

PRINCIPIOS DE USO DE MEDICACIÓN PSICOTRÓPICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Benedetto Vitiello*

Edición en español

Editor: Juan José García-Orozco

Traducción: Juan José García-Orozco y Carlos González Vivas

Revisor de traducción: Laura Borredá Belda



Benedetto Vitiello MD

Jefe de la Línea de Investigación de Tratamientos e Intervenciones Preventivas en Niños y Adolescentes en el Instituto Nacional de Salud Mental y Profesor (adjunto) de Psiquiatría en la Universidad Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, EEUU.

Conflicto de intereses: no se han notificado

*Las opiniones y afirmaciones contenidas en este capítulo son los puntos de vista del autor y no deben interpretarse como oficial o como reflejo de la visión del Instituto de Salud Mental de los EEUU, el Instituto Nacional de Salud, o el Departamento de Salud y Servicios Humanos

Esta publicación está dirigida a profesionales en formación o en práctica en salud mental y no para el público general. Las opiniones vertidas en este libro son responsabilidad de los autores y no representan necesariamente el pensamiento del Editor o de IACAPAP. Esta publicación busca describir los mejores tratamientos y prácticas basados en la evidencia científica disponible en el tiempo en que se escribió tal como fue evaluado por los autores, y estos pueden cambiar como resultado de una nueva investigación. Los lectores deberán aplicar este conocimiento a los pacientes en concordancia con las directrices y leyes del país de su ejercicio profesional. Algunos medicamentos puede que no estén disponibles en algunos países por lo que los lectores deberán consultar la información específica del fármaco debido a que no se mencionan todas las dosis ni los efectos no deseados. Las citas de organizaciones, publicaciones y enlaces de sitios de Internet tienen el fin de ilustrar situaciones o se mencionan como una fuente adicional de información; lo que no significa que los autores, el editor o IACAPAP avalen su contenido o recomendaciones, que deberán ser analizadas de manera crítica por el lector. Los sitios de Internet, a su vez, también pueden cambiar o dejar de existir.

©IACAPAP 2016. Esta es una publicación de acceso libre bajo la licencia [Creative Commons Attribution Non-commercial License](#). El uso, distribución y reproducción a través de cualquier medio están permitidos sin previa autorización siempre que la obra original esté debidamente citada y su uso no sea comercial.

Citación sugerida: Vitiello B. Principios de uso de medicación psicotrópica en niños y adolescentes (Edited by Juan José García-Orozco). En Rey JM (ed), *IACAPAP Libro electrónico de IACAPAP de Salud Mental en Niños y Adolescentes*. Geneva: Asociación Internacional de Psiquiatría y Profesiones Aliadas de Niños y Adolescentes, 2016

Las medicaciones para tratar las enfermedades mentales (psicotrópicas) son cada vez más usadas en psiquiatría infantil y adolescente. Desde el descubrimiento fortuito por Bradley de los efectos de las anfetaminas en la hiperactividad infantil en 1937, a los ensayos clínicos multicéntricos del año 2000, la psicofarmacología pediátrica se ha convertido, gradualmente, tanto en un área activa de investigación como, al menos en algunos países, en la práctica clínica habitual. Esto ha sido también tema de debate y controversia entre el público general y entre los expertos en salud mental, especialmente con respecto a la conveniencia y seguridad de usar medicación para tratar problemas emocionales y conductuales durante el desarrollo. Con la notable excepción de las medicaciones para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), que fueron introducidas por primera vez para uso pediátrico y luego aplicadas a los adultos, las medicaciones psicotrópicas se desarrollaron en principio para tratar la depresión, la ansiedad, la manía o la psicosis en los adultos, y más tarde se utilizaron también en los niños que sufrían estas afecciones. Se ha expresado la preocupación acerca de la validez de aplicar categorías diagnósticas de adultos a niños y la seguridad de extrapolar la información obtenida de adultos a niños.

La investigación en farmacología pediátrica ha proporcionado un mejor entendimiento de los beneficios y riesgos del uso pediátrico de varios medicamentos psicotrópicos, como los estimulantes y los antidepresivos. Para muchas otras medicaciones, sin embargo, la base de conocimientos actuales es todavía incompleta. Esta carencia es especialmente evidente en lo que respecta al uso a largo plazo. En psiquiatría, las medicaciones rara vez son curativas y, puesto que muchos trastornos tienden a persistir o recurrir, a menudo se requiere un tratamiento a largo plazo, lo que plantea dudas tanto de la persistencia del efecto terapéutico como de la seguridad de la exposición prolongada a agentes psicotrópicos en un momento de rápido desarrollo. Una cuestión relacionada es si el tratamiento en la infancia conducirá a un mejor resultado funcional y mejora del pronóstico final. Desgraciadamente, los ensayos clínicos controlados suelen estar limitados a sólo unos meses de tratamiento y documentar los efectos del tratamiento a largo plazo es metodológicamente muy difícil.

El propósito de este capítulo es revisar los elementos clave, relevantes para el uso terapéutico de los medicamentos psicotrópicos en niños y adolescentes. El objetivo es proporcionar a los médicos un marco general para abordar la farmacoterapia de los trastornos psiquiátricos durante el desarrollo. Para obtener información detallada sobre medicaciones específicas, se remite al lector a los capítulos que abordan los trastornos correspondientes.

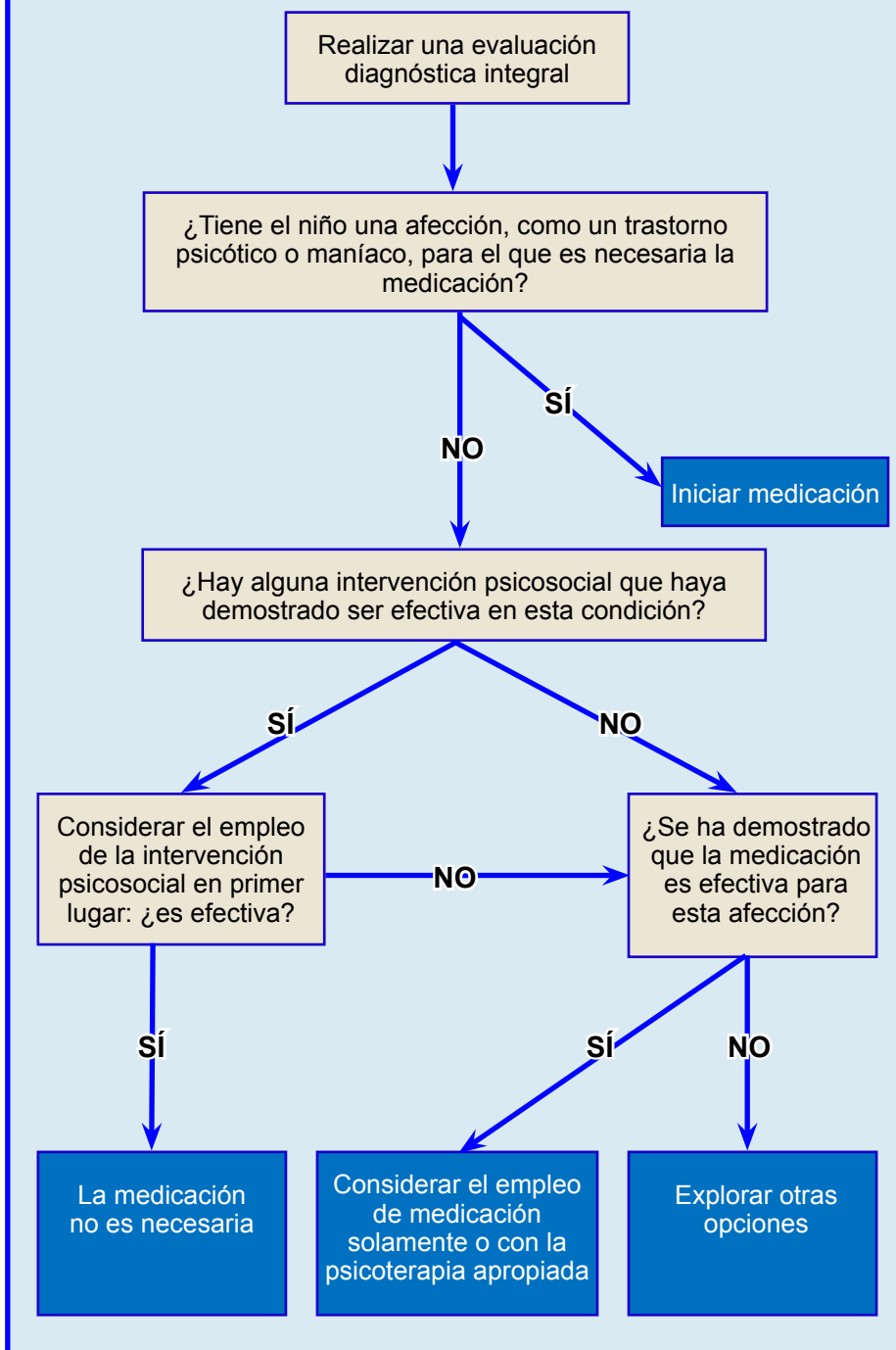
¿CUÁNDO USAR MEDICACIONES PSICOTRÓPICAS EN LOS JÓVENES?

