

# 22

## PSICOFARMACOLOGÍA EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

Luis San Molina, Bernardo Sánchez Fernández, M<sup>o</sup>. Dolores Picouto Fernández,  
Jose Angel Alda Diez, Daniel Muñoz Samons, Montserrat Dolz Abadía,  
Marta Pardo Gallego, Marta Espadas Tejerina y Belén Arranz Marti

<b>Generalidades</b>	<b>443</b>	<b>Estimulantes y atomoxetina</b>	<b>457</b>
<b>Antipsicóticos</b>	<b>445</b>	Introducción	457
Introducción	445	Metilfenidato	459
Antipsicóticos de primera generación	447	Atomoxetina	461
Antipsicóticos de segunda generación	450	<b>Ansiolíticos y otros psicofármacos</b>	<b>462</b>
Antipsicóticos de tercera generación	452	Introducción	462
Nuevos antipsicóticos	452	Tratamientos farmacológicos	463
<b>Antidepresivos</b>	<b>453</b>	<b>Bibliografía</b>	<b>466</b>
<b>Eutimizantes</b>	<b>455</b>		

### GENERALIDADES

El origen de la psicofarmacología pediátrica data del año 1937, cuando Charles Bradley administró una mezcla de levoanfetaminas y dextroanfetaminas (benzedrina) a un grupo de 30 niños con síntomas mixtos conductuales y emocionales y observó que los caracterizados como "ruidosos, agresivos y dominantes" se encontraban más calmados. En el mismo año Mollitch y Eccles publicaron en el *American Journal of Psychiatry* el que quizás fue el primer estudio placebo-control en psiquiatría infantil. En él 93 niños descritos como delincuentes juveniles fueron asignados aleatoriamente a dosis graduales de benzedrina o placebo y el grupo tratado con benzedrina mostró mejoría del aprendizaje, control motor y memoria a corto plazo.

Desde la realización de estos dos estudios ha existido un claro progreso en la investigación psicofarmacológica en niños y adolescentes, aunque también se han presentado importantes vacíos entre la investigación y la práctica clínica. Algunos ejemplos son:

a. Existen alrededor de 100 estudios placebo-control sobre la eficacia del metilfenidato en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) pero sólo unos pocos han evaluado sus efectos a largo plazo (1).

b. El uso del metilfenidato en niños de 2 a 4 años se incrementó de 1-5/1.000 en 1991 a 4-11/1.000 en 1995, pese a la falta de estudios con metilfenidato en este grupo de edad (1).

c. Existe un escaso soporte empírico para el empleo de fármacos en trastornos psiquiátricos como el autismo (2).

d. A pesar de la eficacia demostrada y la seguridad de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) en niños y adolescentes, existen pocos datos sobre la duración apropiada del tratamiento (3).

Los niños y los adultos pueden mostrar respuestas divergentes a los mismos fármacos psicótopos (4). En primer lugar suelen meta-

bolizar y eliminar los fármacos del cuerpo más rápidamente que los adultos, obteniendo como resultado menor vida media del fármaco debido aparentemente a un mayor tamaño del hígado en relación con la proporción total del cuerpo y a una mayor eficiencia del porcentaje de filtración glomerular en los niños comparado con los adultos. Así, los niños requieren mayores dosis por peso para alcanzar concentraciones terapéuticas en comparación con los adultos. Por otra parte, existe la evidencia de que los tres principales sistemas de neurotransmisión implicados en la psicofarmacología están sujetos a los efectos de la edad:

a. Sistema dopaminérgico: los adolescentes presentan mayor riesgo de reacciones distónicas a los neurolépticos (5-7).

b. Sistema serotoninérgico: los niños prepубerales ofrecen un riesgo elevado de efectos activadores secundarios de los ISRS (8, 9).

c. Sistema noradrenérgico: las diferencias en el desarrollo madurativo de la vía noradrenérgica podrían explicar por qué los antidepresivos tricíclicos son menos efectivos en niños con depresión que en los adultos (8, 9).

La alta frecuencia de comorbilidad que se observa en la práctica clínica hace pensar que muchos de los trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes son probablemente heterogéneos respecto a su etiología. A veces no queda claro si estos síndromes mixtos representan una variante de un trastorno. Así, los tics son una característica comórbida común en los jóvenes con TOC; sin embargo, se ha sugerido que los tics relacionados con TOC son fenomenológicamente diferentes de la forma de TOC sin tics (10). En la misma línea, los niños con trastorno del desarrollo acompañado de hiperactividad, impulsividad y dificultades de atención presentan menor respuesta psicofarmacológica favorable que los niños únicamente con TDAH (11). Estos hallazgos apuntan a la importancia de llevar a cabo extensos estudios de tratamiento para identificar los subgrupos clí-

nicamente significativos y los predictores de respuesta positiva y negativa.

Uno de los desafíos de la psiquiatría infantojuvenil es la búsqueda de información a partir de múltiples fuentes: la de los niños y padres y, en muchos casos, la del profesor del niño u otros cuidadores (12). En el proceso de obtención de datos se pueden añadir cuestionarios de síntomas de conducta, cuestionarios autoaplicados a los niños e informes del clínico. Los primeros, efectuados por padres y profesores, permiten comparar al paciente con la población sana. Algunos cuestionarios de síntomas también pueden usarse para evaluar los cambios clínicos a lo largo del tiempo de tratamiento, pero nunca deben reemplazar la entrevista clínica y la observación directa de padres y niños. La integración de toda la información reunida permite identificar el síntoma diana y seleccionar la medicación más apropiada.

El incremento de nuevos fármacos psicótropos, su empleo extendido en poblaciones pediátricas y el incierto impacto de las medicaciones psicótropas sobre el desarrollo subrayan la importancia de valorar los efectos adversos en esta población. De todas formas, el tratamiento psicofarmacológico constituye una de las partes de un tratamiento multimodal que puede incluir otro tipo de intervenciones (13, 14).

La colaboración y el compromiso activo de la familia del niño son esenciales para el cumplimiento del tratamiento farmacológico. Se precisa una entrevista detallada con los padres sobre la recomendación de la medicación y las alternativas de tratamiento para iniciar un tratamiento psicofarmacológico. Una vez elegido, hay que revisar periódicamente la dosis pautada, los efectos secundarios, los resultados sobre los síntomas diana y el final del tratamiento. La entrevista clínica también ofrece una oportunidad para evaluar unas expectativas no realistas sobre la medicación. Los niños y los adolescentes dependen de sus padres en lo que respecta a la administración de la medicación, así que su aprobación por parte de los pa-

dres supone una práctica ética necesaria e imprescindible. La falta de participación de los padres en el tratamiento está estrechamente relacionada con un bajo cumplimiento en la prescripción, lo que determina el éxito o el fracaso de la intervención (14).

Todo plan de tratamiento debe basarse en evidencias empíricas. El International Algorithm Project ha proporcionado tres clases de métodos de tratamiento según su nivel de base empírica (15). Como ejemplo relevante en psicofarmacología pediátrica, existe un adecuado nivel de base empírica en los siguientes casos: estimulantes para el TDAH (1), fluvoxamina para el TOC y otros trastornos de ansiedad (3), sertralina para el TOC y fluoxetina para la depresión y el TOC (8). Dado el rápido desarrollo de la psicofarmacología pediátrica, los clínicos tienen la responsabilidad de incrementar la evidencia empírica disponible para asegurar la mejor opción entre los síntomas diana y las opciones terapéuticas.

La mayoría de los nuevos psicofármacos no tiene una indicación autorizada en menores de 18 años por falta de ensayos clínicos que demuestren su eficacia, pues el art. 13 de la Ley del medicamento de 1990 establece que "la eficacia de los medicamentos para cada una de sus indicaciones deberá establecerse mediante la realización de ensayos clínicos controlados por personas suficientemente cualificadas" (16). Por esta razón, para utilizar medicamentos en indicaciones no autorizadas el procedimiento legal previsto es el uso compasivo, que se regula en España actualmente a través del Real Decreto 223/2004, en cuyo art. 28 se define como "la utilización de medicamentos en investigación en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico, incluidas especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, cuando el médico bajo su exclusiva responsabilidad considere indispensable su utilización" (17). Es decir, todo uso de un medicamento fuera de las indicaciones aprobadas en su ficha técnica en un paciente individual constituye un uso compasivo.

Para solicitar el uso compasivo de un medicamento es imprescindible el consentimiento informado del paciente o de su representante legal. El consentimiento informado se regula en el art. 7 del Real Decreto 223/2004, según el cual el sujeto debe otorgar su consentimiento para el empleo de medicamentos de uso compasivo después de haber entendido en la entrevista previa con el médico los posibles beneficios, riesgos e inconvenientes del empleo de la medicación, así como las alternativas existentes, y después de haber sido informado de su derecho a renunciar al tratamiento en cualquier momento sin que ello le ocasione perjuicio alguno (12-14).

La situación actual es que los trámites administrativos establecidos para la utilización de medicamentos en indicaciones no autorizadas se omiten en múltiples ocasiones, sobre todo en los medicamentos que ya están comercializados con otra indicación o grupo de edad diferente al que se va a emplear.

