efectos secundarios no deseados durante los primeros 3 años de seguimiento tras finalizar el tratamiento. No existen datos a más largo plazo.

ACTUACION DE L@S PEDIATRAS

El uso es preferente por parte de l@s pediatras

viii. Antipsicóticos (Neurolépticos)

INTRODUCCION

Aunque los neurolépticos tienen como principal indicación el tratamiento de los trastornos psicóticos, en la infancia y la adolescencia se utilizan de forma muy frecuente para controlar conductas disruptivas, agresividad e impulsividad. Los medicamentos antipsicóticos reducen los síntomas psicóticos en los niños y adolescentes que padecen de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; reducen tics verbales y motrices en niños y adolescentes que padecen del síndrome de Tourette; y reducen síntomas maníacos en adultos, y en niños y adolescentes. Es posible que también desempeñen una función en la reducción de ciertos comportamientos anormales en niños y adolescentes con autismo y retraso mental.

Es importante no olvidar que siguen siendo fármacos además de la yatrogenia que puedan tener, afectan a nivel cognitivo al niño por lo que es esencial utilizarlos a dosis bajas y durante un tiempo limitado y monitorizar muy de cerca las consecuencias de su uso.

Existen dos clases de medicamentos antipsicóticos. Los medicamentos más antiguos (clorpromazina y otros) se les llama "antipsicóticos de primera generación" o "clásicos". Los medicamentos más recientes, como la risperidona, se les llama de "antipsicóticos de segunda generación".

MECANISMO DE ACCION.

La principal acción terapéutica de los antipsicóticos típicos es bloquear los receptores postsinápticos de D2. Por el contrario, los antipsicóticos atípicos bloquean los receptores postsinápticos de la dopamina y la serotonina. 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 neurolepticos 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 -adrenérgico.

INDICACIONES

Están indicados en diversas patologías de la infancia como las psicosis agudas y crónicas, agitación psicomotora, tics, trastornos del comportamiento, de ansiedad, de conducta en autismo y en la fase maníaca de los trastornos bipolares, psicosis infantiles (TGD-TEA y otros desórdenes del desarrollo, Esquizofrenia de inicio precoz, T Bipolar, depresión grave) , SG Tourette – tics, TDAH, T. Conducta severo (con/sin RM) y TOC muy severo.

Veamos las más importantes:

- **Trastorno bipolar.** También puede darse en niños, y también puede ser objeto de confusión con el TDAH, especialmente debido a que en los niños predominan las fases hipomaniacas. El tratamiento es complicado, y no suele utilizarse el litio en edades pediátricas. Se prefiere combinar un neuroleptico atípico (risperidona)
- **Trastornos psicóticos, esquizofrenia.** El diagnóstico debe ser establecido con claridad. Los neurolepticos de segunda generación han supuesto un gran avance en el tratamiento de estas patologías.
- **Trastornos del espectro autista.** También en estos casos, como complemento a las medidas pedagógicas y de apoyo afectivo, han sido de gran utilidad los neurolepticos de segunda generación (risperidona, especialmente, o quetiapina si la agitación es muy grave).
- **Trastornos de conducta.** No existe un tratamiento específico. Se trata de dar un apoyo y orientación familiar, terapia cognitivo conductual, y evaluar cuál es el tipo de fármaco que puede dar una respuesta positiva. Algunos antiepilépticos son de utilidad para el control de impulsos, así como algunos neurolepticos. Pero no existe una indicación clara en ningún caso.
- **Tics.** En principio, deben abordarse desde el tratamiento cognitivo conductual. En caso de un trastorno de Gilles de la Tourette, se ha utilizado el haloperidol y, recientemente, **la risperidona.**

- **TEA y Retraso Mental.** Tanto los estimulantes como la risperidona son superiores al placebo para mejorar síntomas de hiperactividad e impulsividad en pacientes con autismo o retraso mental. Así el uso de risperidona puede indicarse en tratamiento sintomático a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente en los trastornos de la conducta en niños de 5 años de edad en adelante y adolescentes con un funcionamiento intelectual por debajo de la media o retraso mental diagnosticados de acuerdo al criterio DSM-IVR, en los que la gravedad de la agresión u otros comportamientos perturbadores requieran tratamiento farmacológico.