Numerosos factores entran en juego al elegir un tratamiento. Una evaluación diagnóstica integral es el primer paso (Figura A.8.1). Los pacientes con trastornos psicóticos suelen requerir tratamiento farmacológico para controlar los síntomas y restaurar su funcionalidad. Por otro lado, pacientes con otros trastornos también pueden ser tratados con éxito con intervenciones no farmacológicas y medicación es sólo una de las opciones terapéuticas, cuyos potenciales riesgos y beneficios deben ser valorados por el médico responsable, la familia y, siempre



En 1937, Charles Bradley, un psiquiatra, administró dl-anfetamina a niños "con problemas", en la *Emma Pendleton Bradley Home* en Providence, Rhode Island, en un intento de aliviar dolores de cabeza. Sin embargo, Bradley notó un efecto inesperado sobre el comportamiento de los niños: la mejoría del rendimiento escolar, de las relaciones sociales y de las respuestas emocionales. Los estudios de Bradley fueron ampliamente ignorados en el campo de la psiquiatría infantil durante 25 años. Sin embargo, demostraron ser un importante precursor de estudios del uso de anfetaminas en condiciones como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (Strohl, 2011).

Figura A.8.1 Aproximación general a la farmacoterapia en la psiquiatría infantil



“Pero la familia y amigos criticaban la idea: ¿Cómo podíamos pensar en darle una medicación a un niño de 5 años, especialmente uno tan inteligente como nuestro hijo, que había aprendido a leer por sí mismo antes de los 4 años? Parecían asumir que él era diferente porque era muy inteligente. De cualquier forma, la lógica es que muchos niños son travessos a esa edad y no hay motivo para dar medicación a un niño de 5 años. Ellos llegaron a la conclusión de que el problema residía en que yo era psiquiatra. Claramente, estaba patologizando a un niño que solamente estaba siendo niño. ¿Qué podría uno esperar de una madre psiquiatra para lidiar con un bravucón y precoz niño de 5 años excepto medicarlo? (Gold, 2010).

que sea posible, por los propios jóvenes. Por ejemplo, la psicoterapia puede ser efectiva en el tratamiento de pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), depresión mayor y trastornos de ansiedad. No todos los niños, sin embargo, mejoran con las intervenciones puramente psicosociales y medicación puede ser necesaria para mejorar el humor, el comportamiento y la funcionalidad. Cabe señalar que la psicoterapia y las medicaciones no son modalidades de tratamientos mutuamente excluyentes: en algunas afecciones, el uso combinado resulta ser más beneficioso que la monoterapia (Vitiello, 2009a).

Una consideración importante para elegir entre las opciones terapéuticas es la fuerza de la evidencia que apoya la eficacia y seguridad del tratamiento para la afección específica y la edad del niño. Como en otras áreas de la medicina, también en la psiquiatría infantil se aplican las normas de la medicina basada en la evidencia (Gray, 1997). Por tanto, los niveles de evidencia más altos provienen de al menos una revisión sistemática de múltiples ensayos clínicos aleatorizados, controlados y bien diseñados (Tipo I), seguidos por la evidencia de al menos un ensayo clínico controlado, aleatorizado y apropiadamente diseñado (Tipo II). Gracias a la investigación clínica llevada a cabo en la última década, ya existen evidencias de la eficacia a corto plazo de numerosas medicaciones en niños (Tabla A.8.1).

Mucho menos fuerte es la evidencia de la efectividad y seguridad de los tratamientos a largo plazo. Hay, sin embargo, algunos estudios de discontinuación controlados con placebo que han demostrado que tratamientos a largo plazo pueden ser efectivos en el mantenimiento de la mejoría y la prevención de la recurrencia de síntomas. Por ejemplo, en jóvenes que sufren de depresión, continuar el tratamiento antidepresivo reduce significativamente el riesgo de recaída (Emslie et al, 2008). Del mismo modo, discontinuar la risperidona en niños con autismo y alteraciones severas del comportamiento incrementa el riesgo de recurrencia de agresiones, autolesiones y rabietas, comparadas con continuar el tratamiento (Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network, 2005a). Además, numerosos estudios de seguimiento naturalísticos proporcionan información útil sobre el resultado a largo plazo de jóvenes tratados durante varios años, a pesar de que los efectos del tratamiento son difíciles de determinar debido a la falta de un grupo control.

La evidencia de la efectividad y seguridad a largo plazo de los tratamientos farmacológicos en niños y adolescentes es en buena parte inexistente.

FARMACOCINÉTICA

La absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco pueden verse influidas por el desarrollo, así que tratar de determinar la dosis y la frecuencia de administración en niños basadas en datos obtenidos en adultos puede conducir a un tratamiento inapropiado. Aunque los niños tienen un cuerpo más pequeño que los adultos, la masa relativa de tejido hepático y renal es mayor cuando ajustamos por peso corporal. Los niños tienen también relativamente más agua, menos grasa y menos albúmina plasmática a la que los fármacos puedan unirse. En consecuencia, el volumen de distribución de un fármaco tiende a ser mayor en los niños que en los adultos. En general, los niños tienen mayor extracción del fármaco durante el primer paso hepático, menos biodisponibilidad y una metabolización y eliminación más rápida. Esto significa que la simple reducción de la dosis de los adultos considerando el peso del niño puede resultar en infradosificación. En la adolescencia, junto al marcado crecimiento del tamaño corporal, hay una redistribución de los compartimentos del cuerpo. En los varones, el porcentaje de agua total corporal se incrementa y parte de la grasa corporal disminuye, mientras que lo contrario ocurre en las mujeres.

La mayoría de fármacos, una vez absorbidos, sufren biotransformaciones (metabolismo) que cambian el compuesto original en uno más polar, formando subproductos (metabolitos) que son más fáciles de eliminar. Habitualmente, los fármacos son sometidos primero a una oxidación enzimática o a una transformación hidrolítica (fase I), y después son conjugados con ácido glucurónico, sulfato,

Table A.8.1 Medicaciones psicotrópicas seleccionadas y nivel de evidencia de la eficacia en niños (<18 años)

Medicación	Afección	Evidencia de la eficacia ¹	Indicación aprobada por la FDA de EEUU y edad, en años, para las que está aprobada
Metilfenidato y dexmetilfenidato	TDAH	Tipo I	6 años y mayores
Anfetaminas	TDAH	Tipo I	3 años y mayores
Atomoxetina	TDAH	Tipo I	6 años y mayores
Clonidina	TDAH	Tipo I	6 años y mayores
	Síndrome de Tourette	Tipo I	
Guanfacina	TDAH	Type I	6 años y mayores
Fluoxetina	Depresión Mayor	Tipo I	8 años y mayores
	TOC	Tipo II	7 años y mayores
	TAG/FS	Tipo II	
Sertralina	TOC	Tipo I	6 años y mayores
	Depresión Mayor	Tipo II	
	TAG/FS	Tipo I	
Citalopram	Depresión Mayor	Tipo II	
Escitalopram	Depresión Mayor	Tipo I	12 años y mayores
Fluvoxamine	TOC	Tipo II	7 años y mayores
	TAG/FS	Tipo I	
Venlafaxine	Depresión Mayor	Tipo V	
Bupropion	TDAH	Tipo II	
	Depresión Mayor	Tipo V	
Clomipramina	TOC	Tipo II	10 años y mayores
Haloperidol	Síndrome de Tourette	Tipo I	3 años y mayores
	Psicosis	Tipo II	3 años y mayores
	Hiperactividad, problemas graves de conducta, hiperexcitabilidad explosiva	Tipo II	3 años y mayores
Pimozida	Síndrome de Tourette	Tipo I	12 años y mayores
Risperidona	Esquizofrenia	Tipo II	13 años y mayores
	Trastorno Bipolar	Tipo I	10 años y mayores
	Agresividad	Tipo I	"Irritabilidad" en el autismo: 5-16 años
	Síndrome de Tourette	Tipo I	

Table A.8.1 Medicaciones psicotrópicas seleccionadas y nivel de evidencia para la eficacia en niños (<18 años) (Continuación).