## ANTIPSIKÓTICOS

### Introducción

Desde la aparición revolucionaria para el tratamiento de la esquizofrenia de los primeros fármacos antipsicóticos a mediados del siglo pasado con la clorpromazina a la cabeza, la introducción de los fármacos antipsicóticos de segunda generación en la década de los 90 (con la excepción de la clozapina en la década de los 70), con un espectro terapéutico más amplio y una mejora en su tolerabilidad, ha asociado un cambio masivo en los hábitos de prescripción propiciado por la definición de éstos como fármacos de primera elección en las guías terapéuticas internacionales en detrimento de los antipsicóticos clásicos o de primera generación.

Su primera utilidad terapéutica fue en el control de la agresividad, la excitación-hiperactividad y la agitación psicomotriz y representó el inicio de la psicofarmacología infantil. Tienen un efecto sedativo (que no induce coma ni anestesia con el incremento de dosis ni provo-

	BASAL	2 s	4 s	6 s	8 s	3 m	6 m	C/6-12 m
Medidas de los síntomas (CGI, PANSS y BPRS-C)	+	+	+	+	+	+	+	+
Efectos adversos: MOSES	+	+	+	+	+	+	+	+
Síntomas extrapiramidales: SAEPS, BAS y AIMS	+	+	+			+	+	+
Presión arterial, pulso, altura, peso e IMC	+		+			+	+	+
Medida de la circunferencia de la cintura	+		+			+	+	+
Análítica en ayunas: recuento hemático, glucosa, insulina, hemoglobina A1c, colesterol total, HDL y LDL, triglicéridos, prolactina, TSH, T <sub>4</sub> , AST y ALT	+					+	+	+
ECG Ionograma urinario y microalbúmina en la orina Medidas funcionales (CAFAS, CGAS, YRS y CBCL)	+				+			
Batería neurocognitiva	+				+			+

AIMS: escala de movimientos anormales involuntarios; BAS: escala de acatisia de Barnes; BPRS-C: escala breve de valoración psiquiátrica para niños; CAFAS: escala de valoración funcional de niños y adolescentes; CBCL: listado de comprobación de la conducta infantil; CGAS: escala de valoración global de los niños; ECG: electrocardiograma; CGI: impresiones clínicas globales; IMC: índice de masa corporal; m: meses; MOSES: escala de control de efectos secundarios (*Monitoring Of Side Effects Scale*); PANSS: escala de síndromes positivos y negativos; s: semanas; SAEPS: escala de síntomas extrapiramidales de Simpson-Angus; T<sub>4</sub>: tiroxina; TSH: hormona estimulante de la tiroides; YSR: autoinforme para jóvenes.

\* No repetir si no presenta alteraciones.

Tabla 1. *Calendario de monitorización del tratamiento con fármacos antipsicóticos en la esquizofrenia. La fase aguda o de titulación abarca hasta la semana 8*

ca dependencia), antipsicótico (síntomas positivos: alteraciones del pensamiento, del tono afectivo y sensorio-perceptivos; síntomas negativos: anhedonia, apatía, empobrecimiento del lenguaje, alogia y aislamiento), antimaniaco y útil en síntomas diana del autismo, como las estereotipias, la agresividad, las reacciones de frustración descontroladas, las autoagresiones y la hiperactividad. Tras un período caracterizado por su uso poco riguroso en cuanto a indicaciones, los fármacos antipsicóticos han presentado un incremento exponencial en su

empleo en niños y adolescentes en virtud fundamentalmente de su indicación en el tratamiento de cuadros clínicos no psicóticos.

La esquizofrenia de inicio precoz (entre los 13 y los 19 años) y aún más la de inicio muy precoz (con 12 años o menos) presenta más frecuencia de subtipos indiferenciados, menos síntomas positivos, más síntomas negativos, menor coeficiente intelectual e inicio predominantemente insidioso con sintomatología inespecífica durante 2 o 3 años (18). Su mayor deterioro

cognitivo, funcional y social se enmarca en una evolución crónica incapacitante (19). Los síntomas psicóticos de este grupo de esquizofrenia son más resistentes al tratamiento farmacológico (20), necesario a largo plazo y peor tolerado que en la población adulta en cuanto a problemas metabólicos, ganancia de peso (21-25), hiperprolactinemia, efectos secundarios extrapiramidales (26, 27), sedación y efectos adversos vegetativos (28). Desde este punto de vista la elección del fármaco antipsicótico supone una de las decisiones más importantes ante este grupo diagnóstico. El incumplimiento de la medicación se sitúa hasta en un 75% de los casos y se relaciona con altas tasas de recaída. Se recomienda la monitorización cuidadosa de la efectividad del tratamiento y de sus efectos adversos (29), así como la retirada supervisada del tratamiento tras 12 meses de período libre de síntomas (tabla 1).

Las indicaciones con evidencias suficientes para los fármacos antipsicóticos comprenden la esquizofrenia (30-32), el trastorno bipolar (TBP) (33-35), la irritabilidad asociada al autismo (36, 37), el trastorno de conducta con agresividad (38, 39) y el trastorno por tics crónicos. Otras indicaciones como tratamiento coadyuvante incluyen el trastorno afectivo unipolar y el TOC.

Los niños y adolescentes presentan importantes particularidades en cuanto a las indicaciones con evidencias suficientes y sin evidencias suficientes, disponibilidad de informes de seguridad y eficacia, dosis terapéuticas y máximas recomendadas, variables farmacocinéticas y farmacodinámicas y datos de tolerabilidad y efectos secundarios (40, 41).

Si es posible conviene definir la dosis terapéutica por kilogramo de peso y día. Dada la mayor sensibilidad a los efectos secundarios a menor edad del paciente, las dosis iniciales han de ser proporcionalmente más bajas, con incrementos más paulatinos y mayor fraccionamiento a lo largo del día, aunque la dosis terapéutica final sea proporcionalmente más alta que en la población adulta (42).

En el contexto favorable del desarrollo de la psiquiatría infantil y el aumento en la investigación psicofarmacológica en menores se están debatiendo y definiendo con mayor evidencia las supuestas ventajas de los nuevos fármacos antipsicóticos ahora que se dispone de más experiencia con ellos (26, 28, 43-46).

### Antipsicóticos de primera generación

Su afinidad por el receptor dopaminérgico  $D_2$  fundamenta su potencia antipsicótica.

#### CLORPROMAZINA

##### DOSIS Y FARMACODINAMIA

Se establece una dosis de referencia de 100 mg de este fármaco con la que se comparan el resto de los antipsicóticos en cuanto a afinidad por el receptor dopaminérgico  $D_2$  y/o al perfil farmacocinético. El cálculo de dosis entre los 6 y los 12 años es de 0,5 mg/kg/4-6 horas v.o., de 1 mg/kg/6-8 horas por vía rectal y de 0,5 mg/kg/6-8 horas i.m. La dosis antipsicótica recomendada para niños es de 150-200 mg/día y para adolescentes de 225-375 mg/día. La ocupación de receptor  $D_2$  relacionable con la eficacia clínica en controlar síntomas psicóticos en la esquizofrenia es del 78-80%, que corresponde a una dosis de 100-200 mg y a unas concentraciones plasmáticas del fármaco de 10 nmol/l.

##### FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad es del 25-65%, la unión a proteínas del 95-99% y la semivida de 16-30 horas. En su metabolismo hepático la isoenzima del citocromo P450 involucrada con potencia alta es la 2D6 (también las 1A2 y 3A4) e inhibe las 1A2, 2D6, 2C19 y 2E1 (y débilmente las 3A4 y 2C9).

##### INDICACIONES

Indicación con evidencias suficientes para esquizofrenia aprobada por la FDA desde los 13 años. Indicaciones sin evidencias suficientes para esquizofrenia y trastorno de conducta aprobadas por la FDA desde los 6 años. Se dispone de informes de seguridad desde los 6 meses de edad. No se dispone de ensayos

clínicos controlados positivos en la población pediátrica.

#### TRIFLUOPERAZINA

##### *DOSIS Y FARMACODINAMIA*

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 5-6 mg. El cálculo de dosis entre los 6 y los 12 años es de 1 mg/24 horas v.o. o 1 mg/12 horas v.o. de inicio y de 1 mg/24 horas i.m. o 1 mg/12 horas i.m. para sintomatología grave. La dosis antipsicótica recomendada para niños es de 2-10 mg/día y para adolescentes de 6-15 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 10-15 mg/día. La ocupación de receptor D<sub>2</sub> relacionable con la eficacia clínica en controlar síntomas psicóticos positivos de esquizofrenia es del 75-80%, que corresponde a una dosis de 5-10 mg.

##### *FARMACOCINÉTICA*

Su unión a proteínas es del 95-99% y la semivida de 13 horas. En su metabolismo hepático la isoenzima del citocromo P450 involucrada es la 1A2.

##### *INDICACIONES*

Indicación sin evidencias suficientes para esquizofrenia aprobada por la FDA desde los 6 años.

