



Riesgos y beneficios de la medicación antipsicótica moderna en niños y adolescentes: lo que ya sabemos y lo que necesitamos saber

Dr. Celso Arango, M.D., Ph.D.

*Hospital General Universitario Gregorio Marañón,
Departamento de Psiquiatría, Madrid, España*

Antecedentes

Muchos de los trastornos psiquiátricos que se observan en los adultos tienen su debut en la infancia o adolescencia. De hecho, algunos estudios demuestran que al menos un 20% de niños y adolescentes cumplirán con un criterio diagnóstico de patología mental antes de alcanzar la edad adulta. La presencia de una enfermedad mental grave es tan seria en niños como en adultos; no en vano, el debut en la infancia de varios trastornos psiquiátricos pronostica una evolución más maligna de la enfermedad. Las manifestaciones tempranas de las patologías mentales pueden tener una repercusión importante sobre el rendimiento escolar y logros académicos del niño así como sobre su capacidad para desarrollar habilidades sociales apropiadas a cada edad. Por tanto, la correcta identificación y tratamiento de los signos y síntomas de las patologías mentales durante la infancia y la adolescencia resultan vitales para minimizar los problemas psiquiátricos continuados o adicionales que pudieran aparecer poniendo en peligro a estos niños durante su edad adulta.

Los antiguos antipsicóticos vienen utilizándose desde hace muchos años para el manejo de trastornos como los trastornos graves de conducta, el Síndrome de Tourette, el trastorno bipolar y la esquizofrenia en niños y adolescentes. Los avances en el tratamiento, especialmente con la introducción de medicamentos antipsicóticos de nueva generación, han creado enormes expectativas en la búsqueda de tratamientos a largo plazo, clínicamente eficaces, para este grupo de población joven. La administración de antipsicóticos de nueva generación es ya práctica habitual en el tratamiento de niños y adolescentes que sufren trastornos psicóticos (*Armenteros & David, 2006*) y muchas otras patologías psiquiátricas (*Findling et al., 2005; Olfson et al., 2006*). De hecho, en los últimos años, el uso de antipsicóticos de nueva generación ha registrado un aumento espectacular entre la población pediátrica (un 160% en EE.UU. entre 1990 y 2000) (*Patel et al., 2005*).

Son escasos los estudios bien controlados llevados a cabo para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de los fármacos antipsicóticos en niños y adolescentes (*Arango et al. 2004; Kumra et al. 2007*). En nuestro contexto, los antipsicóticos que se recetan con mayor frecuencia para tratar a esta población son la risperidona, la quetiapina y la olanzapina (*Castro-Fornieles et al., en prensa*). Recientemente, el nuevo reglamento de la Comisión Europea sobre medicamentos para uso pediátrico se fijó como objetivo mejorar la información disponible a profesionales y familiares, obligando a las compañías farmacéuticas a llevar a cabo ensayos clínicos con esta población a fin de reducir el uso no aprobado de estos fármacos, es decir el uso fuera de las indicaciones autorizadas.



Los ensayos clínicos con fármacos antipsicóticos, en general se han centrado en evaluar la eficacia clínica y la tolerabilidad. Sin embargo, las intervenciones farmacológicas en niños y adolescentes que sufren trastornos mentales debe cumplir una serie más amplia de requisitos de efectividad clínica si se quiere garantizar el mejor resultado posible en cuanto a bienestar del individuo, rendimiento educativo y/u ocupacional y funcionamiento social, así como carga de la enfermedad. Además, los ensayos han de tener en cuenta cuestiones como seguridad a largo plazo y la posible interacción de los fármacos con un cerebro en formación. Los cambios a nivel de desarrollo que se producen durante la infancia y la adolescencia pueden repercutir tanto sobre la respuesta al tratamiento como sobre la tolerabilidad al fármaco en modos que no se han objetivado en adultos. También es posible que el tratamiento tenga efectos adversos sobre el desarrollo cognitivo, exacerbando problemas funcionales al tiempo que se limita la efectividad clínica del medicamento. Por otra parte, la intervención temprana con un antipsicótico efectivo y con buena tolerabilidad puede aportar beneficios que modifiquen el curso actual de la patología en algunos trastornos mentales pediátricos (*Arango et al., 2004*).

Eficacia

Los fármacos antipsicóticos han demostrado su eficacia en el tratamiento de trastornos psicóticos en niños y adolescentes (esquizofrenia, trastornos bipolares) así como en el manejo de trastornos del comportamiento, el Síndrome de Tourette y los tics (*Jensen et al., 2007; Kumra et al., 2008; Findling et al., 2008*). El primer estudio comparaba tres antipsicóticos de segunda generación (SGA) administrados a 110 pacientes con psicosis de debut temprana (mediana de edad 15,5 años) y no encontró diferencias significativas en cuanto a reducción de síntomas, en ninguna de las escalas de sintomatología utilizadas, en pacientes tratados durante seis meses con risperidona, quetiapina u olanzapina (*Castro-Fornieles et al., en prensa*).