Medicación	Afección	Evidencia de la eficacia ¹	Indicación aprobada por la FDA de EEUU y edad, en años, para las que está aprobada
Quetiapina	Esquizofrenia	Tipo II	13 años y mayores
	Trastorno Bipolar	Tipo II	10 años y mayores
Aripiprazol	Esquizofrenia	Tipo II	13 años y mayores
	Trastorno Bipolar	Tipo II	10 años y mayores
	Agresividad	Tipo I	“Irritabilidad” en el autismo: 5-16 años
Olanzapina	Esquizofrenia	Tipo II	13 años y mayores
	Trastorno Bipolar	Tipo II	10 años y mayores
Litio	Trastorno Bipolar	Tipo III	12 años y mayores
	Agresividad	Tipo II	
Valproato ²	Trastorno Bipolar	Tipo II	
	Agresividad	Tipo II	
Carbamazepina ²	Trastorno Bipolar	Tipo V	
Oxcarbazepina ²	Trastorno Bipolar	Tipo V	
Lamotrigina ²	Depresión Bipolar	Type V	

TDAD: Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad; TOC: Trastorno Obsesivo Compulsivo; TAG: Trastorno de Ansiedad Generalizada; FS: Fobia Social.

¹Nivel de la evidencia: Tipo I: fuerte evidencia de al menos una revisión sistemática de múltiples ensayos clínicos bien diseñados, controlados y aleatorizados. Tipo II: fuerte evidencia de al menos un ensayo clínico adecuadamente diseñado, controlado y aleatorizado. Tipo III: evidencia de ensayos clínicos bien diseñados, sin aleatorización, grupo único, pre-post, cohorte, series temporales o estudios de casos y controles emparejados. Tipo IV: evidencia de estudios no experimentales bien diseñados, de más de un centro o grupo de investigación. Tipo V: opiniones de autoridades respetadas, basadas en la evidencia clínica, estudios descriptivos, reportes de consenso de expertos (Gray, 1997).

²Aprobado para el tratamiento de la epilepsia en la infancia.

glutación o acetato, para formar productos que son eliminados por la vía renal o biliar. La Fase I del proceso oxidativo está mediada por las enzimas microsomales del citocromo 450 (CYP450), que se concentran principalmente en el hígado. El sistema CYP450, es inmaduro en el momento del nacimiento pero su capacidad de metabolización incrementa rápidamente así que, al mes de nacer, ya ha alcanzado el 20% de madurez y se logra completamente a los 3 años. Puesto que los niños tienen, proporcionalmente, más parénquima hepático que los adultos, tienen mayor capacidad metabólica, ajustada según el peso.

Las dos enzimas CYP450 más importantes en la psicofarmacología pediátrica son el CYP3A4 y el CYP2D6, los cuales están implicados en el metabolismo de la mayoría de medicaciones psicotrópicas. Por ejemplo, el sistema 3A4 metaboliza la sertralina, el citalopram, el escitalopram, el bupropion, la mirtazapina, el aripiprazol, la quetiapina, la ziprasidona, el alprazolam y el zolpidem. El sistema 2D6 metaboliza la fluoxetina, la atomoxetina, la risperidona, la olanzapina y el haloperidol.

Algunos medicamentos psicotrópicos pueden también actuar como inhibidores de estas enzimas y, si son administrados conjuntamente con otros fármacos que sean un sustrato para dichas enzimas, el resultado es un metabolismo reducido del fármaco y mayores concentraciones en el organismo. Por ejemplo, las enzimas 3A4 pueden ser inhibidas por la fluoxetina o la fluvoxamina. La administración concomitante de fluvoxamina (inhibidor 3A4) y pimozida (metabolizado por 3A4) podría ocasionar altos niveles de pimozida y a conllevar la prolongación del intervalo QTc. Una complicación añadida es que algunas medicaciones, como la carbamazepina y el fenobarbital, pueden inducir la actividad del 3A4 potenciando su capacidad de metabolización. La administración conjunta de carbamazepina y un fármaco metabolizado por el 3A4 puede ocasionar niveles más bajos de dicho fármaco. En mujeres adolescentes sexualmente activas el uso de anticonceptivos orales puede inducir las enzimas CYP y con ello incrementar el metabolismo de estos fármacos y su eliminación.

Han sido identificados polimorfismos genéticos para el CYP2D6. Alrededor del 7-10% de los caucásicos, el 1-8% de africanos y el 1-3% de los asiáticos del este son metabolizadores lentos. Los metabolizadores lentos desarrollan concentraciones más altas del fármaco en plasma y en otros tejidos corporales. Por ejemplo, la semivida media de eliminación de la atomoxetina es aproximadamente 5 horas en niños o adultos que son metabolizadores rápidos, pero 22 horas en los metabolizadores lentos (Sauer et al, 2005). Mientras que las implicaciones clínicas de estas diferencias metabólicas no parecen ser significativas para la atomoxetina, existen casos de toxicidad por otras medicaciones psicotrópicas. Por ejemplo, el caso de la muerte en un niño con una deficiencia genética en el sistema 2D6, fue asociado con niveles plasmáticos inusualmente altos de fluoxetina (Sallee et al, 2000). Las pruebas para los polimorfismos genéticos no se realizan de forma rutinaria en la práctica actual de la psiquiatría infantil, pero puede ser consideradas en pacientes que no responden a dosis adecuadas de la medicación o presentan reacciones poco comunes a los medicamentos metabolizados por sistemas enzimáticos con polimorfismos genéticos (p.e. 2D6 y 2C19).

La principal vía de eliminación de los fármacos es a través de los riñones. El aclaramiento total es frecuentemente menor en niños que en adultos, pero si ajustamos según el peso, es mayor. Debido a la eliminación más rápida, la semivida plasmática del fármaco puede ser más corta en los niños que en los adultos (Daviss et al, 2005). Una semivida media de eliminación más corta significa que el estado estacionario plasmático se alcanza antes en la administración repetida y que la eliminación es más rápida, por lo que los síntomas de abstinencia por la discontinuación son más probables. En estos casos, es necesario una dosificación más frecuente para mantener niveles terapéuticos consistentes y prevenir síntomas de abstinencia entre dosis.

Para algunos fármacos, la dosis y la duración del tratamiento puede influir en la farmacocinética. Después de una sola dosis de sertralina 50 mg en adolescentes la semivida media es de 27 horas pero, tras repetidas administraciones, decrece a 15 horas (Axelson et al, 2002). Además, la vida media del estado estacionario fue mayor (sobre 20 horas) tras la administración de dosis mayores (100-150 mg). Basado en estos datos, dosis menores (50 mg/día) deberían ser dadas dos veces al día para asegurar un tratamiento consistente y prevenir la abstinencia, mientras que dosis mayores (100-150 mg) deberían ser dadas una vez al día.

Farmacocinética

Lo que el organismo hace al fármaco: absorción, distribución, metabolismo y excreción.

Farmacodinámica

Lo que el fármaco hace al organismo: los efectos biológicos y fisiológicos de los fármacos en el cuerpo.

Vida media

El tiempo necesario para reducir la concentración plasmática a la mitad del valor inicial.

Estado estacionario plasmático

El estado estacionario se produce cuando la tasa del fármaco que es absorbido en la sangre es igual que la tasa de eliminación del mismo. El tiempo para alcanzar las concentraciones del estado estacionario depende de la semivida del fármaco.

La farmacocinética de muchos fármacos psicotrópicos ha sido estudiada en niños y adolescentes. Para el escitalopram, el aripiprazol, la quetiapina, la risperidona y el litio la farmacocinética es similar en jóvenes y adultos (Rao, 2007; Findling et al, 2008; Thyssen et al, 2010; Findling et al, 2010). Sin embargo, se observa una considerable variabilidad entre los sujetos, de modo que pueden aparecer durante su uso clínico importantes diferencias individuales en los efectos farmacológicos a lo largo del tratamiento.

Para el metilfenidato y las anfetaminas que, por su corta semivida, tienen una breve duración del efecto y por ello es necesario administrar varias dosis al día, se han desarrollado numerosas formulaciones de liberación prolongada. La primera generación de formulaciones de liberación prolongada de metilfenidato consistió en comprimidos con diferentes recubrimientos para lograr una liberación inmediata y más lenta del fármaco. Sin embargo, con estas presentaciones, el inicio de la acción durante la mañana era a veces demorado o el efecto terapéutico se desvanecía por la tarde. Consecuentemente se introdujo una segunda generación de formulaciones de liberación prolongada bifásicas. Estas formulaciones permiten que un bolo inicial del medicamento sea absorbido inmediatamente, seguido por una segunda liberación más gradual. La curva farmacocinética plasmática muestra un pico agudo en el inicio a las 1.5 h tras la dosis, seguido de un segundo pico 3 horas más tarde (Swanson et al, 2003). Con estas preparaciones de liberación prolongada, solo es necesaria la administración del fármaco una vez al día por la mañana para conseguir efectos terapéuticos de 8-10 horas.