#### PERFENAZINA

##### *DOSIS Y FARMACODINAMIA*

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 8-10 mg. La dosis antipsicótica recomendada para niños es de 6-12 mg/día y para adolescentes de 12-22 mg/día. La ocupación de receptor D<sub>2</sub> relacionable con la eficacia clínica en controlar síntomas psicóticos positivos de esquizofrenia es del 79%, que corresponde a una dosis de 4-8 mg.

##### *FARMACOCINÉTICA*

La biodisponibilidad es del 25%, su unión a proteínas del 91-92% y la semivida de 9-21 horas. En su metabolismo hepático la isoenzima del citocromo P450 involucrada con potencia alta y que además resulta inhibida por el fármaco es la 2D6 (también están involucradas e inhibidas 1A2, 3A4, 2C9 y 2C19).

##### *INDICACIONES*

Se dispone de informes de seguridad desde los 12 años.

#### FLUFENAZINA

##### *DOSIS Y FARMACODINAMIA*

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 2 mg. La dosis antipsicótica recomendada para niños es de 1,5-5 mg/día y para adolescentes de 2,5-10 mg/día. El cálculo de dosis es de 0,04 mg/kg/día (intervalo desde 0,5 hasta 10 mg/día). No se dispone de información sobre la ocupación de receptor D<sub>2</sub> relacionable con la eficacia clínica en la esquizofrenia.

##### *FARMACOCINÉTICA*

La biodisponibilidad es del 1-50%, su unión a proteínas del 90-99% y la semivida de 13-58 horas. En su metabolismo hepático la isoenzima del citocromo P450 involucrada es la 2D6 y la inhibe con potencia alta (y también las 1A2, 3A4 y 2E1).

##### *INDICACIONES*

Se dispone de informes de seguridad desde los 12 años.

#### PERICIAZINA

##### *DOSIS Y FARMACODINAMIA*

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 15 mg. La dosis antipsicótica recomendada para niños es de 2,5-5 mg/día y para adolescentes de 5-30 mg/día. Se calcula un incremento de dosis de 1 a 3 mg por cada año de edad. No se dispone de información sobre la ocupación de receptor D<sub>2</sub>.

##### *FARMACOCINÉTICA*

No se dispone de información acerca de su biodisponibilidad ni de su unión a proteínas. Su semivida es de 16-27 horas. En su metabolismo hepático la isoenzima del citocromo P450 involucrada es la 2D6.

##### *INDICACIONES*

Se dispone de informes de seguridad desde los 5 años.

## HALOPERIDOL

### DOSIS Y FARMACODINAMIA

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 2 mg. El cálculo de la dosis entre los 3 y los 12 años (15-40 kg) es de 0,5 mg de inicio, incrementando la dosis 0,5 mg c/5-7 días (repartido en 2-3 tomas). Para trastornos psicóticos el cálculo de dosis es de 0,05-0,15 mg/kg/día y para trastornos no psicóticos de 0,025-0,075 mg/kg/día (0,025 mg/kg/día para trastornos de conducta, lo que equivale a aproximadamente 0,5-2 mg/día; y 0,044 mg/kg/día para trastorno por tics crónicos si se usa en tratamiento combinado, p.e. con trazodona; la dosis media empleada como monoterapia es de 3,5 mg/día entre los 7 y los 16 años). La dosis antipsicótica recomendada para niños es de 1 a 4 mg/día y para adolescentes de 2 a 9 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 10 mg/día. La ocupación de receptor D<sub>2</sub> relacionable con la eficacia clínica en controlar síntomas psicóticos positivos de esquizofrenia es del 75-89%, que corresponde a una dosis de 4-6 mg y a una concentración plasmática del fármaco de 6-13 nmol/l.

### FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad es del 40-80%, la unión a proteínas del 92% y la semivida de 20-24 horas. En su metabolismo hepático la isoenzima involucrada con potencia alta es la 3A4 (y débilmente las 1A2 y 2D6) e inhibe con potencia alta la 2D6 (y también la 3A4).

Además de la vía oral presenta la intramuscular.

### INDICACIONES

Indicación con evidencias suficientes para esquizofrenia aprobada por la FDA desde los 13 años. Indicaciones sin evidencias suficientes para esquizofrenia, trastorno de conducta y trastorno por tics crónicos aprobadas por la FDA desde los 3 años. Se dispone de ensayos clínicos controlados positivos en la población pediátrica.

## PIMOZIDE

### DOSIS Y FARMACODINAMIA

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 2 mg. El cálculo de la dosis de inicio es

de 0,05 mg/kg por la noche, incrementando la dosis c/3 días hasta un máximo de 0,2/kg/día (10 mg/día), lo que equivale a 3,4 mg/día de media en el tratamiento del trastorno por tics crónicos entre 7 y 16 años. El intervalo de dosis habitual está entre 1 y 5 mg/día. La dosis antipsicótica recomendada para niños es de 1 a 4 mg/día y para adolescentes de 3 a 8 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 10 mg/día. La ocupación de receptor D<sub>2</sub> relacionable con la eficacia clínica en controlar síntomas psicóticos positivos de esquizofrenia es del 77-79%, que corresponde a una dosis de 4-8 mg.

### FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad es del 15-50%, la unión a proteínas del 97% y la semivida de 29-55 horas. En su metabolismo hepático la isoenzima involucrada con potencia alta es la 3A4 (y débilmente la 1A2) e inhibe con potencia alta la 2D6 (y también la 3A4).

### INDICACIONES

Indicación con evidencias suficientes para trastorno por tics crónicos aprobada por la FDA desde los 12 años. Se dispone de informes de seguridad desde los 2 años de edad.

## ZUCLOPENTIXOL

### DOSIS Y FARMACODINAMIA

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 12 mg. El cálculo de la dosis de inicio es de 10-25 mg, incrementando 10-20 mg c/2-3 días y considerándose el intervalo terapéutico habitual entre 20 y 60 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 100 mg/día. No se dispone de información acerca de la ocupación de receptor D<sub>2</sub>.

### FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad es del 44%, la unión a proteínas del 98% y la semivida de 12-28 horas. En su metabolismo hepático la isoenzima involucrada y que además resulta inhibida por el fármaco es la 2D6.

Además de la vía oral presenta la intramuscular acufase o de acción aguda y la depot.

#### INDICACIONES

No dispone en la población infantojuvenil.

#### Antipsicóticos de segunda generación

Presentan afinidad por diferentes subtipos de receptores dopaminérgicos distintos al D<sub>2</sub> y por receptores serotoninérgicos (fundamentalmente 5-HT<sub>2A</sub>), lo que les confiere un nuevo perfil antipsicótico con mayor eficacia sobre la sintomatología negativa de la esquizofrenia y menores efectos adversos de tipo cognitivo (47), extrapiramidal (agudo y tardío) e hiperprolactinemia. Tienden a presentar una disociación del receptor dopaminérgico D<sub>2</sub> más rápida.

#### CLOZAPINA

##### DOSIS Y FARMACODINAMIA

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 200-250 mg. El cálculo de la dosis puede seguir la siguiente pauta: 6,25-12,5 mg el primer día y 25-50 mg el segundo, incrementando la dosis 6,25-12,5 mg/semana. La dosis abarca un intervalo entre 0,34 y 7,53 mg/kg/día, que corresponde aproximadamente a 50-450 mg/día. Se recomienda dividir las dosis a lo largo del día. La dosis antipsicótica recomendada para niños es de 100 a 350 mg/día y para adolescentes de 225 a 450 mg/día. La ocupación de receptor D<sub>2</sub> relacionable con la eficacia clínica en la esquizofrenia es del 38-68%, que corresponde a una dosis de 300-900 mg y a una concentración plasmática del fármaco de 600-2500 nmol/l. La ocupación terapéutica de receptor 5-HT<sub>2A</sub> es del 85-94%, que se corresponde con dosis superiores a 125 mg. La ratio de afinidad 5-HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub> es 30/1.

##### FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad es del 40-60%, la unión a proteínas del 95% y la semivida de 15-20 horas. En su metabolismo hepático las isoenzimas involucradas con potencia alta son la 1A2 y la 3A4 (y débilmente las 2D6, 2C9, 2C19 y 2E1) e inhibe las 2C9 y 2C19 (y débilmente las 1A2, 2D6 y 3A4).

#### INDICACIONES

Indicación sin evidencias suficientes para esquizofrenia resistente aprobada por la FDA desde los 6 años. Se dispone de ensayos clínicos controlados con resultados positivos en la población pediátrica.

#### RISPERIDONA

##### DOSIS Y FARMACODINAMIA

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 2-2,5 mg. El cálculo de la dosis puede realizarse con la referencia de 0,03-0,17 mg/kg/día, que corresponde a un intervalo de 0,25 a 9 mg/día (0,5-1 mg/día en el trastorno de conducta y 0,5-3 mg/día como coadyuvante en el TOC). Se recomienda iniciar el tratamiento con 0,25 mg/12 horas. La dosis antipsicótica recomendada para niños es de 1 a 2 mg/día y para adolescentes de 2,5 a 4 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 10 mg/día. La ocupación de receptor D<sub>2</sub> relacionable con la eficacia clínica en la esquizofrenia es del 60-75%, que corresponde a una dosis de 2 a 4 mg, y del 63-85%, que corresponde a una dosis de 2 a 6 mg y a una concentración plasmática del fármaco de 36-252 nmol/l. La ocupación terapéutica de receptor 5-HT<sub>2A</sub> es del 60-90%, que se corresponde con una dosis de 1 a 4 mg. La ratio de afinidad 5-HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub> es 8/1.

##### FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad es del 60-80%, la unión a proteínas del 88-90% y la semivida de 20-24 horas. En su metabolismo hepático la isoenzima involucrada con potencia alta es la 2D6 y también la 3A4 y ambas son inhibidas por el fármaco (la 3A4 más débilmente).

#### INDICACIONES

Indicaciones con evidencias suficientes para esquizofrenia (aprobada por la FDA desde los 13 años y por la EMA desde los 15 años), TBP (aprobada por la FDA desde los 10 años), irritabilidad asociada al autismo (aprobada por la FDA desde los 6 años) y trastorno de conducta (aprobada por la FDA y la EMA desde los 5 años y durante 6 semanas). Indicaciones sin datos suficientes para trastorno por tics cróni-

cos. Se dispone de ensayos clínicos controlados positivos en la población pediátrica.

#### RISPERIDONA DEPOT

##### *DOSIS Y FARMACODINAMIA*

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 1,8-25 mg c/2 semanas. La ocupación de receptor  $D_2$  relacionable con la eficacia clínica en la esquizofrenia es del 59-83%, que corresponde a una dosis de 50-75 mg c/2 semanas. No se dispone de información en cuanto al bloqueo 5-HT<sub>2A</sub>.

##### *FARMACOCINÉTICA*

La unión a proteínas y el metabolismo hepático es equivalente a la risperidona por vía oral.

Su única vía de administración es intramuscular de acción prolongada.

##### *INDICACIONES*

No dispone en la población infantojuvenil.

#### OLANZAPINA

##### *DOSIS Y FARMACODINAMIA*

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 7,5-10 mg. El cálculo de la dosis puede realizarse con la referencia de 0,15-0,41 mg/kg/día y seguir la siguiente pauta: 2,5-5 mg/día de inicio, incrementando 2,5-5 mg c/semana. El intervalo de dosis habitual es de 2,5-20 mg/día. La dosis antipsicótica recomendada para niños es de 5-10 mg/día y para adolescentes de 10-15 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 20 mg/día. La ocupación de receptor  $D_2$  relacionable con la eficacia clínica en la esquizofrenia es del 55-80%, que corresponde a una dosis de 5 a 20 mg y a una concentración plasmática del fármaco de 59-187 nmol/l, y del 83-88%, que corresponde a una dosis de 30-40 mg. La ocupación terapéutica de receptor 5-HT<sub>2A</sub> es del 90-98%, que se corresponde con una dosis de 5-20 mg. La ratio de afinidad 5-HT<sub>2A</sub>/ $D_2$  es 50/1.

##### *FARMACOCINÉTICA*

La biodisponibilidad es del 57-80%, la unión a proteínas del 93% y la semivida de 30-36 ho-

ras. En su metabolismo hepático la isoenzima del citocromo P450 involucrada con potencia alta es la 1A2 (y débilmente la 2D6) y es inhibida por el fármaco la 1A2 (y débilmente las 2D6, 3A4, 2C9 y 2C19).

##### *INDICACIONES*

Indicaciones con evidencias suficientes para la esquizofrenia (aprobada por la FDA desde los 13 años) y el TBP (aprobada por la FDA desde los 10 años). Se dispone de ensayos clínicos controlados positivos en la población pediátrica.

#### QUETIAPINA

##### *DOSIS Y FARMACODINAMIA*

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 300-400 mg. El cálculo de la dosis puede seguir la siguiente pauta: 12,5 mg/12 horas de inicio incrementando 12,5-25 mg/día según la tolerabilidad y repartido en 2 tomas/día. La dosis antipsicótica recomendada para niños es de 150-400 mg/día y para adolescentes de 250-550 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 800 mg/día. La ocupación de receptor  $D_2$  relacionable con la eficacia clínica en la esquizofrenia es del 20-44%, que corresponde a una dosis de 300-700 mg, con una ocupación terapéutica de receptor 5-HT<sub>2A</sub> del 21-80%, que se corresponde con una dosis de 150-600 mg. La ocupación más alta de los receptores se produce entre las 2 y 12 horas posteriores a la toma. La ratio de afinidad 5-HT<sub>2A</sub>/ $D_2$  es 1/1.

##### *FARMACOCINÉTICA*

La biodisponibilidad es del 10%, la unión a proteínas del 83% y la semivida de 7-10 horas. En su metabolismo hepático la isoenzima involucrada con potencia alta es la 3A4 (y también la 2D6).

##### *INDICACIONES*

Indicaciones con evidencias suficientes para esquizofrenia (aprobada por la FDA desde los 13 años) y TBP (aprobada por la FDA desde los 10 años). Se dispone de ensayos clínicos controlados positivos en la población pediátrica.

#### AMISULPRIDE

##### DOSIS Y FARMACODINAMIA

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 300-400 mg. La dosis antipsicótica recomendada para niños es de 50-400 mg/día y para adolescentes de 300-600 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 800 mg/día.

##### FARMACOCINÉTICA

La semivida se sitúa entre las 12 y las 17 horas.

##### INDICACIONES

No dispone en la población infantojuvenil.

#### ZIPRASIDONA

##### DOSIS Y FARMACODINAMIA

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 40-80 mg. El cálculo de la dosis puede seguir la siguiente pauta: 5 mg/día de inicio e incrementar 12,5-25 mg/día. El intervalo de dosis habitual es de 40-160 mg/día (5-40 en el trastorno por tics crónicos). La dosis antipsicótica recomendada para niños es de 40-100 mg/día y para adolescentes de 80-140 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 160 mg/día. La ocupación de receptor D<sub>2</sub> con eficacia clínica en la esquizofrenia es del 45-75%, que corresponde a una dosis de 40-80 mg, con una ocupación terapéutica de receptor 5-HT<sub>2A</sub> del 80-90%, que se corresponde con una dosis de 40-80 mg. La ratio de afinidad 5-HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub> es 11/1.

##### FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad es del 30% (60% con comida), la unión a proteínas del 99% y la semivida de 7-10 horas. En su metabolismo hepático la isoenzima involucrada con potencia alta es la 3A4 y resultan inhibidas débilmente por el fármaco las 2D6 y 3A4.

##### INDICACIONES

Indicaciones sin evidencias suficientes para trastorno por tics crónicos. No se dispone de ensayos clínicos controlados positivos en la población pediátrica.

#### Antipsicóticos de tercera generación

Presentan actividad agonista parcial en el receptor dopaminérgico D<sub>2</sub>.

#### ARIPRAZOL

##### DOSIS Y FARMACODINAMIA

La dosis equivalente a 100 mg de clorpromazina es de 5-10 mg. La dosis antipsicótica recomendada para niños es de 10-15 mg/día y para adolescentes de 10-20 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 30 mg/día. La ocupación de receptor D<sub>2</sub> relacionable con la eficacia clínica en esquizofrenia es del 40-95%, que corresponde a una dosis de 0,5-30 mg. No se dispone de información acerca de la ocupación de receptor 5-HT<sub>2A</sub>.

##### FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad es del 30% (60% con comida), la unión a proteínas del 99% y la semivida de 7-10 horas. En su metabolismo hepático las isoenzimas involucradas son la 2D6 y la 3A4.

Además de la vía oral presenta la intramuscular, que no tiene aprobación para la población infantojuvenil.

##### INDICACIONES

Indicaciones con evidencias suficientes para esquizofrenia (aprobada por la FDA desde los 13 años y por la EMA desde los 15 años), TBP (aprobada por la FDA desde los 10 años) e irritabilidad asociada a autismo (aprobada por la FDA desde los 6 años). Se dispone de ensayos clínicos controlados positivos en la población pediátrica.

#### Nuevos antipsicóticos

#### PALIPERIDONA

Metabolito activo de la risperidona sin metabolismo hepático y con un perfil farmacocinético con menos oscilaciones en las concentraciones plasmáticas por su mecanismo de liberación osmótica. Dispone de indicación con evidencias suficientes para la esquizofrenia (aprobada por la FDA desde los 13 años). No se dispone de ensayos clínicos controlados positivos en la población pediátrica.

#### AZENAPINA E ILOPERIDONA

No disponen de indicaciones en la población infantojuvenil ya que no existen ensayos clínicos controlados positivos en la población pediátrica.

#### ANTIDEPRESIVOS

Los fármacos antidepresivos pueden estar indicados para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad y trastorno obsesivo-compulsivo del niño y del adolescente.

