

SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS EN PSIQUIATRÍA INFANTIL

Juan Ruiz-Canela Cáceres. Pediatra Atención Primaria. Centro de Salud Virgen de África. Sevilla
Rosario Alonso Cuesta Psiquiatra Infantil de la Unidad de Salud Mental Infantil. Complejo Hospitalario Virgen del Rocío . Sevilla

Maria Jose Amores Conradi. Psicóloga Infantil de la Unidad de Salud Mental Infantil. Complejo Hospitalario Virgen del Rocío . Sevilla

En nuestras consultas asistimos con mucha frecuencia a niños con diversos problemas de salud mental, es una patología prevalente pero el objetivo de esta charla está relacionada con los medicamentos y hay dos principales que debatiremos:

1. Uso de nuevos antipsicóticos como ejemplo característico la Risperidona y otros
2. Uso de metilfenidato y atomoxetina en Trastorno por déficit de atención e Hiperactividad (TDAH)

Uso de nuevos antipsicóticos como ejemplo característico la Risperidona y otros

Para los pediatras que trabajamos en el ámbito de la atención primaria la indicación de los antipsicóticos, generalmente es una prescripción inducida desde unidades especializadas. Sin embargo apreciamos que están creciendo de manera espectacular. A propósito de un caso clínico vivido en la consulta aconsejamos sobre la necesidad de estar vigilante sobre los efectos adversos de dichos fármacos

Caso Clínico

Niño visto a los 12 años de edad

Es controlado desde una Unidad de Psiquiatría especializada de referencia con trastorno de agresividad en la escuela y deficit de atencion en tratamiento psicopedagógico por problemas en la lecto-escritura. Tiene buenas notas en matemáticas

Otros antecedentes: con dos años le extirparon un pólipo rectal

En tratamiento con Risperidona 0,5 ml cada 24 horas y metilfenidato 20mg en dos dosis

El motivo de consulta es cuadro de astenia inespecífica, se lo han subido recientemente la Risperidona peso 37 kilos, talla 141 IMC 18,61 y no otros hallazgos significativos analítica practicada

Glucosa 167 mg/dl ; GGT 72 u/l ; Colesterol 293; colesterol HDL 59 mg/dl; colesterol LDL 187 mg/dl, resto normal .

Al ver la analítica se llama a la madre por telefono y se le realiza glucemia capilar que es normal

Se le reduce la dosis a la mitad 0,25 de risperidona y se normaliza todos los parámetros con el acuerdo de su Psiquiatra

Revisión de la Magnitud en un cupo de Pediatría

A propósito de este caso clínico revisamos en un cupo de pediatría los niños en tratamiento con los nuevos Antipsicóticos. Desde la Aplicación Diraya buscamos los niños medicados con:Risperidona , Aripiprazol y Quetiapina , obteniendo 4 casos más y sometidos a visado. Sin embargo nos encontramos que muchos de ellos, en la consulta a demanda, prescritos desde el Hospital que representan otros 4 casos. Supone una prevalencia de 0,6% de los niños atendidos.Las indicaciones habituales son:

- Esquizofrenia y psicosis causada por esquizofrenia
- Trastorno bipolar
- Trastornos del desarrollo, como autismo, síndrome de Asperger y otros trastornos del espectro autista
- Síndrome de Tourette
- Trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD, por su sigla en inglés)
- Trastornos de comportamiento perturbador, incluidos el trastorno de oposición desafiante y el trastorno de la conducta

Los nuevos antipsicóticos que han venido a sustituir a los clásicos que tenían muchos efectos extrapiramidales, no están exentos de efectos adversos y muchos de ellos han sido retirados posteriormente por problemas de seguridad, En nuestra ponencia vamos a intentar sistematizar cuáles son los principales eventos adversos y aconsejamos mantener una actitud proactiva en su seguimiento. En la mayor parte de los casos su utilización en niños esta fuera de ficha técnica , es una indicación off label.

¿Qué son los Neurolépticos?