EFFECTOS SECUNDARIOS GENERALES

1 De los antipsicóticos clásicos

- Los síntomas extrapiramidales (ej.: reacciones distónicas, rigidez y acatisia) son más comunes con los neurolepticos 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 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
- 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. De este modo, niños y adolescentes tratados con antipsicóticos deberían llevar un control por si se dan situaciones anormales.
- 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 creatininfofoquinasa (CPK).

Otros **menos frecuentes**:

- anti muscarínicos, antiadrenérgicos

- endocrinológicos endocrinológicos: ↑prolactina
- hepáticos: ictericia por colestasis
- dermatológicos: : fotosensibilidad
- oftalmológicos gicos: retinopatía pigmentaria
- metabólicos: ↑colesterol ↓respuesta a insulina

2 De los antipsicóticos atípicos

Los efectos **extrapiramidales** son muy raros, pero se pueden dar distonías agudas a partir de 0.5 de risperidona (dar akineton IM y luego añadir oral)

El aumento de **prolactina** es raro pero serio, además de un TAC craneal para descartar patología hipofisaria, hay que reirar el fármaco, y hacer analíticas semanales para comprobar que bajan los niveles. En caso de ser imprescindible un antipsicótico, el que menos lo produce es el aripiprazol.

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 de una media de 3.6kg.

Respecto a las **discrasias sanguíneas**, la leucopenia, neutropenia y agranulocitosis han sido reportadas por casi todos los antipsicóticos, incluido la paliperidona.

Veamos cada fármaco en particular dentro de cada grupo:

NEUROLÉPTICOS CLASICOS

Los antipsicóticos de primera generación (como clorpromacina) tienen un riesgo significativo de provocar movimientos anormales, tanto a corto como a largo plazo.

Los antipsicóticos típicos o clásicos más importantes utilizados en niños y adolescentes son la clorpromacina, el haloperidol y el pimozide.

HALOPERIDOL

INDICACIONES

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 asociados con autismo desde su introducción a inicios de los años 60.

INDICACIONES.

Esquizofrenia, psicosis, delirio, manía, agitación psicomotora, tics y S. de Gilles de la Tourette.

EDAD está indicado incluso en niños menores de 5 años

DOSIS RECOMENDADA HALOPERIDOL GOTAS 10 GOTAS : 1 MG

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. En cambio, son necesarias dosis de 10mg por día en el tratamiento de episodios psicóticos agudos

CLORPROMACINA

INDICACIONES

La clorpromacina, una fenotiacina, fue el primer antipsicótico usado en niños con graves desórdenes de conducta. Con la introducción de nuevos agentes, el uso de la clorpromacina se ha reducido, aunque todavía es rutinariamente usada para el manejo de la agitación y la agresividad aguda.

INDICACIONES Psicosis, manía y agitación

EDAD Desde los 6 meses

DOSIS RECOMENDADA 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),

CONTROLES Y PRECAUCIONES 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.

Pimozide (ORAP^R)

La pimocida es una difenilbutilpiperidina que no está relacionado con las fentoniacinas o el haloperidol. Es excepcional su uso actual.

MECANISMO DE ACCION. Es potente en el bloqueo de la dopamina en los receptores postsinápticos D2

INDICACIONES. está indicada en niños > de 3 años con trastornos de ansiedad y se usa para tratar tics en el Síndrome de Tourette

DOSIS. 1-9mg/día, sin superar los 0,3mg por Kg. por día

II. NEUROLÉPTICOS ATÍPICOS

INTRODUCCION

Por ser fármacos nuevos, hay controversia con las edades. Ningún está autorizado en menos de 5 años. Entre 5 y 15 la risperidona para conducta perturbadora. De 15 a 18, la clozapina, risperidona y aripiprazol para esquizofrenia. En USA también están autorizados quetiapina y olanzapina.

Los neurolépticos atípicos a diferencia de los convencionales:

- I. Tienen un perfil de efectos secundarios mucho más limpio y a dosis bajas
- II. Se utilizan desde edades bien tempranas.
- III. Mas específicos
- IV. Menos efectos secundarios: menos efectos cardiovasculares, menos hipotensores, menos sedantes, menos aumento de peso, menos efectos extrapiramidales –también menos discinesias tardías- y menos aumento de prolactina. Menos depresógenos (en jóvenes con posible dx. De esquizofrenia se podría ya decir que causan menos síntomas negativos).