La depresión mayor es una patología frecuente en la edad pediátrica. Se estima que al final de la adolescencia aproximadamente un 20% de la población la habrá padecido pero sólo el 25% de los casos se diagnostican (48, 49). Detectar y tratar la depresión en la infancia y adolescencia es crucial puesto que se asocia a un aumento de riesgo de sufrir depresión, otros trastornos psiquiátricos (abuso de alcohol y drogas, trastornos de conducta y de personalidad y comportamientos suicidas) y desadaptación sociolaboral en la vida adulta (50, 51).

Las bases del tratamiento de la depresión mayor en niños y adolescentes no son farmacológicas. Las guías de práctica clínica españolas e inglesas (NICE) reservan un papel limitado a la farmacoterapia con antidepresivos y recomiendan su uso sólo en casos refractarios a psicoterapias o en casos de moderada-alta gravedad (51, 52). Actualmente no contemplan el uso de antidepresivos en monoterapia, sino que aconsejan en todos los casos asociarlos con psicoterapia y siempre bajo prescripción y estrecha supervisión de un psiquiatra. A día de hoy sólo la fluoxetina y el escitalopram han logrado la indicación de la FDA para el tratamiento de la depresión mayor en niños a partir de los 8 y 12 años, respectivamente. La agencia reguladora española "recomienda" el uso de fluoxetina y sertralina en la depresión en la infancia, pero no ha aprobado la indicación de uso para ningún antidepresivo.

Estas limitaciones en el empleo de los antidepresivos en la depresión en la infancia y adoles-

encia obedecen a que a pesar de haberse realizado múltiples ensayos clínicos en las últimas décadas los antidepresivos globalmente han demostrado limitada eficacia en la población pediátrica, especialmente en menores de 12 años (53, 54). Esto no se debe a que existan tasas bajas de respuesta en los grupos tratados con antidepresivos en los ensayos clínicos, sino principalmente a la altísima tasa de respuesta al placebo (30-60%), especialmente acentuada en estudios multicéntricos, que incluyen patología más leve y niños de menor edad (55).

La eficacia no es uniforme entre grupos de antidepresivos; los ISRS son los que han demostrado mayor eficacia. En un metaanálisis realizado en 2007 que incluyó 27 ensayos clínicos con ISRS realizados tanto en depresión (15 ensayos) como en TOC (6 ensayos) y en otros trastornos de ansiedad (6 ensayos), Bridge et al (56) estimaron que el *Number Needed to Treat to Benefit* (NNTB) para los ISRS en conjunto sería de 10 (IC 95%, 7-15), 6 (4-8) y 3 (2-5), respectivamente. Según una revisión sistemática de la Cochrane de 2009 (57) la eficacia resulta dispar entre los diferentes ISRS. La fluoxetina ha demostrado mayor eficacia (NNTB de 4-6 según el reputado estudio TADS [58]) y mejor perfil beneficio/riesgo y ha sido el único fármaco que ha evidenciado superioridad frente a placebo en la población menor de 12 años. Escitalopram, citalopram y sertralina arrojan datos contradictorios y la paroxetina no es superior al placebo, con un perfil de beneficio/riesgo claramente desfavorable. En 2010 también se publicó una revisión sistemática Cochrane que evalúa la eficacia de los antidepresivos tricíclicos (59) en 13 ensayos clínicos que incluyen población infantil y adolescente. La revisión concluye que los ADT no son útiles en depresiones prepuberales pero puede existir un efecto marginal en adolescentes, aunque su magnitud es tan pequeña que el ratio beneficio/efectos secundarios no justifica su uso ni siquiera en esta población.

No sólo la eficacia sino también la seguridad del uso de antidepresivos en la infancia ha sido

Antes de prescribir	<p>Asegurarse de que la indicación de tratamiento farmacológico es correcta</p> <p>Proporcionar información verbal y escrita al paciente y su familia con los objetivos del tratamiento, expectativas realistas de mejoría y efectos secundarios</p> <p>Hacer una evaluación basal de sintomatología depresiva y del grado de limitación funcional. Cuando sea posible utilizar escalas validadas para la población infantil, como la CDRS-R (<i>Children Depression Rating Scale Revised</i>), C-GAS (<i>Children Global Assessment Scale</i>) o GAF (<i>Global Assessment of Functioning</i>)</p> <p>Hacer una evaluación basal de "efectos secundarios"; documentar la presencia de sintomatología ansioso-depresiva (irritabilidad, ansiedad, agitación, hostilidad, insomnio, hiporexia y somatizaciones gastrointestinales) y de ideación suicida que más tarde pueda malinterpretarse como efectos secundarios de la medicación</p> <p>Evaluar la existencia de contraindicaciones y la presencia de interacciones medicamentosas. La mayoría de los antidepresivos disminuyen la actividad del citocromo P-450 y pueden aumentar los niveles de fármacos como la atomoxetina, el diazepam, la pimocida y <math>\beta</math>-bloqueantes. Se recomienda revisar las interacciones de cada fármaco individualmente antes de prescribirlos</p>
Elección del fármaco	<p>Primera elección: fluoxetina, puesto que es el antidepresivo con mejor perfil riesgo/beneficio y el único que ha demostrado eficacia en niños prepúberes</p> <p>Segunda elección: escitalopram, sertralina o citalopram</p> <p>No se recomienda el uso de paroxetina, venlafaxina, antidepresivos tricíclicos, IMAO ni hierba de San Juan</p>
Dosis de inicio, escaladas de dosis y dosis diana	<p>Comenzar con una dosis menor que en adultos (5-10 mg/día de fluoxetina, 5 mg/día de escitalopram, 5-10 mg/día de citalopram y 25 mg/día de sertralina)</p> <p>Los incrementos de dosis deben realizarse más lentamente que en adultos, dejando pasar 1-3 semanas entre cada aumento de dosis</p> <p>La dosis diana en adolescentes es similar a la de adultos (en niños prepuberales puede ser igual o algo menor que en adultos)</p>
Seguimiento	<p>Monitorización de sintomatología depresiva: se recomienda evaluar la presencia de cambios en síntomas depresivos <i>c/4</i> semanas y esperar al menos 6-8 semanas de tratamiento (4 de ellas a dosis óptima) para determinar la eficacia. No es probable que tratando durante más tiempo mejore la respuesta si no se ha obtenido mejoría al cabo de 8 semanas de tratamiento o si la mejoría es sólo parcial al cabo de 12 semanas</p> <p>Monitorización de cambios en la capacidad funcional del paciente: una mejoría en la sintomatología depresiva debe acompañarse de un incremento en la capacidad funcional del paciente y, si no se produce, se ha de descartar la presencia de patologías comórbidas</p> <p>Monitorización del cumplimiento terapéutico: explorar creencias familiares acerca de la medicación y la presencia de efectos secundarios que puedan disminuir el cumplimiento</p> <p>Monitorización de efectos secundarios e ideación suicida: es crucial monitorizar la aparición o reagudización de ideación suicida y autolesiones, especialmente durante el primer mes de tratamiento. La FDA recomienda realizar evaluaciones semanales durante las primeras 4 semanas de tratamiento y con periodicidad quincenal pasado el primer mes</p>
Duración del tratamiento	<p>Mantener el tratamiento en la misma dosis que ha producido la mejoría durante al menos 6-12 meses desde que se alcanza la remisión sintomatológica (entendiendo como remisión la presencia de menos de dos síntomas depresivos en las últimas 8 semanas). Algunos autores recomiendan mantenerlo más tiempo en casos en los que se haya tardado mucho tiempo en alcanzar la remisión clínica, en depresiones recurrentes, en depresiones dobles y con altos niveles de comorbilidad y conflictiva sociofamiliar</p> <p>Durante la fase de mantenimiento se recomienda realizar revisiones cada 1-3 meses</p>
Retirada del tratamiento antidepresivo	<p>Es recomendable elegir un período de bajo estrés emocional, generalmente los vacacionales</p> <p>Para minimizar la aparición de sintomatología de retirada se recomienda suspender el tratamiento lenta y progresivamente a lo largo de 6-12 semanas</p>

Tabla 2. Aspectos prácticos en el uso de antidepresivos en la infancia

objeto de un intenso debate en las últimas dos décadas, especialmente tras la publicación por las agencias reguladoras británica (MHRA) y americana (FDA) en 2003 y 2004 de una alerta ante la existencia de una asociación entre el uso de ISRS en niños y adolescentes y el aumento del riesgo de ideación suicida y autolesiones. A raíz de ello se revisaron y publicaron estudios que no habían salido a la luz y que resultaban negativos o desfavorables a los ISRS en su perfil de efectos secundarios (60). También se ha fomentado la realización de ensayos clínicos mejor diseñados, como el TADS (58), el TORDIA (61) o el ADAPT (62), no financiados por la industria, que incluyen a pacientes más graves y que están pensados para detectar de forma sistemática efectos secundarios relacionados con el suicidio. Estos estudios identifican una disminución de la ideación suicida con tratamiento con fluoxetina (63), aunque menor que con la psicoterapia cognitivo-conductual o la asociación de ambas. En su metaanálisis de 2007 Bridge et al (56) ya no identifican un incremento en el riesgo relativo de eventos relacionados con suicidio asociado al uso de ISRS. Otros metanálisis, como el de la Cochrane de 2009, identifican un pequeño aunque significativo aumento del riesgo (57). No obstante, estos datos son difíciles de interpretar puesto que contrastan con estudios epidemiológicos

que han identificado un incremento en la tasa de suicidios consumados desde la alerta de 2003-2004, fecha a partir de la cual disminuyen las prescripciones de ISRS.