Los neurolépticos clásicos, se distinguen dos grupos, unos como el haloperidol, caracterizados por ser más potentes, producen con más frecuencia **Síndrome Extrapiramidal (SEP)** y menos efectos anticolinérgicos y aquellos como la clorpromazina o la tioridazina más sedantes, caracterizados por ser menos potentes, producir menos SEP y más efectos secundarios anticolinérgicos.

Los nuevos antipsicóticos se caracterizan por tener menor tendencia a causar SEP que los neurolépticos clásicos, siendo esta su principal ventaja clínica, que es mayor para algunos de los fármacos que para otros .¹

¹ Ortiz Lobo A, De la Mata Ruiz I. Nuevos antipsicóticos. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Vol. 25–N.º 1-2001

¹ <http://www.mssi.gob.es/en/biblioPublic/publicaciones/docs/20001-01.pdf>



Figura 1 Clasificación de los antipsicóticos estudiados en esta revisión según sean de primera o de segunda generación.

Sin embargo todos estos nuevos medicamentos también pueden presentar efectos secundarios y, de hecho, algunos han sido retirados por efectos adversos. Se ha suspendido la comercialización del remoxiprida por la aparición de varios casos de aplasia medular y el sertindol tuvo que ser retirado por cardiotoxicidad reflejada en el ECG por alargamientos del QTc. El abanico de efectos secundarios de los nuevos antipsicóticos se solapa con muchos de los que producen los neurolépticos clásicos como : la sedación, disforia, disfunción sexual, ganancia de peso, efectos endocrinos adversos, cardiovasculares, autonómicos y anticolinérgicos además de los SEP . Sin embargo la incidencia y la intensidad de los mismos varía de un fármaco a otro por lo que es imprescindible evaluarlos individualmente (Tabla III). Hay que tener en cuenta dos problemas añadidos: muchos de los ensayos sólo dan cuenta de los efectos secundarios cuando estos tienen una frecuencia mayor del 10%, lo que podría obviar la notificación de efectos secundarios poco comunes, pero importantes (hay que recordar que la clozapina llegó a retirarse por la aparición de agranulocitosis en un 1% de los pacientes), y segundo, que todavía la experiencia clínica es muy limitada, de algunos de ellos.

Risperidona



Neuroléptico atípico de eficacia similar a la de otros antipsicóticos de alta potencia. Es un antagonista monoaminérgico que posee una alta afinidad por los receptores 5-HT₂ serotoninérgicos y D₂ dopaminérgicos. Sus efectos secundarios extrapiramidales son menos intensos que los de los antipsicóticos clásicos.

USO CLÍNICO:

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-IV, en los que la gravedad de la agresión u otros comportamientos perturbadores requieran tratamiento farmacológico. El tratamiento farmacológico debe formar parte de un programa terapéutico más exhaustivo, con medidas educativas y psicosociales. Se recomienda la prescripción de risperidona por un especialista en neurología infantil y en psiquiatría para niños y adolescentes o médicos familiarizados con el tratamiento de los Trastornos de Conducta en niños y adolescentes (**A**).

Tratamiento de los trastornos de conductas **en niños > 5 años** con alteraciones del espectro autista (**E: off-label**)

² Medicamentos antipsicóticos para niños y adolescentes: Revisión de la investigación para padres y personas que ayudan al cuidado

²<http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/search-for-guides-reviews-and-reports/?pageaction=displayProduct&productID=1365#6953>

DOSIS Y PAUTA DE ADMINISTRACIÓN:

Niños con peso \geq 50 Kg: dosis inicial de 0,5 mg una vez al día. Incrementos de 0,5 mg una vez al día con una frecuencia no superior a un día sí y otro no, si es necesario. Dosis óptima: 1 mg una vez al día (rango de dosis: 0,5 – 1,5 mg/día).