FARMACODINÁMICA

La mayoría de medicaciones psicotrópicas actúan a través de neurotransmisores como la dopamina, la serotonina y la norepinefrina, cuyos receptores sufren cambios importantes durante el desarrollo (Rho & Storey, 2001). La densidad de receptores tiende a alcanzar su punto máximo en los años preescolares y, después, progresivamente va declinando hasta la adolescencia tardía donde alcanza los niveles del adulto (Chugani et al, 2001). El impacto de los cambios del desarrollo en la actividad farmacológica y las posibles implicaciones para la eficacia y seguridad son todavía poco conocidos. Sin embargo, se han observado diferencias en la eficacia y seguridad entre niños y adultos, que sugieren que el desarrollo puede influir significativamente en los efectos de los fármacos. Por ejemplo, los antidepresivos tricíclicos, de probada eficacia para la depresión en el adulto, no han demostrado efecto antidepresivo en niños (Hazell et al, 1995); los estimulantes de tipo anfetamínico es más probable que provoquen euforia en los adultos que en los niños; los antipsicóticos suelen provocar efectos metabólicos más importantes en los jóvenes que en los adultos (Correll et al, 2009); y se encontró que los antidepresivos serotoninérgicos aumentan el riesgo de ideación y tentativas suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes, pero no en la madurez o en la tercera edad (Hammad et al, 2006; Stone et al, 2009).

Ciertamente la etapa de desarrollo influye en la respuesta a numerosas medicaciones psicotrópicas. Esto es evidente también por la mala tolerabilidad y eficacia del metilfenidato en niños con TDAH entre los 3 y 5 años comparado con niños mayores (Greenhill et al, 2006). Cuando el desarrollo cerebral es anormal, como en el autismo, los efectos de la medicación pueden ser limitados, como lo demuestra la ausencia de beneficio de los inhibidores selectivos de la recaptación

de la serotonina para las conductas repetitivas y compulsivas en el autismo (King et al, 2009). Por lo tanto, la información derivada de estudios con adolescentes no puede ser aplicada a niños más jóvenes o que sufren trastornos generalizados del desarrollo. Esto pone de relieve la necesidad de investigar directamente en las poblaciones de pacientes susceptibles de ser tratados con fármacos.

EFICACIA

El término *eficacia* es ampliamente empleado para indicar que un tratamiento ha demostrado un beneficio terapéutico cuando ha sido empleado en condiciones experimentales, normalmente en muestras de pacientes cuidadosamente seleccionados. El término *efectividad*, es típicamente empleado para referirse a tratamientos que han demostrado ser beneficiosos en la práctica clínica habitual cuando se han administrado a pacientes ampliamente representativos de la población susceptible de recibir dicho tratamiento. Sin embargo estos términos se usan a menudo de forma intercambiable.

La prueba más convincente de la eficacia de un tratamiento proviene de ensayos clínicos controlados, que demuestran la superioridad del tratamiento para modificar un parámetro de forma clínicamente significativa, al ser comparado con un control. Los ensayos clínicos doble ciego, son metodológicamente más convincentes que los estudios abiertos porque controlan los sesgos de expectativas. En la psicofarmacología pediátrica se han realizado numerosos ensayos clínicos bien diseñados y controlados con placebo. Los resultados de estos estudios aportan los fundamentos para la farmacoterapia basada en la evidencia en la psiquiatría infantil, que se resumen en la actualidad en una serie de guías de práctica y algoritmos (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2005, y 2008; Pliszka et al, 2007; Birmaher and Brent, 2007; McClellan et al, 2007).

Un elemento crítico en la evaluación de la eficacia de un tratamiento es el resultado que estemos considerando. Un tratamiento puede ser efectivo reduciendo los síntomas (*mejoría*), eliminando las manifestaciones clave del trastorno (*remisión*, a corto plazo, y *recuperación*, si se mantiene a largo plazo), restaurando la funcionalidad (*recuperación funcional*) o reduciendo el riesgo de recaída o recurrencia de los síntomas. Por lo tanto, al afirmar que un determinado tratamiento es *efectivo*, se debe especificar también el resultado particular que está siendo considerado. Por lo general, los medicamentos están aprobados para uso clínico en base a estudios que demuestran la eficacia en la disminución de los síntomas. De hecho, demostrar los efectos del tratamiento sobre la remisión, la recuperación o el funcionamiento requiere ensayos controlados a más largo plazo, que son más difíciles y costosos de realizar. Hay, sin embargo, algunos estudios que demuestran la efectividad para lograr la remisión y la recuperación de algunas medicaciones como los estimulantes en el TDAH (Seanson et al, 2001) o los antidepresivos serotoninérgicos en la depresión del adolescente (Kennard et al. 2006; Vitiello et al, 2006).

La necesidad de documentar la reducción y remisión de síntomas destaca la importancia de medir las manifestaciones conductuales, emocionales y funcionales de la disfunción mental. En ausencia de marcadores biológicos de la enfermedad y del tratamiento, los clínicos dependen de los síntomas para evaluar la respuesta al tratamiento. Actualmente existen numerosas escalas capaces de medir síntomas y funcionamiento en las afecciones más comunes en salud mental infantil (p.e.,

Eficacia

Un término que se utiliza para indicar que un tratamiento a demostrado un beneficio terapéutico cuando ha sido probado en condiciones estrictas, normalmente implicando una cuidadosa selección de los pacientes de las muestras.

Efectividad

Por lo general significa que el tratamiento ha demostrado ser beneficioso en la práctica clínica habitual para pacientes ampliamente representativos de la población susceptible de recibir dicho tratamiento.

Conners et al, 1998; Poznanski & Mokros, 1996; Birmaher et al, 1997; March et al, 1997; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group 2002; Bernstein et al, 2010; Shaffer et al, 1983; Wagner et al., 2007; véase también el Capítulo A.5). Estas escalas se pueden dividir, a grandes rasgos, en las que son completadas por el clínico basándose en la observación directa y en datos proporcionados por informantes (*escalas administradas por el clínico*) y las que son completadas directamente por el informante (*escalas autoadministradas*). Una característica distintiva de la psicofarmacología pediátrica con respecto a la de los adultos es que, además del niño, la información clínica deriva frecuentemente de los padres y profesores. La evaluación y monitorización de los efectos de la medicación es, por tanto, más compleja y lleva más tiempo que en los adultos, ya que los clínicos deben obtener e integrar información de múltiples fuentes.

Esta evaluación y monitorización de los efectos de la medicación es útil para cuantificar la magnitud del efecto terapéutico, cuando comparamos diferentes tratamientos o tomamos decisiones clínicas (véase también el capítulo A.6). La magnitud del efecto del tratamiento comparada con un control, puede ser expresada en unidades de desviación estándar utilizando como referencia los datos de ensayos clínicos controlados. Una de las formas más frecuentes de calcular el tamaño del efecto es mediante la *d* de Cohen o la *g* de Hedge, que estiman la diferencia de resultados obtenidos en los grupos estudiados, dividida por la desviación estándar combinada al finalizar el tratamiento (Rosenthal et al, 2000). En comparación con placebo, los estimulantes suelen tener un gran efecto (0,8 y mayor) en la disminución de los síntomas del TDAH (Greenhill et al, 2001). En los ensayos que han detectado diferencias entre los ISRS y el placebo, el grupo con ISRS obtenía un efecto moderado (0,5-0,7) cuando se utiliza en el tratamiento de la depresión mayor (SDAT Team, 2004) o en el trastorno obsesivo compulsivo (Pediatric, OCD, Treatment Study, 2004). Sin embargo, meta-análisis de ensayos clínicos en depresión pediátrica consultando todas las bases de datos disponibles, indican que el efecto de los fármacos antidepresivos frente a placebo es pequeño (0.25, 95% D.T. 0.16-0.34) (Bridge et al, 2007).

El cálculo del tamaño del efecto puede ser empleado también para cuantificar la diferencia pre y post tratamiento en el mismo grupo de pacientes, en lugar de la diferencia entre el grupo tratado y el control. En estos casos, por la falta de un grupo control en paralelo, el efecto debido al tratamiento no puede ser separado del efecto debido al paso del tiempo. Por este motivo, el tamaño del efecto pre y post tratamiento en un grupo no puede ser considerado una estimación del efecto de dicho tratamiento sino más bien de los efectos combinados del tiempo y el tratamiento.