Resumiendo, aunque la evidencia de eficacia de los antidepresivos en la depresión infantojuvenil es limitada, puede que sea mayor en pacientes más graves, que generalmente se excluyen en los ensayos clínicos. Su perfil riesgo/beneficio parece más favorable en trastornos de ansiedad y TOC (64) (tabla 2).

### EUTIMIZANTES

Constituyen el conjunto de fármacos utilizados en el tratamiento del TBP. Se estima que un 20-40% de la enfermedad bipolar comienza en la infancia o adolescencia y afecta a un 1% de la población pediátrica (65). Aunque el uso de fármacos eutimizantes es normalmente el pilar del tratamiento del TBP en niños y adolescentes, el tratamiento debe ser integral y multidisciplinar y abordar también aspectos psicológicos y sociales de la enfermedad (66).

La evidencia de eficacia de fármacos en el TBP en la infancia resulta limitada. No son demasiados los estudios doble ciego controlados con placebo realizados en esta franja de edad y los efectuados se centran mayoritariamente en el

FÁRMACO	INDICADO POR LA FDA EN INFANCIA-ADOLESCENCIA (SÍ/NO; EDADES)	INDICACIONES DE LA FDA PARA TBP DE LA INFANCIA-ADOLESCENCIA
Litio	Sí; ≥ 12 años	Episodios de manía aguda Mantenimiento
Ácido valproico	No	Ninguna en la infancia
Carbamazepina	No	Ninguna en la infancia
Risperidona	Sí; ≥ 10 años	Episodios de manía/mixtos en TBP I
Olanzapina	Sí; ≥ 13 años	Episodios de manía/mixtos en TBP I de adolescentes
Quetiapina	Sí; ≥ 10 años	Episodios maníacos TBP I
Aripiprazol	Sí; ≥ 10 años	Episodios maníacos/mixtos en TBP I Mantenimiento

Tabla 3. *Indicaciones de la FDA para el tratamiento del TBP en la infancia-adolescencia*

FÁRMACO	EFFECTOS SECUNDARIOS MÁS IMPORTANTES	MONITORIZACIÓN DE EFECTOS SECUNDARIOS	MONITORIZACIÓN DE CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS	OBSERVACIONES
Litio	Náuseas, temblor, cefalea, acné, ganancia ponderal, disfunción tiroidea y diabetes insípida y teratogenicidad (anomalía de Epstein)	Peso, talla, IMC, presión arterial, hemograma, función tiroidea, función renal, calcio, análisis de orina y test de embarazo antes de comenzar el tratamiento y cada 3-6 meses	1 semana tras comenzar/cambiar de dosis hasta niveles estables; después c/3-6 meses Concentraciones terapéuticas: fase maníaca aguda: 1-1,5 mEq/l; mantenimiento: 0,8-1,2 mEq/l	ANE y fármacos/circunstancias que disminuyan el aclaramiento renal/deshidratación aumentan las concentraciones plasmáticas y pueden producir toxicidad
Ácido valproico	Sedación, cefalea, síntomas gastrointestinales, ganancia ponderal, pancreatitis, hepatotoxicidad, alopecia, trombocitopenia y síndrome del ovario poliquístico	Peso, talla, IMC, presión arterial, hemograma, función hepática, test de embarazo antes de comenzar el tratamiento y c/6 meses	C/3-6 meses o si existe falta de eficacia/dudas acerca del cumplimiento/signos de toxicidad	Monitorización de ciclos menstruales en mujeres
Carbamazepina	Rash, sedación, náuseas, mareo, agranulocitosis y anemia aplásica	Peso, talla, IMC, presión arterial, hemograma, función hepática antes de comenzar el tratamiento y c/6 meses	C/6 meses	
Risperidona	Somnolencia, ganancia de peso, diabetes tipo II, hiperprolactinemia y síntomas extrapiramidales	Peso, talla, IMC, perímetro abdominal, presión arterial, hemograma, glucemia, perfil lipídico en ayunas y prolactinemia basal y c/3-6 meses		Monitorización de sintomatología extrapiramidal
Olanzapina	Somnolencia, síndrome metabólico, hiperprolactinemia y síntomas extrapiramidales	Peso, talla, IMC, perímetro abdominal, presión arterial, hemograma, glucemia, perfil lipídico en ayunas y prolactinemia basal y c/3-6 meses		Discutir con el paciente y sus familiares los riesgos de síndrome metabólico antes de comenzar el tratamiento. Realizar glucemias en ayunas mensualmente
Quetiapina	Sedación, hipotensión ortostática y aumento de peso	Peso, talla, IMC, perímetro abdominal, presión arterial, hemograma, glucemia, perfil lipídico en ayunas y prolactinemia basal y c/3-6 meses		
Aripiprazol	Acatisia y síntomas extrapiramidales dosis-dependientes	Peso, talla, IMC, perímetro abdominal, presión arterial, hemograma, glucemia, perfil lipídico en ayunas y prolactinemia basal y c/3-6 meses		

Tabla 4. Monitorización de los efectos secundarios del tratamiento con eutimizantes

Tratamiento de la fase de manía aguda	<p>Retirar tratamiento con antidepresivos</p> <p>Tratamiento de primera elección: monoterapia con litio/ácido valproico/antipsicótico atípico (olanzapina/risperidona/quetiapina/aripiprazol)</p> <p>Elegir en función de la clínica y los efectos secundarios; evitar el ácido valproico en mujeres por riesgo de ovario poliquístico y los antipsicóticos atípicos si hay riesgo de síndrome metabólico</p> <p>En caso de respuesta parcial añadir otro agente de los recomendados como primera elección</p> <p>En caso de refractariedad a la politerapia con fármacos de primera elección considerar el tratamiento coadyuvante con fármacos sin aprobación de la FDA (ziprasidona, clozapina, etc.) o terapia electroconvulsiva</p>
Tratamiento de la fase depresiva	<p>Sólo introducir tratamiento antidepresivo una vez instaurado el eutimizante para evitar el viraje a manía</p> <p>Ningún fármaco ha demostrado eficacia en la depresión bipolar en la infancia. En adultos la combinación indicada por la FDA es olanzapina y fluoxetina</p>
Tratamiento de mantenimiento	<p>Sólo el litio y el aripiprazol tienen indicación de mantenimiento</p> <p>Tras la fase maníaca se recomienda mantener el mismo tratamiento que resolvió la clínica durante 12-24 meses</p> <p>No está claro cuánto tiempo se debe mantener el tratamiento antidepresivo tras una fase depresiva</p>
Monitorización de efectos secundarios	<p>Seguir las recomendaciones de la tabla 2: monitorización de efectos secundarios del tratamiento con eutimizantes</p>

Tabla 5. Aspectos prácticos del tratamiento con eutimizantes en el TBP de la infancia y adolescencia

TBP I. Debido a esto la mayor parte de las recomendaciones de tratamiento se ha realizado para el TBP I y muchas veces a partir de estudios en adultos. Por ello deben aplicarse con cautela en el TBP II y el TBP no especificado (67, 68).

Como primera línea de tratamiento las guías de práctica clínica inglesas (NICE) y las de la asociación americana de psiquiatría infantojuvenil (AACAP) recomiendan utilizar monoterapia con estabilizadores del humor tradicionales (litio y ácido valproico) o antipsicóticos atípicos (66, 68). Las sales de litio y algunos antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina, quetiapina y aripiprazol) han sido aprobados por la FDA para su uso en el TBP en la infancia (ver tabla 1 con indicaciones de la FDA) (67). No obstante, la mayor parte ha demostrado sólo eficacia antimaniaca y ninguno ha evidenciado eficacia en

todas las fases del tratamiento del TBP en la infancia. El ácido valproico tiene indicación de la FDA en la manía aguda en adultos pero no en niños y adolescentes. Otros psicofármacos sin indicación de la FDA (otros antiepilépticos, como lamotrigina, gabapentina, otros antipsicóticos atípicos, ISRS, etc.) pueden usarse como tratamiento adyuvante o para el tratamiento de trastornos comórbidos (tablas 3-5).

## ESTIMULANTES Y ATOMOXETINA

### Introducción

El TDAH es un trastorno de origen neurobiológico, se inicia en la edad infantil y afecta al 3-5% de niños en edad escolar. Los síntomas principales son la hiperactividad, la impulsividad y el déficit de atención y se presentan con mayor intensidad y frecuencia de lo esperado en los niños de su misma edad (69).