Niños con peso $<$ 50 Kg: dosis inicial de 0,25 mg una vez al día. Ajuste individual con incrementos de 0,25 mg una vez al día con una frecuencia no superior a un día sí y otro no, si es necesario. Dosis óptima: 0,5 mg una vez al día (rango de dosis: 0,25 – 0,75 mg/día).

Niños autistas con problemas de conducta (de \geq 5 años):

Niños \leq 20 Kg: 0,25 mg durante 3-7 días, luego 0,50 mg/día (en una o dos dosis al día) durante 7 días más. Valorar entonces. Dosis máxima 1,5 mg/día.

- Niños $>$ 20 Kg: 0,5 mg durante 3-7 días, luego 1 mg/día (en una o dos dosis al día) durante 7 días más. Valorar entonces. Dosis máxima: 2,5 mg/día.
- Niños $>$ 45 Kg: 0,5 mg durante 3-7 días, luego 1 mg/día (en una o dos dosis al día) durante 7 días más. Valorar entonces. Dosis máxima: 3,5 mg/día.

La efectividad clínica de la risperidona , medicamento más usado , consiste en reducir la agresividad y problemas de conducta en el corto plazo en los niños y jóvenes (5 a 18 años) con trastornos de comportamiento disruptivo. Esta evidencia proviene de un pequeño número de estudios realizados en centros clínicos en la que había cierto riesgo de sesgo de sobreestimación del verdadero efecto de la intervención .Los niños y adolescentes, se reclutaron de hospitalización y las poblaciones de pacientes ambulatorios por lo que los resultados son potencialmente generalizables.

El tamaño del efecto informado en estos estudios es probable que sea clínicamente significativo. Sin embargo, las limitaciones de las pruebas y el número limitado de estudios de alta calidad realizado requiere precaución en la interpretación de los resultados. Pero sabemos que es ampliamente utilizado, con esa indicación.

**TABLA III
EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANTIPSICÓTICOS**

		Clásicos Inicisivos	Clásicos Sedante	Clozapina	Risperidona	Olanzapina	Quetiapina ^a	Ziprasidona ^a	Amisulprida	Zotepina ^a
SNC	<i>Parkinsonismo</i>	+++	+	0	0 a ++	0	0	0 a +	0 a ++	0 a ++ ?
	<i>Acatisia</i>	+++	+	0	0 a ++	0	0	0 a +	0 a ++	0
	<i>Discinesia tardía</i>	+++	+++	0	?	?	?	?	?	?
	<i>Convulsiones</i>	0	+	+++	0	0	0	0	0 a +	+
	<i>Sedación</i>	+	+++	+++	+	+	+	+	0 a +	+
Cardio- vasculares	<i>Hipotensión ortostática</i>	+	+++	0 a +++	+	+	+ a ++	+	0	+
	<i>Cambios ECG. Alargamiento QTc</i>	0 ^b	+	0	0 a +	0	0 a +	+	0	+
Otros	<i>Síndrome neuroléptico maligno</i>	+	+	+	+	?	?	?	?	?
	<i>Incremento transaminasas</i>	0	+	0 a +	0 a +	0 a +	0 a +	?	0	0 a +
	<i>Anticolinérgicos</i>	+	+++	+++	0	+	+ ^a ++	0	+	+
	<i>Agrandocitosis</i>	0	0	+++	0	0	?	0	0	0
	<i>Incremento de prolactina</i>	+++	+	0	0 a ++	0	0	0	0 a ++	0
	<i>Incremento de peso</i>	+	+	+++	+	+++	+	0	+	+
	<i>Náuseas y vómitos</i>	0	0	0	0	0	0	+++	0	?
<i>Cambios función tiroidea</i>	0	0	0	0	0	0 a +	0	+	?	