Para expresar el beneficio terapéutico es útil emplear el *número necesario a tratar* (NNT), que es el número de pacientes que necesitan ser tratados para poder añadir un paciente mejorado al total que se esperan que mejoren con respecto a la condición de control. Por lo tanto, en el Estudio del Tratamiento para los Adolescentes con Depresión (TADS, por sus siglas en inglés), el 61% de los pacientes tratados con fluoxetina mejoraron tras 12 semanas de tratamiento en comparación con el 35% de los pacientes tratados con placebo (TADS Team 2004). Basado en estas tasas, el NNT para la fluoxetina es 4 (es decir, 1/61-35), que indica que se necesita tratar a un promedio de 4 pacientes para mejorar a un paciente más que en la condición de placebo. Cuanto menor sea el NNT, mayor es

La evaluación y monitorización de los efectos de la medicación es más compleja y requiere más tiempo en los niños que en los adultos, ya que los clínicos deben recoger e integrar información de múltiples fuentes.

la eficacia relativa del tratamiento. Los NNT de los medicamentos psicotrópicos, aunque varían entre estudios, son a menudo muy favorables y comparables a otros fármacos no psiquiátricos utilizados en pediatría.

La mayor parte de lo que se sabe actualmente sobre los efectos del tratamiento se limita al corto plazo (es decir, unas semanas) y medio plazo (es decir, unos meses). Relativamente pocos estudios han evaluado la eficacia a largo plazo de la farmacoterapia en psiquiatría infantil (MTA Cooperative Group, 2004; TADS Team, 2007; Vitiello et al, 2011). Se necesita más investigación para valorar si el control de los síntomas conduce a mayores beneficios a largo plazo y a un mejor pronóstico. Por ejemplo, sería bueno conocer si la mejora en los síntomas del TDAH se traduce en un menor riesgo de accidentes de tráfico, un mejor rendimiento académico y a un mejor ajuste social, de la misma manera que se ha encontrado que el control de la hipertensión reduce la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Desafortunadamente, todavía no tenemos los datos para afirmar este tipo de conclusiones. La investigación sobre los efectos a largo plazo de los tratamientos plantea retos prácticos y metodológicos. De hecho, los ensayos aleatorizados y controlados a largo plazo son difíciles de realizar y los estudios meramente observacionales son insuficientes para demostrar causalidad.

SEGURIDAD

Garantizar la seguridad es especialmente importante cuando tratamos a niños. El tratamiento farmacológico durante un periodo en el que el organismo sufre un rápido desarrollo puede dar lugar a efectos tóxicos que no ocurren en los adultos. Una preocupación general es que agentes que actúan en los sistemas de neurotransmisión en rápido desarrollo puedan interferir con procesos normales y resultar en cambios de larga duración indeseables. Se han realizado algunos estudios en animales en desarrollo. Por ejemplo, la administración de fluoxetina a ratones recién nacidos inhibe transitoriamente el transportador de serotonina durante el desarrollo temprano y esto se asocia con alteraciones del comportamiento, tales como la reducción en la edad adulta de la conducta exploratoria y un enlentecimiento de la adaptación a ambientes y estímulos novedosos (Ansorge et al, 2004). La importancia de estos hallazgos no es clara en el caso de los niños, por lo que se recomienda ser cauteloso cuando tratamos a éstos con medicación, especialmente cuando el tratamiento es a una edad temprana (menores de 6 años) o a largo plazo.

La medicación puede causar numerosos efectos adversos (Vitiello et al, 2003a). Algunos de estos efectos, como las distonías con agentes anti-dopaminérgicos o la supresión del apetito con los estimulantes, se hacen evidentes de forma aguda, después de un breve periodo de exposición al fármaco, mientras que otros, como la disquinesia tardía o el síndrome metabólico con antipsicóticos, emergen lentamente con el tratamiento crónico. Otros están relacionados con la dosis del fármaco o las concentraciones en plasma, como ocurre con el temblor inducido por litio; mientras que otros emergen tras la discontinuación del fármaco, como las disquinesias tras la retirada de antipsicóticos. Algunos efectos adversos pueden ser anticipados basándonos en los mecanismos de acción de la medicación, mientras que otros son completamente inesperados, como el incremento de las tendencias suicidas con el tratamiento antidepressivo. Al igual que para la eficacia, la

evaluación de la seguridad depende en gran medida del seguimiento por el médico e informes detallados de los adultos (padres, profesores). La identificación de los efectos secundarios está relacionada con una evaluación exhaustiva y detallada por un médico familiarizado con los fármacos.

En la actualidad hay más información sobre la seguridad a largo plazo de diversas medicaciones psicotrópicas en niños. Por ejemplo, estimulantes, como el metilfenidato y las anfetaminas, pueden causar un retraso en el crecimiento físico que es dosis-dependiente, tanto en peso como en la altura. Tras 14 meses de tratamiento, los niños tratados con medicación estimulante crecieron en promedio 1.4 cm menos que sus compañeros tratados con terapia conductual (MTA, Cooperative Group, 2004). Se encontró un déficit de crecimiento que persistió durante años en niños que fueron medicados de forma continua (Swanson et al, 2007). El mecanismo subyacente a la interferencia de los estimulantes con el crecimiento es incierto; datos recientes sugieren que el tratamiento crónico con metilfenidato puede inhibir de forma transitoria los niveles de testosterona y retrasar la pubertad (Mattison et al, 2011).

Debido a que los estimulantes tienen actividad adrenérgica, ha aumentado la preocupación sobre el riesgo cardiovascular, incluyendo la muerte súbita (Gould et al, 2009). Sin embargo, análisis recientes de gran cantidad no han identificado una asociación entre el uso terapéutico de estimulantes y el riesgo de muerte por fallo cardíaco u otros eventos cardíacos (Cooper et al, 2001; Schelleman et al, 2011). Por otra parte, un estudio prospectivo de niños tratados durante un máximo de 10 años, no encontró un mayor riesgo para hipertensión a pesar de que los estimulantes tienen un efecto detectable sobre la frecuencia cardíaca, incluso en uso crónico (Vitiello et al, 2012).

Como los estimulantes son fármacos que pueden ser abusados, es posible que el tratamiento en la infancia pueda sensibilizar el cerebro y, por lo tanto, hacer más probable el abuso y dependencia de sustancias en la adolescencia y la edad adulta (Vitiello, 2001). La viabilidad de realizar estudios aleatorizados y bien controlados para abordar este asunto es cuestionable y los investigadores se han basado en muestras tratadas naturalísticamente. La mayoría de estos estudios no han encontrado un incremento en el riesgo de abuso de sustancias tras el tratamiento con estimulantes (Biederman et al, 2008; Wilens et al, 2008).

Se han observado diferencias de tolerabilidad en relación con la edad y etapa de desarrollo. Los niños en edad preescolar con TDAH presentan una menor tolerabilidad al metilfenidato que los niños mayores (Greenhill et al, 2006; Wigal et al, 2006). Del mismo modo, niños con autismo u otros trastornos generalizados del desarrollo con síntomas de TDAH son más sensibles a los efectos adversos del metilfenidato, como indica la interrupción del tratamiento en un 18% de los casos debido a eventos adversos intolerables (el más común fue la irritabilidad) (Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network 2005b). Los jóvenes expuestos a la segunda generación de antipsicóticos son más propensos a ganar peso que los adultos (Correll et al, 2009).

Se ha visto que los antidepresivos incrementan el riesgo de ciertos factores relacionados con el suicidio, como pensamientos sobre el suicidio y tentativas suicidas, aunque no se ha podido determinar su influencia sobre el suicidio

Algunos de los efectos adversos pueden ser anticipados basándose en el mecanismo de acción de la medicación, mientras que otros son completamente inesperados, como el incremento en las tendencias suicidas con el tratamiento antidepresivo.

consumado (Hammad et al, 2006). En un meta-análisis que incluyó 13 ensayos controlados con placebo en niños y adolescentes con depresión mayor, la tasa de suicidio (pensamientos suicidas, intentos y autolesiones) fue del 3% en el grupo de antidepresivos y del 2% en el grupo de placebo (Puente et al, 2007). Los meta-análisis de ensayos clínicos en adultos han documentado una relación entre la edad y riesgo de tendencias suicidas y el uso de antidepresivos: el riesgo era superior para individuos menores de 25 años, no se veía afectado entre los 25 y los 64 años y, normalmente, decrecía en pacientes mayores (Stone et al, 2009). Estos datos ofrecen un ejemplo de la interacción entre el desarrollo y el efecto farmacológico, a pesar de que el mecanismo biológico de esta interacción sigue siendo desconocido. El mecanismo a través del cual los antidepresivos pueden desencadenar tendencias suicidas sigue siendo motivo de especulación. Es posible que algunos jóvenes sean activados de forma anormal por el antidepresivo presentando acatisia, agitación, ansiedad, insomnio e impulsividad. Sin embargo, esta explicación esta basada en informes anecdóticos ya que el análisis sistemático de los pacientes tratados no lo ha confirmado (Vitiello et al, 2009b).