Seguridad metabólica y hormonal

La obesidad infantil esta en alza en todo el mundo y se asocia al aumento de otros factores de riesgo cardiovascular en la infancia, como son la dislipemia, la hipertensión y una peor tolerancia a la glucosa (*Weiss et al., 2004*). Además, existe una preocupación creciente acerca de los efectos secundarios de carácter metabólico que podrían producir los antipsicóticos de segunda generación entre la población pediátrica, como por ejemplo aumento de peso, hiperglucemia y dislipemia (*Correll, 2008*).

En el primer estudio que comparó directamente el aumento de peso con otros factores de riesgo metabólicos y hormonales, tras el tratamiento de niños y adolescentes (mediana de edad 15,2 años) con tres antipsicóticos de nueva generación distintos, se demostró que, trascurridos seis meses, los índices de masa corporal y niveles totales de colesterol aumentaron significativamente y 33 pacientes (50%) que no habían tomado antipsicóticos con anterioridad registraron un aumento de peso considerable (*Fraguas et al., en prensa*). El número total de pacientes con riesgo de presentar resultados adversos para la salud aumentó de 11 (16,7%) a 25 (37,9%). Los cambios registrados en los parámetros metabólicos diferían para cada uno de los fármacos antipsicóticos analizados.

En el estudio naturalístico llevado a cabo por nuestro grupo con pacientes que presentaban psicosis de debut temprana, también se observó que el aumento de peso era mayor con olanzapina que con risperidona o quetiapina (*Castro-Fornieles et al., en prensa*). El aumento de peso en niños plantea el problema de que, si se les trata durante períodos prolongados de tiempo, estos pacientes presentarán en el futuro un mayor riesgo de sufrir resistencia insulínica, diabetes, hipertensión y enfermedad cardiovascular. Si no queda otra



alternativas que utilizar fármacos que producen aumento de peso, deberían aplicarse terapias farmacológicas o de comportamiento compensatorias (Laita et al. 2007; Correll, 2007). Otra cuestión preocupante que plantea el tratamiento de poblaciones pediátricas con antipsicóticos es la hiperprolactinemia que causan muchos de estos fármacos y sus consecuencias a largo plazo (osteoporosis, infertilidad). En un estudio transversal llevado a cabo por nuestro grupo con 66 niños, se constató la presencia de hiperprolactinemia en un 78,6% y un 48,5% de los sujetos pertenecientes a los grupos de tratamiento de corto y largo plazo respectivamente.

Movimientos involuntarios anormales

Se sabe que la incidencia de síntomas extrapiramidales (EPS), es decir las anomalías a nivel de sistema motor que se presentan como consecuencia del uso de antipsicóticos, es mayor entre pacientes jóvenes que entre sujetos adultos (Findling, 2001). Estos efectos secundarios (más frecuentes con los antiguos antipsicóticos que con los de nueva generación) desencadenan problemas a la hora de la participación del sujeto en actividades educativas y sociales de carácter habitual.

Un estudio trasversal llevado a cabo por nuestro grupo, comparó los movimientos involuntarios anormales de 60 niños y adolescentes que habían tomado medicación antipsicótica durante menos de un mes, con los de 66 sujetos cuyo tratamiento con antipsicóticos se había prolongado durante más de 12 meses (Laita et al., 2007). La mediana de edad de la muestra total era de 15,62 años. Se comprobó que nada menos que el 21,7% de los sujetos del grupo de tratamiento a corto plazo, y el 37,9% de los sujetos del grupo de tratamiento a largo plazo presentaba movimientos discinéticos leves. En un estudio más reciente se analizó una cohorte de 110 pacientes con psicosis de debut temprana, con un periodo de seguimiento de un año, demostrándose que los efectos adversos neurológicos (especialmente la hipoquinesia/aquinesia) se presentaban con mayor frecuencia en aquellos casos en los que la risperidona fue el fármaco de elección (Castro-Fornieles et al., en prensa).

Los antipsicóticos han demostrado su eficacia en el tratamiento de varios trastornos mentales pediátricos, pero el uso de estos fármacos en niños y adolescentes requiere de un análisis riguroso puesto que se trata de una población más vulnerable que sufre mayores efectos adversos que la población adulta.

Seguridad cardiovascular

Los medicamentos antipsicóticos se encuentran entre los factores de riesgo conocidos más importantes que causan una prolongación notable del intervalo QT (la prolongación de este intervalo, detectado por medio de electrocardiogramas, podría causar arritmias) (Mackin & Young, 2005). Se han evaluado las alteraciones en la duración del intervalo QT antes y transcurridos seis meses del tratamiento en adolescentes que no habían seguido tratamiento previo con antipsicóticos o cuyo tratamiento total con estos fármacos no hubiese superado los 30 días durante toda su vida y los resultados indican que no se produjeron cambios a nivel cardiovascular en la población de estudio (Castro et al., en prensa).