0= ninguno o sin diferencia significativa respecto al placebo; += suave; ++= moderado; +++= marcado; ?= datos disponibles insuficientes
a= Experiencia limitada, hay que interpretar los resultados con cautela
b= Excepto pimozida

Eventos adversos

Los participantes de los ensayos clínicos de risperidona en promedio ganan más de 2,3 kg durante el período de tratamiento de seis a 10 semanas. No está claro si el efecto se atenuará con el tiempo. Hay una escasez de datos sobre efectos secundarios metabólicos en estos ensayos.³

Los efectos metabólicos de los fármacos antipsicóticos deben ser considerados en la planificación de la estrategia de tratamiento para el paciente individual y deben ser controlados en niños y adolescentes. Se recomienda realizar: medición inicial de peso y altura, el seguimiento durante el desarrollo, los cambios en la glucosa plasmática, lípidos y prolactina y el seguimiento debe ser individualizado en función del tipo de tratamiento. Se recomiendan estrategias para evitar la ganancia de peso inducida por medicamentos, que deberían incluir cambios de estilo de vida (dieta, ejercicio).

Se planteará en la sesión un protocolo de seguimiento racional de acuerdo con la USMI de Virgen del Rocío sobre el seguimiento de estos niños.⁴

³ Loy JH, Merry SN, Hetrick SE, Stasiak K. Atypical antipsychotics for disruptive behaviour disorders in children and youths. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 9. Art. No.: CD008559. DOI: 10.1002/14651858.CD008559.pub2.

³ Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

3

⁴ Almandil NB, Wong IC. Review on the current use of antipsychotic drugs in children and adolescents. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2011 Oct;96(5):192-6.

4

2. Uso de metilfenidato y atomoxetina en Trastorno por déficit de atención e Hiperactividad (TDAH)

Para el TDAH, disponemos de una Guía de Práctica Clínica (GPC) de nuestro país, aborda de manera clara su seguimiento. Nos parece adecuado con alguna matización la monitorización de eventos adversos que propone la GPC.

Los efectos adversos más frecuentes del metilfenidato son: pérdida de apetito y de peso, insomnio, ansiedad, inquietud, nerviosismo, cefaleas, estereotipias motoras, tics, incremento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, siendo mucho más raras las psicosis y la manía inducidas por el fármaco

Contraindicaciones del metilfenidato:

- Sensibilidad a los psicoestimulantes.
- Glaucoma.
- Enfermedad cardiovascular.
- Hipertiroidismo.
- Hipertensión.
- Anorexia nerviosa.

Efectos adversos de la atomoxetina

Los principales efectos adversos de la atomoxetina son: somnolencia, dolor abdominal, náuseas o vómitos, pérdida de apetito y de peso, mareos, cansancio y un ligero aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Los efectos secundarios suelen ser transitorios y raramente conlleva la suspensión del tratamiento. Con muy escasa frecuencia, se ha descrito hepatotoxicidad, que se manifiesta con incremento de las enzimas hepáticas y aumento de la bilirrubina e ictericia.

Se ha informado de comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio) en pacientes tratados con atomoxetina. En los ECA, doble ciego, las actitudes suicidas se dieron con una frecuencia del 0,44% en los pacientes tratados con atomoxetina (6 de los 1.357 pacientes tratados, 1 caso de intento de suicidio y 5 de ideas de suicidio). No hubo casos en el grupo placebo (n=851). En caso de aparición de este efecto secundario, se desaconseja su uso. El rango de edad de los niños que experimentaron estos comportamientos fue de 7 a 12 años. Cabe destacar que el número de pacientes adolescentes incluidos en los ECA fue bajo

Contraindicaciones de la atomoxetina (ficha técnica)

- Glaucoma.
- No se puede administrar conjuntamente con IMAO.
- Hipersensibilidad con atomoxetina.

Las preguntas contenidas en la GPC resuelven la mayor parte de las dudas

7.3.6. ¿Cuáles son los efectos secundarios (corto plazo) más frecuentes? ¿Cómo abordarlos?

La respuesta se fundamenta en la guía SIGN (2005)¹.