Como DESVENTAJAS, la asociación que estos medicamentos tienen riesgos metabólicos serios, incluyendo el aumento excesivo de peso, la aparición de diabetes mellitus y la secreción anormal de una hormona llamada prolactina. El aumento de peso, es particularmente pronunciado con olanzapina (Zyprexa^R) y clozapina (Leponex^R). Quetiapina (Seroquel^R)

puede provocar cataratas en los adultos; los niños y los adolescentes que estén bajo tratamiento con este medicamento deben hacerse exámenes oftalmológicos periódicos. Todos los antipsicóticos pueden ser sedantes, a veces hasta el punto de interferir con el funcionamiento óptimo.

La AACAP, en 2007, señala que la olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol se pueden indicar como tratamiento de la manía aguda. Los pocos estudios doble ciego controlados con placebo que se han realizado, y otros ensayos abiertos, sugieren que los antipsicóticos más efectivos en niños y adolescentes con trastornos del humor son clozapina, risperidona y olanzapina (Toren et al., 1998; Masi, et al., 2006).

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Hiperglucemia: 10-33% clozapina-olanzapina-quetiapina , DM II (de novo),

resistencia insulina dosis-dependiente.

Hipotiroidismo: ↓t4 libre con quetiapina es leve

SIHAD: > con clozapina; hiponatremia-convulsiones

Hipercolesterolemia: >olanzapina-quetiapina

Aumento de peso: por bloqueo 5HT_{2C} Y H₁: clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona

Vasculares: hipotensión ortostática, bloq-alfa1 (clozapina), quetiapina ziprasidona, risperidona, olanzapina

Arritmias cardíacas: prolongación qt: ziprasidona,risperidona

Ef. Anticolinérgicos: clozapina, olanzapina

movilización de GOT-GPT: clozapina

olanzapina (sin alarma)

CONTRAINDICACIONES

- T. comiciales: clozapina,clorpromacina
- Cuidado con 76ntiácidos7676, 76ntiácidos7676 76ntiácidos76, glaucoma y discinesias

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- ↓concentración plasmática ↓absorción: 76ntiácidos, xantinas , li++
- ↑metabolización: fenobarbital carbamazepina↑concentración plasmática(-) metabolización (cyp 3^a4) : zumo de pomelo, ATD TC, IRSS, ketokonazol, propranolol, litio, alprazolam,...

RISPERIDONA

INTRODUCCION

La risperidona es un antipsicótico atípico derivado del bencisoxazol y es el tratamiento con mucho más usado del grupo de los antipsicóticos atípicos

EFFECTOS SECUNDARIOS Y PRECAUCIONES

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. No obstante, 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. Hasta la fecha, la mayoría de estudios con risperidona en poblaciones pediátricas se han limitado a estudios abiertos de muestras pequeñas.

Por síntomas podemos agrupar:

Riesgos más frecuentes: cefalea, mareo, hipotensión, depresión, astenia, aumento de peso y extrapiramidalismos. La intensidad de estos efectos adversos dependerá de la dosis empleada.

Poco frecuentes: molestias gastrointestinales, taquicardia, presión arterial elevada, inquietud psicomotora, insomnio, somnolencia, reducción de la concentración, visión borrosa, hiperprolactinemia, rinitis, disfunciones genitourinarias, erupciones exantemáticas, prurito, hipotermia, polidipsia o anomalías electrocardiográficas.

Riesgos raros: Discrasias sanguíneas, hipersalivación, incremento de los valores de transaminasas, Síndrome Neuroléptico Maligno.

INDICACIONES

Tratamiento de las psicosis agudas y crónicas, así como en el tratamiento de episodios maníacos asociados a trastornos bipolares.

Existe la indicación como tratamiento sintomático, en especial de la agresividad, la irritabilidad y conducta desafiante de niños y adolescentes, como parte de una estrategia terapéutica global (medidas psicológicas, educativas y sociales destinadas al paciente, la familia y al entorno).

En tics y Sdr Gilles-Tourette

Finalmente, su uso está aprobado en el tratamiento de los problemas del comportamiento (agresividad, hiperactividad y comportamiento estereotipado entre otros) asociados al autismo.