¿Qué sabemos?

- La intervención temprana con un antipsicótico efectivo y bien tolerado aporta mejoría sintomatológica en algunos trastornos mentales que afectan a niños y adolescentes, modificando el curso actual de la patología asociada a estos trastornos.
- Los niños y adolescentes parecen presentar un mayor riesgo que los adultos de sufrir efectos adversos tales como síntomas extrapiramidales, elevación de la prolactina, sedación, aumento de peso y efectos metabólicos cuando se les somete a un tratamiento con antipsicóticos.

Debería incluirse a pacientes y familiares en un estudio riguroso que evalúe riesgos y beneficios antes de iniciar el tratamiento con cualquier antipsicótico específico.

¿Qué necesitamos saber?

- Deberían llevarse a cabo estudios controlados para aquellos trastornos que se estén tratando con antipsicóticos sin que exista evidencia clínica sobre su eficacia o efectividad.
- Se necesitan datos sobre seguridad a corto y largo plazo referidos a problemas cardiovasculares, hormonales y metabólicos, madurez sexual, fertilidad y las alteraciones a nivel de crecimiento que producen los fármacos antipsicóticos.
- Se necesita más información sobre la interacción entre los antipsicóticos y el desarrollo cognitivo, emocional y del comportamiento en varios trastornos mentales.
- Por último, se necesitan estudios controlados que no sólo evalúen la eficacia sino que también tengan en cuenta la repercusión que pueda tener la patología y los medicamentos administrados para tratar la enfermedad sobre el bienestar individual, el funcionamiento social, y el rendimiento educativo y/u ocupacional así como su impacto sobre la carga de la enfermedad, a fin de realizar estimaciones razonables sobre la relación entre riesgos y beneficios.

Bibliografía

1. Arango C.; Parellada M.; Moreno D.M. Clinical effectiveness of new generation antipsychotics in adolescent patients. *European Neuropsychopharmacology* 2004; 14:471-479
2. Armenteros JL, Davies M. Antipsychotics in early onset schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006;15:141-148
3. Castro MJ, Fraguas D, Laita P, Moreno D, Parellada M, Pascual D, Álvarez M, Merchán J, Leiva M, Rapado M, Giráldez M, Arango C. QTc changes after 6 months of second-generation antipsychotic treatment in children and adolescents, *J Child Adolesc Psychopharmacol*, *in press*
4. Castro-Fornieles J, Parellada M, Soutullo CA, Baeza I, Gonzalez-Pinto A, Graell M, Paya B, Moreno D, de la Serna E, Arango C. Antipsychotic treatment in child and adolescent first-episode psychosis: a longitudinal naturalistic approach. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, *in press*
5. Correll J: Weight gain and metabolic effects of mood stabilizers and antipsychotics in pediatric bipolar disorder: a systematic review and pooled analysis of short-term trials. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46:687-700
6. Correll CU. Monitoring and management of antipsychotic-related metabolic and endocrine adverse events in pediatric patients. *Int Rev Psychiatry*. 2008;20:195-201



7. Findling RL. Paediatric psychopharmacology: closing the gap between science and practice. *Expert Opin. Pharmacother.* 2001;2: 523–525
8. Findling RL, Steiner H, Weller EB. Use of antipsychotics in children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 2005;66:29-40.
9. Fraguas D, Merchán-Naranjo J, Laita P, Parellada M, Moreno D, Ruiz-Sancho A, Cifuentes A, Giráldez M, Arango C. Metabolic and Hormonal Side Effects in Children and Adolescents Treated With Second-Generation Antipsychotics. *Journal Clinical Psychiatry*, *in press*
10. Jensen PS, Buitelaar J, Pandina GJ, Binder C, Haas M. Management of psychiatric disorders in children and adolescents with atypical antipsychotics: a systematic review of published clinical trials. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2007;16(2):104-20
11. Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, Findling RL, McClellan JM, Vinogradov S, Charles Schulz S. Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008;34(1):60-71
12. Laita P, Cifuentes A, Doll A, Llorente C, Cortés I, Parellada M, Moreno D, Ruiz-Sancho A, Graell M, Arango C. Antipsychotic-related abnormal involuntary movements and metabolic and endocrine side effects in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007;17:487-502
13. Olfson M, Blanco C, Liu L, et al. National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:679-685
14. Patel NC, Crismon ML, Hoagwood K, et al. Trends in the use of typical and atypical antipsychotics in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:548-556
15. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-2374

Correspondencia:

Dr. Celso Arango, M.D., Ph.D.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón,

Departamento de Psiquiatría,

c/ Ibiza 43, 28009

Madrid, Spain

Tel.: +34-915868133

E-mail: carango@hggm.es