Metilfenidato

Resumen de la evidencia científica

La mayoría de los efectos adversos del tratamiento con estimulantes son dosis-dependientes y sujetos a diferencias individuales (SIGN, 2005) ¹ . Habitualmente disminuyen entre las semanas 1-2 de haberse iniciado el tratamiento y desaparecen si éste se interrumpe o se reduce la dosis (SIGN, 2005) ¹ .	ECA 1+
Se recomienda un seguimiento periódico de los efectos adversos entre el médico y la familia para abordar problemas que puedan aparecer con la introducción de los estimulantes (SIGN, 2005) ¹ .	Opinión de expertos 4
Una vez alcanzada la dosis efectiva, son necesarias las visitas regulares para la evaluación de los efectos adversos, y un seguimiento de la evolución de la talla, peso, auscultación cardíaca y presión arterial (SIGN, 2005) ¹ .	Opinión de expertos 4

En la **Tabla 10** se muestran los principales efectos adversos del metilfenidato y cómo abordarlos (SIGN, 2005)¹.

Tabla 10. Efectos adversos del metilfenidato*

Efectos adversos del metilfenidato	Cómo abordarlos
Anorexia, náuseas, pérdida de apetito	Monitorización, administrar medicación con las comidas, prescribir suplementos dietéticos
Efectos sobre el crecimiento	Si significativo (raro a largo plazo) o si causa malestar parental, intentar «vacaciones terapéuticas»
Insomnio	Monitorización, reducción u omisión de la última dosis
Vértigo o cefalea	Monitorización (presión arterial), aumentar la ingesta de líquidos
Movimientos involuntarios, tics	Reducción, si persiste suspensión de la medicación, considerar alternativa
Pérdida de espontaneidad, disforia, agitación	Reducción o suspensión (suspender si se sospecha de psicosis –raro–).
Irritabilidad	Monitorización, reducir la dosis, evaluar si comorbilidad (TND, trastorno afectivo)
Efecto rebote	Aumentar la dosis de la tarde

* Adaptado de SIGN (2005)¹

Tabla 11. Efectos adversos de la atomoxetina

Efectos adversos de la atomoxetina	Cómo abordarlos
Anorexia, náuseas	Monitorización, administrar medicación con las comidas, prescribir suplementos dietéticos
Dolor abdominal	Escalado lento o disminución de la dosis
Efectos sobre el crecimiento	Si significativo (raro a largo plazo) o si causa malestar parental, intentar «vacaciones terapéuticas»
Somnolencia	Toma nocturna o dividir la dosis en dos tomas
Vértigo o cefalea	Monitorización (presión arterial), aumentar la ingesta de líquidos. Escalado lento de la dosis
Ideación y/o comportamientos suicidas	Suspender la medicación y observación
Hepatotoxicidad	Suspensión de la medicación y no volver a reintroducirla

7.3.12. ¿Cuáles son los parámetros físicos (peso, talla, presión arterial, etc.) a controlar antes del inicio y durante el tratamiento farmacológico?

La respuesta se fundamenta en la guía AACAP (2007)⁷² y la guía NICE (2009)⁷³.

Resumen de la evidencia científica

<p>La guía de AACAP⁷² indica que para las intervenciones farmacológicas el seguimiento debe realizarse varias veces al año.</p> <p>Los procedimientos aplicados en cada visita pueden variar según las necesidades clínicas, pero a lo largo del tratamiento, el clínico debe revisar la función académica y conductual del niño.</p> <p>En cuanto a los parámetros físicos, se determina periódicamente la talla, el peso, la presión arterial y frecuencia cardíaca.</p> <p>Paralelamente, se valora la posible aparición de trastornos comórbidos y problemas de salud.</p>	<p>Opinión de expertos 4</p>
<p>Existe consistencia entre guías anteriores en que en los pacientes con TDAH debe efectuarse un seguimiento regular para introducir ajustes en la medicación que aseguren que el tratamiento continúa siendo efectivo, que la dosis es óptima y que los efectos secundarios carecen de trascendencia clínica (NICE, 2009)⁷³.</p>	<p>Opinión de expertos 4</p>

5

⁵ Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Fundació Sant Joan de Déu, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/18.

5