La seguridad es un concepto relativo y los posibles riesgos de la farmacoterapia deben ser sopesados frente a los posibles riesgos de la psicopatología no tratada. Las decisiones sobre prescribir medicación también deben tener en cuenta la disponibilidad de intervenciones no farmacológicas efectivas. Aunque en general la psicoterapia es menos efectiva para reducir los síntomas del TDAH o la depresión en niños y adolescentes, puede ser considerada en lugar de la medicación para la depresión moderada, o en combinación con la medicación para casos más severos. La psicoterapia, que puede emplearse de forma secuencial (es decir, primero empezar con psicoterapia y después, en caso de que sea insuficiente, añadir medicación) o en combinación (es decir, iniciar la psicoterapia y la medicación al mismo tiempo) puede ser capaz de reducir la dosis de medicación necesaria para controlar los síntomas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES

Se les debería explicar a los niños su afección y los posibles tratamientos para elegir en la medida posible según su estadio de desarrollo cognitivo y emocional. Sin embargo, antes de los 16 años (la edad legal para consentir el tratamiento varía según el país, ver Capítulo A.1), no pueden dar su consentimiento, por lo que éste debe provenir de sus padres. Es responsabilidad del médico prescriptor el informar a los padres de los beneficios y riesgos esperados de la medicación. Los padres también juegan un papel decisivo para la aplicación de la farmacoterapia, garantizando la administración apropiada de la medicación prescrita y para reportar efectos adversos del tratamiento.

Investigación en niños

El progreso de la psicofarmacología pediátrica depende de la participación directa de niños en la investigación (véase también el Capítulo J.7). En los EEUU y en otros países, la investigación infantil está sujeta a regulaciones especiales, además de las existentes para la investigación con adultos (United States Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration, 2001). Sólo la investigación científica sólida que utiliza metodología válida, puede ser éticamente aceptable para aportar nuevos conocimientos sobre los problemas sanitarios

Los preescolares con TDAH muestran menor tolerabilidad al metilfenidato que los niños mayores. Del mismo modo, los niños con autismo u otros trastornos generalizados del desarrollo con síntomas de TDAH son más sensibles a los efectos adversos del metilfenidato.

importantes (Vitiello, 2003b). La investigación pediátrica puede dividirse en dos grandes categorías, en función de si se tiene o no la *posibilidad de beneficio directo* para el participante individual. “La posibilidad de beneficio directo” significa que cada participante tiene el potencial de obtener un beneficio para su salud derivado de su participación. La simple adquisición general de conocimiento relevante para la enfermedad no satisface el requisito de *beneficio directo*. Para ser éticamente aceptable, la investigación con posibilidad de beneficio directo también debe tener un balance positivo entre los beneficios anticipados y los daños previsibles. Normalmente, estudios de eficacia de tratamientos tienen un potencial beneficio directo para los participantes en la investigación. En estos casos, el criterio principal para determinar si el estudio es éticamente aceptable es la relación riesgo/beneficio. La presencia de un grupo placebo en la aleatorización del ensayo clínico normalmente es considerada aceptable en las afecciones psiquiátricas infantiles. Placebo no es sinónimo de ausencia de tratamiento y además ha sido asociado con mejorías sustanciales, especialmente en casos de trastornos del humor y ansiedad.

Investigaciones farmacológicas que no ofrecen posibilidad de beneficio directo incluyen estudios de farmacocinética y farmacodinamia. Con el fin de examinar la aceptabilidad de un estudio en esta categoría, se debe determinar si un estudio de este tipo tiene o no potencial para generar conocimiento relevante para el trastorno o afección del participante en la investigación. Si la información no es relevante para el trastorno o afección del niño (p.e., un estudio farmacocinético en niños sanos sin ningún aumento en el riesgo para la afección objeto de tratamiento), la investigación puede llevarse a cabo solo si entraña un *riesgo mínimo*. Riesgo mínimo es definido como “el riesgo de dañar no es mayor que el encontrado habitualmente en la vida cotidiana o durante una exploración física rutinaria o psicológica o pruebas” (sección 46.102 (i) en U.S. Department of Health and Human Subjects 1991). La interpretación que prevalece en la práctica cotidiana es que los exámenes y pruebas de un niño normal son utilizados como referencia, pero precisar una cuantificación del riesgo en la vida cotidiana no es fácil y sigue siendo una cuestión en debate.

Si el estudio tiene como objetivo adquirir información relevante para el trastorno infantil (p.e., farmacocinética de una medicación para el TDAH, estudiando a niños con TDAH) el riesgo de la investigación no puede ser superior a *un ligero incremento del riesgo mínimo*. De acuerdo con la normativa vigente en los EEUU, un *ligero incremento sobre el riesgo mínimo* puede ser considerado aceptable solo si:

- a) Se presentan “experiencias para los sujetos que están en consonancia y son inherentes a su estado médico, dental, psicológico, social o situación educacional actual o previsible” y
- b) El estudio tiene el potencial de generar nuevo conocimiento considerado de “vital importancia” para la comprensión o el tratamiento de la afección o trastorno infantil.

La investigación que no es aprobada siguiendo estos criterios, pero que representa una oportunidad para entender, prevenir o aliviar un problema serio que afecta a la salud o bienestar de los niños, puede ser referida a la Secretaría de Salud para una revisión adicional bajo las regulaciones de HHS en 45 CFR 46.407 (U.S. Department of Health and Human Subjects 1991) y las regulaciones de

Numerosas webs públicas y privadas aportan información detallada sobre la participación de niños en investigaciones y el proceso para la determinación de si un proyecto particular es éticamente aceptable. Haga clic en la imagen de abajo para acceder a la página web de la Oficina de Protección de la Investigación Humana.



Haga clic en la imagen de abajo para acceder a la guía interactiva para padres sobre investigación médica del Hospital Infantil de Boston.



la FDA en 21 CFR 50.56 (Food and Drug Administration 2001). Los estudios donde se administran medicación psicotrópica a niños normales para un mejor conocimiento del mecanismo de acción cerebral normalmente se incluyen en esta categoría, ya que la administración no terapéutica de un fármaco psicotrópico generalmente sería considerada añadir más que el riesgo mínimo. Regulaciones similares, aunque no idénticas, existen en la Unión Europea y otros países.

El proceso de informar a los padres y niños sobre los objetivos, el procedimiento, los riesgos y beneficios potenciales de la participación en la investigación es fundamental para obtener su permiso y consentimiento informado. En general, los niños de 7 años y mayores son capaces de dar su aprobación, que es a menudo recogida de forma apropiada por escrito en un “formulario de consentimiento”. Con una adecuada comunicación y explicación de los investigadores, los padres pueden lograr una buena comprensión tanto de los procedimientos de la investigación como de los derechos del participante. A los 16 años, los adolescentes tienen un nivel de comprensión similar al de sus padres (Vitiello et al, 2007).

Varias medicaciones psicotrópicas han recibido aprobación para sus indicaciones pediátricas por las agencias reguladores de medicamentos (la FDA en los EEUU), pero otras son usadas *fuera de ficha técnica*. El uso de un medicamento *fuera de ficha técnica* no es en sí mismo una práctica inadecuada, ya que a menudo es apoyada por una considerable evidencia empírica y es consistente con las guías terapéuticas. Sin embargo, es importante que los padres sean conscientes de que un medicamento va a ser prescrito fuera de ficha técnica de modo que puedan tomar decisiones totalmente informados sobre el tratamiento de su hijo.

PSICOFARMACOLOGÍA PEDIÁTRICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

La práctica de la farmacoterapia basada en la evidencia en psiquiatría infantil y del adolescente requiere la integración de conocimiento y experiencia a diferentes niveles, incluyendo la psicopatología del desarrollo, farmacología, las políticas, las regulaciones de los medicamentos, la bioética pertinente a pacientes vulnerables y, al menos, suficiente familiaridad con las intervenciones psicosociales para permitir un proceso de decisión equilibrado e informado. La investigación normalmente proporciona información a nivel de grupo. Esto es ciertamente útil para la preparación de guías de práctica y algoritmos, pero esa información necesita ser interpretada y adaptada a las necesidades individuales, un proceso que se basa en las habilidades del médico.