TIPO QUÍMICO	PRINCIPIO ACTIVO
Psicoestimulantes	Metilfenidato <sup>a</sup>
Inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina	Atomoxetina <sup>b</sup>
Agentes adrenérgicos	Clonidina <sup>c</sup>
Antidepresivos	Bupropión <sup>c</sup> Venlafaxina <sup>c</sup> Antidepresivos tricíclicos <sup>c</sup> IMAO (inhibidores de la monoamino oxidasa) <sup>c</sup> Reboxetina <sup>c</sup>
Agentes dopaminérgicos	Modafinilo <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Indicación aprobada para el TDAH en España.

<sup>b</sup> Indicación aprobada para el TDAH en España el 07 de abril de 2006. Según el Real Decreto 1344/2007, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, el titular está obligado a incluir en todos los catálogos materiales promocionales y cualquier otro tipo de material para difusión a los profesionales sanitarios el pictograma amarillo durante los primeros 5 años desde su autorización.

<sup>c</sup> Al no tener indicación aprobada para el TDAH, será de cumplimiento el Real Decreto 1015/2009, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

Tabla 6. *Fármacos utilizados en el tratamiento de los síntomas del TDAH*

El tratamiento debe individualizarse en cada paciente en función de la frecuencia e intensidad de los síntomas, su repercusión en la vida familiar, social y escolar del niño y la presencia de otro tipo de trastornos que con frecuencia se asocian al TDAH (depresión, ansiedad, trastorno de conducta, fracaso escolar, etc.). El tratamiento ha de estar indicado y controlado por un facultativo (psiquiatra, psicólogo, neuropediatra o pediatra) con experiencia en el TDAH (70).

En la actualidad las principales guías de práctica clínica basadas en la mejor evidencia disponible recomiendan como la mejor opción terapéutica para los casos de niños y adolescentes con TDAH moderados y graves el tratamiento multimodal, que incluye tratamiento psicológico, psicopedagógico y farmacológico (70).

Las primeras descripciones del efecto terapéutico de las anfetaminas en niños hiperactivos las realizó en 1937 Bradley (71). En 1955 se comercializaron en EE. UU. tanto el metilfenidato como la dexanfetamina. En España en 1981 se comercializó por primera vez el metilfenidato de liberación inmediata (72).

Desde 2004 hasta la fecha, con la comercialización de las formas de liberación prolongada (Concerta XL<sup>®</sup> y Medikinet XL<sup>®</sup>) y de medicaciones no estimulantes como la atomoxetina (Strattera<sup>®</sup>), se ha producido un importante cambio en cuanto a las estrategias de tratamiento farmacológico disponibles para el abordaje del TDAH en España (tabla 6).

Los fármacos para el tratamiento del TDAH están entre los más estudiados y seguros de todos los que se utilizan en niños y adolescentes y son muy eficaces para el tratamiento de los síntomas del TDAH. El 70-80% de los pacientes responde de forma favorable al primer tratamiento utilizado. Los efectos secundarios ocurren fundamentalmente al inicio del tratamiento, son poco frecuentes, de escasa intensidad, transitorios y de poca gravedad. En muy raros casos obligan a suspender el tratamiento.

En estos momentos se dispone en nuestro país de dos grupos de medicamentos con indicación para el tratamiento del TDAH en niños y adolescentes, los estimulantes (metilfenidato) y los no estimulantes (atomoxetina), pero en otros países de nuestro entorno existen otras

PRODUCTO	CONCERTA XL®	MEDIKINET XL®
Tecnología	OROS	Pellets
Dosis	18, 27, 36, 54 mg	10, 20, 30, 40 mg
Acción inmediata	22% 4, 6, 8, 12 mg	50% 5, 10, 15, 20 mg
Acción prolongada	78% 14, 21, 28, 42 mg	50% 5, 10, 15, 20 mg

Tabla 7. *Presentación de psicoestimulantes de liberación prolongada disponibles en España*

presentaciones disponibles de fármacos estimulantes: presentación en parches, asociación de sales de estimulantes, etc.

En el presente apartado se revisan los principales tratamientos farmacológicos para el TDAH disponibles en nuestro medio.

#### Metilfenidato

Es un estimulante del SNC. El mecanismo de acción por el que reduce los síntomas en el TDAH no se conoce con precisión, aunque se cree que incrementa las concentraciones de noradrenalina y dopamina en la corteza frontal y en las regiones subcorticales asociadas con la motivación y la recompensa (73). Se produce una inhibición selectiva del transportador presináptico de dopamina que inhibe la recaptación para la dopamina y noradrenalina (74).

El metilfenidato es un fármaco indicado como parte del tratamiento integral del TDAH en niños mayores de 6 años y adolescentes cuando otras medidas son insuficientes (ficha técnica). En España está comercializado como formulaciones de liberación inmediata (Rubifen®) y prolongada (Concerta XL® y Medikinet XL®).

La absorción del metilfenidato es rápida (inferior a 30 minutos) y casi completa. Sin embargo, su biodisponibilidad absoluta resulta baja, alrededor del 30%, debido a un pronunciado primer paso. La unión a proteínas es del 15% y no hay metabolitos activos. Se metaboliza por deesterificación a ácido ritalínico (que no se

encuentra en las pruebas de detección de tóxicos en la orina) y parahidroximPH. No está afectado por el citocromo P450. Se excreta por vía renal y su absorción y biodisponibilidad varían de un individuo a otro. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan de promedio entre 1 y 2 horas después de la administración de preparados de acción inmediata. Tiene una semivida relativamente corta, entre 1 y 4 horas. Por este motivo el de liberación inmediata requiere 3 dosis/día para conseguir una cobertura máxima efectiva de 12 horas/día.

La necesidad de administrar múltiples dosis conlleva varios problemas: el olvido de alguna toma, las dificultades de administración del fármaco en la escuela (cuándo administrarlo y dónde almacenarlo) y la estigmatización del niño al tomar la medicación delante de sus compañeros (75).

Estos problemas originaron la necesidad de desarrollar preparados de metilfenidato de liberación prolongada con el objetivo de conseguir mayor duración del efecto con una dosis única: Concerta XL® (aproximadamente 12 horas), Medikinet XL® (aproximadamente 8 horas). Estos fármacos se toman 1 vez/día por la mañana y logran un efecto inicial similar al de la administración de una dosis de metilfenidato de acción inmediata, seguido de una liberación progresiva de metilfenidato cuya duración oscila entre 8 y 12 horas según el preparado (tabla 7).

## DOSIFICACIÓN

### *METILFENIDATO DE LIBERACIÓN INMEDIATA (RUBIFEN®)*

Se debe iniciar con dosis bajas e ir incrementando progresivamente. Se empieza con 2,5 o 5 mg (en función del peso del niño o adolescente) 2-3 veces/día (desayuno, comida y merienda; no se debe dar más tarde de las 17:00 horas) y se va aumentando 2,5-5 mg/semana en función de la respuesta clínica y de la presencia de efectos secundarios. El rango de dosis es de 0,5-2 mg/kg/día y la dosis máxima de 60 mg/día, según prospecto. El efecto meseta se obtiene a las 3 semanas de tratamiento continuado. Para disminuir la anorexia se puede administrar con las comidas o después de ellas (70). Las presentaciones de metilfenidato de liberación inmediata disponibles en la actualidad en España son de 5, 10 y 20 mg.

Los preparados de acción prolongada consisten en una mezcla de metilfenidato, de acción inmediata y de liberación prolongada, diferenciándose unos de otros en la proporción de ambos y en el mecanismo de liberación empleado (72).

### *METILFENIDATO DE LIBERACIÓN PROLONGADA CON TECNOLOGÍA OSMÓTICA (CONCERTA XL®)*

En España está comercializado desde abril de 2004. El principio activo (metilfenidato) recubre y se encuentra en el interior del comprimido, cuya estructura permite su liberación gradual y paulatina a lo largo de unas 12 horas después de una toma única matutina (tabla 7). Se debe tomar por la mañana, tragado, no masticado ni fragmentado. La ficha técnica en España recomienda no sobrepasar la dosis de 54 mg/día pero no tiene en cuenta el peso del paciente. Algunos autores (76) y guías (75, 77) apuntan a dosis máximas más elevadas, hasta 2 mg/kg/día, sin sobrepasar los 108 mg/día.

### *METILFENIDATO DE LIBERACIÓN PROLONGADA CON TECNOLOGÍA PELLETS (MEDIKINET XL®)*

En España está comercializado desde finales de 2007. Se trata de un fármaco fabricado en Alemania que utiliza la tecnología pellets (ta-

bla 7). El efecto terapéutico empieza a los 30 minutos de la administración tras disolverse en el estómago la porción de liberación inmediata. La parte de liberación prolongada tiene una cubierta de protección gástrica que resiste el medio ácido, por lo que se produce la absorción al llegar al duodeno. Se administra en dosis única por la mañana y su acción se prolonga durante unas 8 horas. Las cápsulas se pueden abrir, lo que facilita su administración en pacientes que presentan dificultades para tragar, sin que por ello se modifique la biodisponibilidad (78). En este caso se espolvorea el contenido de la cápsula en una pequeña cucharada de yogur, compota, etc. Y se toma inmediatamente con algo de líquido.

