

Concluye en este número el resumen de algunos artículos del monográfico sobre psicofarmacología pediátrica publicado por la Academia Norteamericana de Psiquiatría de la Infancia y la Adolescencia.

ANTIDEPRESIVOS NO TRICÍCLICOS: TENDENCIAS ACTUALES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Graham E, et al. Nontricyclic antidepressants: current trends in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 38:517-528, 1999.

Como todos sabemos la llegada de los antidepresivos no tricíclicos (básicamente los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina, abreviadamente ISRS) supuso un avance importante en la psiquiatría. Aunque no se ha demostrado su superioridad, poseen menos efectos secundarios, menor toxicidad y un potencial terapéutico más amplio.

Los datos más consistentes sobre eficacia y seguridad en niños y adolescentes provienen de estudios en fase aguda, y todavía siguen necesitándose estudios de tratamientos a largo plazo, al igual que otros destinados a aclarar la farmacocinética de estos fármacos durante el desarrollo evolutivo

Eficacia de los ISRS: Depresión: La mayoría de la información disponible en niños y adolescentes se refiere a la fluoxetina (aunque hay estudios positivos no publicados, según el artículo, con sertralina y paroxetina). Globalmente los datos confirman la eficacia a corto plazo de los ISRS en la depresión mayor grave y persistente. Trastorno Obsesivo Compulsivo: La FDA norteamericana aprueba el uso de Fluvoxamina y Sertralina en el tratamiento de TOC en niños, en coherencia con los estudios que demuestran su eficacia en este trastorno. La utilización de ISRS en otras conductas semejantes al TOC (rituales del autismo, compulsiones en el síndrome de Prader-Willy, conductas autolesivas o tricotilomanía, por ejemplo) está menos documentada aunque hay referencias de utilización exitosa. Mutismo selectivo: Un par de estudios en la última década sugieren la posibilidad de mejoría del mutismo selectivo (descenso de la ansiedad, aumento del habla) con fluoxetina (dosis 10-60 mg/día) en un 65-75% de los pacientes. Trastorno de Tourette: Algunos estudios han mostrado mejoría en la sintomatología de este trastorno (tanto en tics como en obsesiones). Trastorno por déficit de atención e hiperactividad: Acorde con la patofisiología supuesta del TDAH (catecolaminérgica) los intentos de tratamiento con fármacos serotoninérgicos han resultado mayoritariamente infructuosos, sin embargo algunos autores han comunicado su utilidad en el control de síntomas afectivos y comportamentales.

Eficacia de otros antidepresivos no tricíclicos: Depresión: Los estudios de eficacia de Venlafaxina y Nefazodona en niños y adolescentes están en marcha. Hasta la fecha el único estudio con venlafaxina publicado (n=32) no encontró diferencia frente a placebo. Y el único con Nefazodona afirma que mejora al 56% de los niños con depresión refractaria. TDAH: La mayoría de los estudios se han realizado con bupropión, con resultados dispares. Aunque la mayoría de los estudios confirman en su eficacia, no queda clara su utilidad en comparación con los estimulantes. Respecto a la Venlafaxina, los datos preliminares en adultos parecen confirmar su eficacia, y también en niños y adolescentes (los pacientes, de 8-17 años, mejoraron significativamente en las escalas para padres de impulsividad e hiperactividad del cuestionario de Conners).

Eficacia de los IMAO: Depresión: El único estudio citado (datado en 1988) demostró una eficacia clínica de los IMAO irreversibles en el 70% de una muestra de 23 adolescentes (21 de los cuales se incluyeron con el calificativo de resistentes al tratamiento con antidepresivos tricíclicos). Trastornos de ansiedad: Aunque existen varios estudios de la eficacia de los distintos IMAO (reversibles e irreversibles) en la fobia y ansiedad social, trastornos por evitación, etc, los autores del artículo no encontraron ninguno que estudiara la eficacia de estos fármacos en niños o adolescentes. TDAH, tipo residual: Los estudios realizados con IMAO clásicos demuestran una eficacia semejante a la de los estimulantes en el control de los síntomas. Menos claros son los resultados obtenidos con otros IMAO, como la Selegilina (IMAO-B); la mayoría de los estudios no han conseguido demostrar una eficacia superior al placebo, sin embargo hay un estudio en el que el 90% de los pacientes (con TDAH y Tourette comórbido) mejoraron con dosis bajas. En un estudio alemán con Moclobemida (IMAO-A reversible) se produjo una mejoría significativa en 9 de los 12 niños tratados (dosis óptima 150 mg/día).