Las primeras semanas tras instaurar un tratamiento se dedican a determinar si la medicación es efectiva, tolerada y a qué dosis. Durante esta fase (tratamiento agudo), la monitorización frecuente es necesaria con el fin de ajustar la dosis según la respuesta clínica (Tabla A.8.2). Dependiendo del tipo de medicamento, la respuesta clínica puede producirse en tan sólo unos días o puede requerir varias semanas. Como se discutió previamente, el uso de escalas de puntuación estandarizadas es especialmente útil en esta fase. Cabe señalar que, incluso para los medicamentos más eficaces tales como estimulantes en el TDAH, la probabilidad de que en un paciente individual se logre un beneficio clínicamente significativo

Table A.8.2 Puntos clave en la aplicación de la farmacoterapia en psiquiatría infantil y del adolescente

1. Completar una evaluación diagnóstica exhaustiva, documentando la presencia de una afección para la que está indicada la medicación.
2. Informar a los padres y al niño (en la medida permitida por el nivel de desarrollo y funcionamiento cognitivo) de los potenciales beneficios y riesgos de la medicación comparada con otras alternativas.
3. Si la medicación no tiene una indicación aprobada legalmente para uso en niños con esa afección, informar a los padres y al niño de que la medicación está siendo usada “fuera de ficha técnica”.
4. Identificar y medir los síntomas diana y funciones que se espera que la medicación mejore
5. Obtener los parámetros basales clínicos o de laboratorio (p.ej., peso, altura, presión sanguínea, frecuencia cardíaca, nivel de colesterol, función renal) pertinentes a la medicación.
6. Empezar la medicación en el límite inferior del intervalo de dosis generalmente eficaz, con el fin de encontrar la dosis más baja posible que produce el resultado deseado.
7. Vigilar los efectos terapéuticos, los efectos adversos y, si procede, los niveles plasmáticos (p.ej., niveles de litio) en las primeras semanas de tratamiento, y ajustar la dosis respectivamente.
8. Si hay mejoría, optimizar la dosis buscando la máxima resolución de los síntomas y mejora en el funcionamiento.
9. Determinar la dosis de mantenimiento y, en base a la afección y medicación, estimar la duración del tratamiento.
10. Examinar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento frente a discontinuarlo.
11. Al cesar o cambiar tratamiento tras una administración crónica, se recomienda una reducción gradual para la mayoría de los medicamentos (p.ej., antidepresivos, litio, antipsicóticos). Una discontinuación brusca puede ser adecuada para otras medicaciones (p.ej. metilfenidato)

es alrededor de un 70%, dejando alrededor de un tercio de pacientes sin mejoría. Esto significa que el clínico debe estar listo para reconocer la falta de respuesta y, en consecuencia, cambiar el plan terapéutico. En muchos casos, puede considerar usar un medicamento de segunda línea terapéutica. Por ejemplo, si un niño con TDAH no ha mejorado con metilfenidato, un derivado anfetamínico puede ser efectivo. Del mismo modo, los adolescentes deprimidos que no han mejorado con un antidepresivo, tienen alrededor de un 50% de probabilidades de responder a otro antidepresivo (Brent et al, 2008).

Una vez que se ha comprobado que un medicamento es beneficioso y bien tolerado por el paciente, el tratamiento continúa con los objetivos de optimización y alcanzar la recuperación funcional (*fase de continuación*). Finalmente, después de lograr la recuperación, el tratamiento normalmente continúa con el propósito de mantener la mejoría y prevenir la recaída o recurrencia (*fase de mantenimiento*).

La duración del tratamiento de mantenimiento depende de la afección que está siendo tratada y de la historia de la enfermedad del paciente de forma individual. Por ejemplo, el TDAH, es una afección crónica, donde normalmente está indicado un tratamiento a largo plazo. Sin embargo, las manifestaciones fenotípicas del TDAH pueden cambiar con el tiempo, como la hiperactividad que tiende a disminuir o desaparecer en la adolescencia o la adultez temprana, por ello se recomienda reevaluar de forma periódica la necesidad del tratamiento farmacológico, por lo menos una vez al año. Se puede llevar a cabo mediante la suspensión del tratamiento y la vigilancia de los síntomas en casa y en el colegio. En el caso de la depresión, se recomienda que se continúe el tratamiento durante 6-12 meses después de alcanzar la remisión, tras lo cual puede considerarse una reducción progresiva de la medicación en un periodo de 2-3 meses. Para pacientes que han tenido episodios recurrentes de depresión, se recomienda generalmente, un tratamiento más prolongado.

INFLUENCIAS CULTURALES Y ÉTNICAS

El uso de la farmacoterapia en niños y adolescentes con trastornos mentales varía enormemente entre países. Esta variabilidad no puede ser totalmente explicada por diferencias en la nosología o prevalencia de la psicopatología, lo que sugiere que factores contextuales, culturales, económicos, regulatorios y de otro tipo, desempeñan un papel importante en la decisión de los médicos y los padres de medicar a niños con trastornos emocionales y conductuales (Vitiello, 2008). El uso de medicaciones psicotrópicas es mucho más alto en los EEUU que en otros países desarrollados. Más del 80% del uso mundial de medicación estimulante ocurre en los EEUU. Se estima que alrededor del 3.5% de los niños estadounidenses son tratados con medicación estimulante para el TDAH, y el uso ha ido aumentando a lo largo de los años (Zuvekas & Vitiello, en prensa). El uso de antidepresivos y antipsicóticos es también mucho más frecuente en los EEUU que en otros países (Fegert et al, 2006).

También hay diferencias dentro de los países. Por ejemplo, el uso de estimulantes para el tratamiento del TDAH en los EEUU, es mayor entre la población blanca que entre niños de origen afroamericano o hispano. Estas diferencias étnicas parecen ser independientes de factores económicos. Por otra parte, el uso de medicación estimulante es menor en la costa oeste de EEUU que en el resto del país (Zuvekas & Vitiello, 2012). Hay que reconocer que la aproximación a la salud mental varía considerablemente según factores culturales. Las implicaciones de esta variabilidad para la evolución de la enfermedad y el pronóstico de los pacientes, no son claras.

CONCLUSIONES

Cuando se utilizan adecuadamente, los medicamentos pueden tener un papel importante en el tratamiento de los niños y adolescentes con diversos trastornos mentales. Existen evidencias de que algunos medicamentos pueden ayudar a controlar no solo los síntomas, sino que también mejoran la funcionalidad y aceleran la recuperación. No se puede dejar de insistir en el papel clave de una evaluación diagnóstica exhaustiva y completa antes de considerar el empleo de medicación, así como la necesidad de vigilancia constante durante el tratamiento.

El valor terapéutico de diversos fármacos psicotrópicos, tanto a corto como a medio plazo, es ahora mejor conocido, sin embargo, es necesaria más investigación para comprender mejor el impacto a largo plazo de la farmacoterapia. La psicofarmacología pediátrica es un campo en rápido desarrollo, por ello los clínicos deben estar informados de los nuevos datos disponibles.

El uso de medicamentos psicotrópicos es sustancialmente mayor en EEUU que en otros países desarrollados.

REFERENCIAS

- Ansorge MS, Zhou M, Lira A et al. Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science*, 2004; 306:879-881.
- Axelson DA, Perel JM, Birmaher B et al. Sertraline pharmacokinetics and dynamics in adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2002; 41:1037-1044.
- Bernstein IH, Rush AJ, Trivedi MH et al. Psychometric properties of the Quick Inventory of Depressive Symptomatology in adolescents. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 2010; 19:185-194.
- Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T et al. Stimulant therapy and risk for subsequent substance use disorders in male adults with ADHD: a naturalistic controlled 10-year follow-up study. *American Journal of Psychiatry*, 2008; 165:597-603.
- Birmaher B, Brent DA, Chiappetta L et al. The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): scale construction and psychometric characteristics. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 1997; 38:1230-1236.
- Birmaher B, Brent DA. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:1503-1526.
- Brent D, Emslie G, Clarke G et al. The Treatment of Adolescents with SSRI-Resistant Depression (TORDIA): a comparison of switch to venlafaxine or to another SSRI, with or without additional cognitive behavioral therapy. *Journal of the American Medical Association*, 2008; 299:901-913.
- Bridge JA, Iyengar S, Salary CB et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Medical Association*, 2007; 297:1683-1696.
- Chugani DC, Muzik O, Juhasz C et al. Postnatal maturation of human GABAA receptors measured with positron emission tomography. *Annals of Neurology*, 2001; 49:618-626.
- Conners CK, Sitarenios G, Parker JD et al. The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 1998; 26:257-268.
- Cooper WO, Habel LA, Sox CM et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *New England Journal of Medicine*, 2011; 365:1896-904.
- Correll CU, Manu P, Olshanskiy V et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *Journal of the American Medical Association*, 2009; 302:1765-1773.
- Daviss WB, Perel JM, Rudolph GR et al. Steady-state pharmacokinetics of bupropion SR in juvenile patients. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2005; 44:349-357.
- Emslie GJ, Kennard BD, Mayes TL et al. Fluoxetine versus placebo in preventing relapse of major depression in children and adolescents. *American Journal of Psychiatry*, 2008; 165: 459-467.
- Fegert JM, Kolch M, Zito JM et al. Antidepressant use in children and adolescents in Germany. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2006; 16:197-206.
- Findling RL, Kauffman RE, Sallee FR et al. Tolerability and pharmacokinetics of aripiprazole in children and adolescents with psychiatric disorders: an open-label, dose-escalation study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2008; 28:441-446.
- Findling RL, Landersdorfer CB, Kafantaris V et al. First-dose pharmacokinetics of lithium carbonate in children and adolescents. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2010; 30:404-410.
- Food and Drug Administration. 21CFR Parts 5- and 56. Additional safeguards for children in clinical investigations of FDA-regulated products. Federal Register 2001; 65 (April 24):20589-600.
- Gold LH. Personal accounts: the psychiatrist-mom: added stigmatization when children have ADHD. *Psychiatric Services*, 2010; 61:1181-1182.
- Gould M, Walsh BT, Munfakh JL. Sudden death and use of stimulant medications in children. *American Journal of Psychiatry*, 2009; 166:992-1001.