EDADES

Se carece de experiencia en niños menores de 5 años (ficha técnica), aunque existen casos reportados y estudios de uso compasivo desde los tres años-

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al producto o sus excipientes (aspartamo, fenilalanina, lactosa)

Precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares, diabetes, epilepsia, insuficiencia renal y/o hepáticas graves. No se recomienda en el embarazo ni lactancia.

DOSIS RECOMENDADA Se comienza a 0.5 mg por la noche, aumentando despacio

PALIPERIDONA

INTRODUCCION. Es el principal metabolito de la risperidona, por lo que las indicaciones son las mismas, es mejor tolerado.

INDICACIONES Ultimos trabajos lo empiezan a avalar, y su uso va sustituyendo a las risperidona, sobre todod en eadolescentesd, así, se valoró la eficacia de paliperidona de 1.5 a 12 mg/d en trastorno bipolar y esquizofrenia Titusville, N.J., April 11, 2011

En 2012, un estudio abierto de Fernández-Mayoralas en Madrid con 18 adolescentes de unos 13 años de media, 3 md de paliperidona fue más eficaz para conducta disruptiva y mejor tolerado que 1.5-2 mg/d de risperidona.

EFFECTOS SECUNDARIOS Si se producen son somnolencia (13%), acatisia (9%), cefalea (9%), e insomnio (9%).

QUETIAPINA

INTRODUCCION. Cada vez se está utilizando más su uso compasivo en niños y adolescentes con agresividad y conducta perturbadora refractaria y grave, por su buena tolerancia.

MECANISMO DE ACCION

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.

EFICACIA. Los resultados preliminares sugieren que la quetiapina puede ser útil para el tratamiento de síntomas psicóticos en adolescentes (McConville y cols., 2000).

DOSIS. Las dosis utilizadas en niños y adolescentes varían entre 12.5 y 300 mg por día.

ARIPIPRAZOL

INTRODUCCION.

Aripiprazol es un antipsicótico que posee un mecanismo de acción novedoso al ser un agonista parcial de los receptores D2 dopaminérgicos. Este hecho ha motivado su inclusión en el grupo de los denominados antipsicóticos de tercera generación, también llamados agonistas parciales de dopamina, estabilizadores de dopamina o "moduladores del sistema dopamina-serotonina".

INDICACIONES

Los ensayos clínicos controlados han demostrado la eficacia de aripiprazol en niños y adolescentes con esquizofrenia, trastorno bipolar y trastornos del comportamiento asociado con autismo. Los estudios abiertos demuestran eficacia en los trastornos por tic y trastornos del comportamiento, mientras que los estudios naturalísticos y retrospectivos demostraron un descenso en la gravedad de la sintomatología.

En consecuencia, está utilizándose si hay ganancia de peso, galactorrea con otros atípicos, para trastorno bipolar (manía en adolescentes)

EFFECTOS SECUNDARIOS

Tiene un excelente perfil de tolerancia y seguridad: escaso aumento de peso, pocos efectos metabólicos, buen perfil sobre funciones cognitivas y no incrementa los niveles de prolactina ni alarga el intervalo QTc. Para conseguir este perfil de tolerancia es importante familiarizarse con su dosificación y en la estrategia de cambio de un antipsicótico a aripiprazol para prevenir la acatisia y el síndrome de activación.

OLANZAPINA

DOSIS.

Se comienza a 2.5 mg por la noche, aumentando despacio 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.

INDICACIONES.

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.

EFFECTOS SECUNDARIOS. El alto riesgo de aumento de peso requiere un mayor estudio en niños y adolescentes.

CLOZAPINA

INTRODUCCIÓN.

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 tratamiento con esquizofrenia, pero el entusiasmo inicial menguó después de demostrarse agranulocitosis en una serie de estudios europeos.

INDICACIONES.

En estudios abiertos fue efectiva en el 56% de los pacientes. Este dato es muy significativo considerando que fue realizado en un grupo de pacientes terapéutico resistentes.

DOSIS. Entre los 125 y los 525 mg/día.