Efectos adversos: Inhibidores selectivos y no selectivos de la recaptación de serotonina: La mayoría de los efectos adversos son semejantes a los vistos en adultos. De entre ellos destacan uno: la hipomanía. La preocupación principal respecto a los cuadros maníacos estriba en saber si el tratamiento precoz puede inducir una bipolaridad en individuos que de otra manera jamás la hubieran desarrollado. El resto de efectos secundarios principales (síntomas gastrointestinales e insomnio), generalmente son de corta duración y es raro que conduzcan a la supresión del tratamiento. El insomnio, generalmente aliviado por el tratamiento, en algunos casos puede mantenerse o incluso empeorar. Inhibidores de la MAO: Los IMAO reversibles tienen numerosas ventajas sobre los clásicos, tanto en sus escasas interacciones alimentarias y farmacológicas, como en la ausencia de efectos sobre la función cognitiva.

266 *Propiedades farmacológicas y farmacocinéticas:* ISRS: Los distintos fármacos de este grupo (paroxetina, fluvoxamina, sertralina y fluoxetina) se comportan de forma diferente en cuanto a potencia inhibitoria y afectación de otros neurotransmisores in vitro. Sin embargo, in vivo, estas diferencias no parecen derivar en variaciones de eficacia. Sólo la fluoxetina tiene metabolitos activos que son hasta cuatro veces más potentes que la propia molécula original. La unión a proteínas plasmáticas es de superior al 90%, excepto la fluvoxamina que es inferior. La vida media plasmática más larga es la de la fluoxetina (2 días tras dosis única y 8 días tras dosis repetidas, con metabolitos activos hasta 19 días después). Existen pocos datos sobre el efecto de la edad en la absorción, metabolismo, niveles terapéuticos y potenciales interacciones farmacológicas, sin embargo parece que en niños y adolescentes se necesitarían mayores dosis relativas (miligramos por kilogramo de peso) que en adultos. Otros antidepresivos no tricíclicos: El bupropión, la venlafaxina, la trazodona y la nefazodona tienen diferentes modos de acción, pero perfiles de efectos secundarios similares (escasos). La venlafaxina tiene una vida media corta (3-7 horas) por lo que se administra en dos dosis diarias (o en una en la forma de liberación retardada); a diferencia de los ISRS inhibe con mucha menor intensidad el citocromo D450; en niños y adolescentes una dosis diaria de 2 mg/kg genera una concentración media plasmática de 110 ng/ml., claramente inferior a la conseguida en adultos (160 ng/ml con la misma dosis). La absorción de la nefazodona es máxima a la hora y tres horas (dos picos) de su administración oral, y se consiguen niveles estables tras 3-4

días de tratamiento (dos dosis al día); la dosis media utilizada en un estudio con niños y adolescentes (8 a 15 años) fue de 3.4 mg/kg de peso. IMAO: Sólo los IMAO-A irreversibles conducen a crisis hipertensivas tras la ingesta de sustancias que contienen tiramina. Su vida media es corta (hora y media a cuatro horas), pero carece apenas de importancia en su eficacia (pues esta deriva del porcentaje de MAO bloqueada). Se consiguen bloqueos irreversibles a los 5-10 días de iniciado el tratamiento y pueden necesitarse hasta dos semanas para regenerar MAOs activas. Los efectos clínicos de las IMAO hidracidas (isocarboxácida y fenelcina) suelen aparecer más tarde (por término medio a las 3-4 semanas) que los de las no hidracidas (tranilcipromina; inicio de acción promedio a los 10 días).

Efecto de los psicotropos sobre el desarrollo cerebral: No existen estudios sobre los efectos a largo plazo del tratamiento con psicofármacos en el desarrollo del SNC, aún cuando ésta es una de las principales preocupaciones de los psiquiatras infantiles. En el momento de prescribir un fármaco la decisión debe basarse en sopesar el riesgo de evolución y desarrollo alterado en relación con la propia enfermedad y la información existente respecto al fármaco. Los estudios realizados en animales no son concluyentes ni fácilmente extrapolables a los humanos. Parece que la capacidad de síntesis y almacenamiento monoaminérgico persiste durante el desarrollo madurativo, pero algunos estudios apuntan la posibilidad de regulaciones al alza (up-regulation) compensatorias al tratamiento tanto de los lugares de recaptación como de los receptores serotoninérgicos, cuya repercusión real (clínica) no está aclarada.