- Gray JAM. *Evidence-Based Healthcare*. New York, NY: Churchill-Livingstone, 1997.
- Greenhill LL, Swanson JM, Vitiello B et al. Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: the MTA titration trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2001; 40:180-187.
- Greenhill LL, Abikoff H, Chuang S et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2006; 45:1284-1293.
- Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Archives of General Psychiatry*, 2006; 63:332-339.
- Hazell P, O'Connell D, Heathcote D et al. Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: a meta-analysis. *British Medical Journal*, 1995; 310:897-901.
- Hughes CW, Emslie GJ, M. Lynn Crismon ML et al. Update from Texas consensus conference panel on medication treatment of childhood major depressive disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:667-686.
- Kennard BD, Silva S, Vitiello B et al. Remission and residual symptoms after acute treatment of adolescents with major depressive disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2006; 45:1404-1411.
- King BH, Hollander E, Sikich L et al. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Archives of General Psychiatry*, 2009; 66:583-590.
- March JS, Parker JD, Sullivan K et al. The Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC): factor structure, reliability, and validity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 1997; 36:554-565.
- Mattison DR, Plant TM, Lin HM et al. Pubertal delay in male non-human primates (*Macaca mulatta*) treated with methylphenidate. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011; 108:16301-16306.
- McClellan J, Kowatch R, Findling RL et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:107-125.
- MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics*, 2004; 113:762-769.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. *Depression in Children and Young People: Identification and Management in Primary, Community and Secondary care*. NICE, 2005.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Identification and Management of ADHD in Children, Young People and Adults*. NICE, 2008.
- Patrick KS, Straughn AB, Jarvi EJ, Breese GR, Meyer MC. The absorption of sustained-release methylphenidate formulation compared to an immediate-release formulation. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 1989; 10:165-171.
- Pediatric OCD Treatment Study (POTS). Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 2004; 292:1969-1976.
- Pliszka S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:894-921.
- Poznanski EO, Mokros HB. *Manual for the Children's Depression Rating Scale-Revised*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services, 1996.
- Rao N. The clinical pharmacokinetics of escitalopram. *Clinical Pharmacokinetics*, 2007; 46:281-290.
- Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Anxiety Study Group. The Pediatric Anxiety Rating Scale (PARS): development and psychometric properties. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2002; 41:1061-1069.
- Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network. Risperidone treatment of autistic disorder: longer term benefits and blinded discontinuation after six months. *American Journal of Psychiatry*. 2005; 162:1361-1369. (a)
- Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network. A randomized controlled crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Archives of General Psychiatry*, 2005; 62:1266-1274. (b)
- Rho JM, Storey TW. Molecular ontogeny of major neurotransmitter receptor systems in the mammalian central nervous system: norepinephrine, dopamine, serotonin, acetylcholine, and glycine. *Journal of Child Neurology*, 2001; 16:271-279.
- Rosenthal R, Rosnow R, Rubin DB. *Contrasts and Effect Sizes in Behavioral Research*. Cambridge, England: Cambridge University Press, 2000.
- Sallee FR, DeVane CL, Ferrell RE. Fluoxetine-related death in a child with cytochrome P-450 2D6 genetic deficiency. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2000; 10:27-34.
- Sauer JM, Ring BJ, Witcher JM. Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. *Clinical Pharmacokinetics* 2005; 44:571-590.
- Schelleman H, Bilker WB, Strom BL et al. Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD agents. *Pediatrics*, 2011; 127:1102-1110.

- Shaffer D, Gould M, Brasic J et al. A children's global assessment scale (CGAS). *Archives of General Psychiatry*, 1983; 40:1228-1231.
- Stone M, Laughren T, Jones ML et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *British Medical Journal*, 2009; 339:b2880.
- Strohl MP. Bradley's Benzzedrine studies on children with behavioral disorders. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 2011;84:27-33.
- Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rate based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2001; 40:168-179.
- Swanson JM, Gupta S, Lam A et al. Development of a new once-a-day formulation of methylphenidate for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: proof-of-concept and proof-of-product studies. *Archives of General Psychiatry*, 2003; 60:204-211.
- Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL et al. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:1014-1026.
- TADS Team. The Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): short-term effectiveness and safety outcomes. *Journal of the American Medical Association*, 2004; 292:807-820.
- TADS Team. The Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): long-term effectiveness and safety outcomes. *Archives of General Psychiatry*, 2007; 64:1132-1144.
- Thyssen A, Vermeulen A, Fuseau E et al. Population pharmacokinetics of oral risperidone in children, adolescents and adults with psychiatric disorders. *Clinical Pharmacokinetics*, 2010; 49:465-478.
- United States Department of Health and Human Services. Protection of Human Subjects. *Basic HHS Policy for Protection of Human Research Subjects*. Code of Federal Regulations, Title 45, Public Welfare: Part 46 (Subparts A-D): Protections of Human Subjects, Revised January 15, 2009 (available at: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.html>).
- Vitiello B. Long-term effects of stimulant medications on the brain: possible relevance to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2001; 11:25-34.
- Vitiello B, Riddle MA, Greenhill LL et al. How can we improve the assessment of safety in child and adolescent psychopharmacology? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2003; 42:634-641. (a)
- Vitiello B. Ethical considerations in psychopharmacological research involving children and adolescents. *Psychopharmacology*, 2003; 171:86-91. (b)
- Vitiello B, Rohde P, Silva SG et al. Effects of treatment on level of functioning, global health, and quality of life in depressed adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2006; 45:1419-1426.
- Vitiello B, Kratochvil CJ, Silva S et al. Research knowledge among the participants in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:1642-1650.
- Vitiello B. An international perspective on pediatric psychopharmacology. *International Review of Psychiatry*, 2008; 20:121-126.
- Vitiello B. Combined cognitive-behavioural therapy and pharmacotherapy for adolescent depression: does it improve outcomes compared with monotherapy? *CNS Drugs* 2009; 23:271-280. (a)
- Vitiello B, Silva S, Rohde P et al. Suicidal events in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS). *Journal Clinical Psychiatry*, 2009; 70:741-747. (b)
- Vitiello B, Emslie G, Clarke G et al. Long-term outcome of adolescent depression initially resistant to SSRI treatment. *Journal Clinical Psychiatry*, 2011; 71:388-396.
- Vitiello B, Elliott GR, Swanson JM et al. Blood pressure and heart rate in the Multi modal Treatment of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Study over 10 years. *American Journal of Psychiatry*, 2012; 169:167-77.
- Wagner A, Lecavalier L, Arnold LE et al. Developmental Disabilities Modification of Children's Global Assessment Scale (DD-CGAS). *Biological Psychiatry*, 2007; 19:629-635.
- Wigal T, Greenhill LL, Chuang S et al. Safety and tolerability of methylphenidate in preschool children with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2006; 45:1294-1303.
- Wilens TE, Adamson J, Monuteaux MC et al. Effect of prior stimulant treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder on subsequent risk for cigarette smoking and alcohol and drug use disorders in adolescents. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 2008; 162:916-921.
- Zuvekas SH, Vitiello B. Stimulant medication use among US children: a twelve-year perspective. *American Journal of Psychiatry* 2012; 169:160-166..