ACTUACION DE L@S PEDIATRAS

- Utilizar haloperidol/clorpromacina y risperidona en tics simples o conductas disruptivas leve-moderadas
- Conocer los efectos secundarios de los antipsicóticos clásicos y de los antipsicóticos atípicos. Por ej aumento peso, hipotensión, distonías agudas (se da akineton IM, y luego 1-2mg/d de akineton oral o se revisa el tratamiento)
- Uso en agitación en adolescente en urgencias IM

ix. DESMOPRESINA

INDICACIONES

– **Enuresis nocturna primaria**, siempre que persista de forma regular más allá de los 5-6 años de edad y cause problemas serios de autoestima e interacción social. Se han utilizado con éxito los antidepresivos tricíclicos. Actualmente, se prefiere tratamiento higiénico y conductual, y en casos graves la la desmopresina debido a las precauciones a las que obliga.

DOSIFICACION

- SPRAY SOLUCION INTRANASAL , 10 mcg/dosis
- Cada dosis (0,1 mL), contiene desmopresina acetato trihidrato 10 mcg. Para niños de 6 años adelante, una dosis inicial de 10 mcg en cada orificio nasal al acostarse.
- La dosis de mantención puede variar entre 10 y 40 mcg diario según la respuesta del paciente
- Mecanismo antidiurético.
- Instrucciones:
 1. Retirar el capuchón protector, girando el mismo.
 2. Presionar la bomba 5 veces antes de usarlo por primera vez, con el fin de obtener una dosis de spray homogénea.
 3. Colocar en una de las fosas nasales y presionar. Cada vez que se presiona la bomba (1 puff), se expelen 10 mcg de acetato de desmopresina trihidrato. Si se requiere una dosis de 20 mcg (2 puff), repetir la misma operación en la otra fosa nasal. Para dosis mayores, vaporizar 10 mcg (1 puff) suplementario, alternando en cada fosa nasal, esperando por lo menos 5 minutos entre dos vaporizaciones sucesivas en la misma fosa nasal.
 4. Volver a colocar el capuchón protector después de utilizado.
 5. Si el spray no se utilizó durante más de 24 horas, volver a presionar la bomba 2 ó 3 veces antes de utilizarlo (procedimiento que se debe hacer alejado de otras personas, con el objeto de evitar en ellos la aspiración del contenido), para obtener un spray homogéneo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Usar sólo por indicación y supervisión médica.

Sólo para uso intranasal.

La correcta administración nasal es fundamental para una acción hormonal efectiva.

CONTRAINDICACIONES

Este medicamento no debe ser usado en pacientes que presenten algunas de las siguientes afecciones, excepto si su médico lo indica:

- Alergia a la desmopresina.
- Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.
- Enfermedad de von Willebrand.
- Enfermedad vascular periférica, coronaria.
- Nefritis crónica.

INTERACCIONES

Especialmente: carbamazepina, clorpropamida, clofibrato, demeclociclina, litio y norepinefrina (noradrenalina).

CONTRAINDICACIONES MEDICAS

Enfermedad arterial coronaria, dolor de cabeza o predisposición a este, hipertensión arterial, fibrosis quística, deshidratación, trombosis o predisposición a esta, rinitis alérgica, congestión nasal, obstrucción nasal, afección respiratoria, pérdida o disminución de la conciencia, después de una cirugía, cirugía al cráneo.

EFFECTOS ADVERSOS

Aumento de la presión arterial, hiponatremia o intoxicación acuosa (que se pueden manifestar en: coma, confusión, dolor de cabeza continuo, disminución de la orina, somnolencia, rápida ganancia de peso y convulsiones), taquicardia, hipotensión (disminución de la presión arterial), alergia al medicamento (puede manifestarse como: escalofríos, fiebre, dificultad para respirar, sensación de opresión en el pecho, jadeo, picazón o ronchas en la piel, urticaria).

Pueden ocurrir otros efectos no deseados que usualmente no requieren atención médica y que desaparecen con el uso (adaptación del organismo al medicamento). No obstante, si continúan o se intensifican debe comunicarlo a su médico, entre estos: calambres abdominales, ruborización o enrojecimiento de la piel, dolor en la parte externa de la vagina, náuseas, sangre de nariz, congestión nasal, estornudos, dolor de garganta.

x. OTROS FARMACOS

•ANTIISTAMINICOS

(ANTI H1, anticolinérgico)

–Difenhidramina, hidroxicina, ciproheptadina

• **NALTREXONA**

MECANISMO ACCION: Antagonista opiáceo

INDICACIONES. Conducta autolesiva, hiperfagia en retraso mental, TGD (última elección)

EFFECTOS SECUNDARIOS. Insomnio, vómitos, mialgias

CONTROLES. Control función hepática.