A fin de garantizar la curva de concentración plasmática debe tomarse después de una comida, ya que hay que asegurar la permanencia en el medio ácido del estómago el tiempo suficiente para que los pellets de acción prolongada, dotados de un recubrimiento resistente al jugo gástrico, se disuelvan en el intestino delgado. Lo decisivo no es el contenido en grasas de la alimentación, sino que se trate de alimentos sólidos (p.e., muesli, pan o comida caliente). Se recomienda no sobrepasar la dosis de 2 mg/kg/día o una dosis total de 60 mg/día.

## EFFECTOS ADVERSOS

Los más frecuentes son: pérdida de apetito y de peso (sobre todo al inicio del tratamiento), insomnio, ansiedad, inquietud, nerviosismo, cefaleas, estereotipias motoras, tics e incremento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial; son mucho más raras las psicosis y la manía inducidas por el fármaco (79).

No existe ninguna evidencia científica que haya demostrado que el tratamiento con estimulantes produce adicción pero sí hay claras evidencias de que los pacientes con TDAH en tratamiento farmacológico presentan significativamente menos problemas de consumo de drogas en la adolescencia que quienes no reciben tratamiento farmacológico (80).

No está claro que el tratamiento farmacológico para el TDAH produzca un retraso del crecimiento. Los resultados de los últimos estudios no encuentran ninguna relación entre el retraso en el crecimiento y el TDAH o el tratamiento con psicoestimulantes (81). El retraso en el crecimiento es mayor en el primer año de tratamiento pero tiende a normalizarse posteriormente (77).

El consenso de la American Heart Association (82) recomienda la realización de anamnesis, familiar y del paciente, exploración física y electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento farmacológico. La Asociación Americana de Pediatría (83) consideró posteriormente que no es necesario el ECG debido a la falta de evidencia científica clara de asociación entre metilfenidato y muerte súbita. En nuestro entorno la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha publicado una nota informativa (Ref.: 2009/01) en la que informa de los posibles efectos cardiovasculares del metilfenidato (entre los que se encuentran el incremento de la presión arterial y trastornos del ritmo cardíaco), por lo que se recomienda realizar un examen cardiovascular cuidadoso antes del inicio del tratamiento y un seguimiento durante éste. La GPC del SNS, recogiendo todas estas evidencias, no recomendaba la realización sistemática de exploraciones complementarias, salvo que la anamnesis o la exploración física lo indiquen (70).

Contraindicaciones del metilfenidato son: sensibilidad a los psicoestimulantes, glaucoma, enfermedad cardiovascular, hipertiroidismo, hipertensión y anorexia nerviosa.

### Atomoxetina

Es un fármaco no estimulante indicado para el tratamiento de niños a partir de 6 años y adolescentes diagnosticados de TDAH. El mecanismo de acción en el tratamiento del TDAH no está del todo claro pero se cree que funciona por la inhibición selectiva de la recaptación de noradrenalina en el espacio sináptico mediante el bloqueo del transportador presináptico de nor-

adrenalina. Parece que la atomoxetina actúa fundamentalmente en regiones de la corteza y, a diferencia de los estimulantes, apenas lo hace en las regiones subcorticales cerebrales asociadas a la motivación y la recompensa (75).

La atomoxetina se toma en una única dosis diaria por la mañana, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dividir la dosis en dos, por la mañana y por la tarde, o de tomar una sola dosis a primeras horas de la noche con el fin de reducir los efectos secundarios (70).

La absorción de la atomoxetina es rápida y completa tras la administración oral y alcanza la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x.}$ ) aproximadamente entre 1 y 2 horas tras la administración oral. La biodisponibilidad de la atomoxetina tras la administración oral oscila entre el 63 y el 94%, dependiendo de las diferencias interindividuales en función del metabolismo de primer paso.

El promedio de la semivida de eliminación de la atomoxetina tras la administración oral es de 3,6 horas en los pacientes metabolizadores rápidos y de 21 horas en los lentos. Aproximadamente el 7% de los caucásicos tienen un genotipo que corresponde a ausencia de la función de la enzima CYP2D6 (CYP2D6 metabolizadores lentos). Los pacientes con este genotipo tienen varias veces mayor exposición a la atomoxetina en comparación con los que poseen una enzima funcional (metabolizadores rápidos).

Los metabolizadores lentos pueden ofrecer mayor riesgo de efectos adversos, por lo que se recomienda en estos casos un incremento de la dosis mucho más lento.

Una dosis inicial baja y un aumento lento de la dosis pueden reducir de forma considerable la aparición de efectos secundarios en el paciente.

### DOSIFICACIÓN

La dosis inicial es de 0,5 mg/kg/día durante 7-14 días en toma única diaria por la mañana. La

dosis de mantenimiento recomendada es de aproximadamente 1,2 mg/kg/día (dependiendo del peso del paciente y de las presentaciones disponibles de la atomoxetina) en dosis única diaria por la mañana. En caso de efectos secundarios la dosis total de atomoxetina se puede administrar dividida en dos tomas (mañana y tarde-noche) o en una dosis única por la noche; esta última opción está especialmente indicada en caso de somnolencia diurna. La dosis máxima es de 100 mg/día. No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad de administrar dosis únicas superiores a 1,8 mg/kg/día y dosis totales superiores a 1,8 mg/kg/día (70).

#### EFFECTOS ADVERSOS

Los principales son: somnolencia, dolor abdominal, náuseas o vómitos, pérdida de apetito y de peso, mareos, cansancio y un ligero aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial (79). Los efectos secundarios suelen ser transitorios y raramente conllevan la supresión del tratamiento (75).

Con muy escasa frecuencia se ha descrito hepatotoxicidad, que se manifiesta con incremento de las enzimas hepáticas y aumento de la bilirrubina y la ictericia. En caso de aparición de este efecto secundario se desaconseja su reintroducción posterior (Ficha técnica atomoxetina, 2007).

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

Contraindicaciones de la atomoxetina son: glaucoma e imposibilidad de administrar con-

juntamente con IMAO y, en casos de hipersensibilidad, a la atomoxetina.

Las presentaciones de atomoxetina son cápsulas de 10, 18, 25, 40, 60 y 80 mg.

## ANSIOLÍTICOS Y OTROS PSICOFÁRMACOS

### Introducción

Los trastornos de ansiedad en la población infantojuvenil son un frecuente motivo de consulta tanto en la red de salud mental como en la asistencia primaria. También se ven a menudo en el ámbito hospitalario, rara vez como motivo de ingreso, pero frecuentemente de forma comórbida o secundaria, o como motivo de visita a las salas de urgencias. En ocasiones resulta difícil diferenciarlos del miedo y las preocupaciones normales en niños y adolescentes, cambiantes en función del momento evolutivo, así como de los miedos o preocupaciones secundarios a una situación de hospitalización pero que no constituyen un verdadero trastorno de ansiedad, para lo que se requiere que produzcan un deterioro significativo en la funcionalidad del paciente.

Se calcula que la prevalencia de los trastornos de ansiedad en la población infantil está en torno al 6-20% (84). La frecuencia es ligeramente superior en el género femenino. Los pacientes con un trastorno de ansiedad ofrecen mayor riesgo de padecer otro trastorno de ansiedad, depresión mayor, abuso de sustancias y fracaso escolar (85). Hoy en día se acepta que los trastornos de ansiedad en la infancia y adolescencia tienden a la cronicación y resultan altamente invalidantes, por lo que se necesita una rápida y al mismo tiempo efectiva intervención. Esta tendencia a la cronicación y las recaídas hace que haya que plantearse tratamientos farmacológicos a largo plazo o intermitentes, decisión en la que se debe implicar tanto al paciente como a la familia y determinar el lugar que ocupan los tratamientos psicológicos y otras alternativas no farmacológicas.

En muchas ocasiones la presentación de los cuadros de ansiedad es a través de síntomas físicos, como abdominalgias, cefaleas o tensión muscular. En estos casos se precisa un adecuado diagnóstico diferencial con las enfermedades médicas que también pueden producirlos. En otras ocasiones son los padres quienes relatan episodios de irritabilidad, explosiones de ira o llanto intensos en niños o adolescentes cuando son confrontados al estímulo ansiógeno, en cuyo caso deben diferenciarse de actitudes oposicionistas o inestabilidades del ánimo debido precisamente a este carácter contextual (86). También en función del contexto se ha de diferenciar entre los diversos trastornos de ansiedad específicos. En la actualidad se distinguen los siguientes trastornos de ansiedad en la población infantojuvenil:

- Trastorno de ansiedad por separación: el único específico de la población pediátrica en las clasificaciones actuales (DSM-IV). Refiere una inapropiada y excesiva angustia para su nivel de desarrollo cuando el niño es separado de sus figuras vinculares o de su hogar. Se preocupa por el alejamiento de los padres, le puede costar ir a la escuela o a hacer actividades, no quiere dormir solo y presenta frecuentes pesadillas en relación con la separación.
- Trastorno de ansiedad generalizada: preocupaciones crónicas y excesivas sobre diversas actividades o eventos (rendimiento académico, amigos, salud, familia, desastres naturales o hechos cotidianos). Encuentra dificultad para controlar sus preocupaciones.
- Fobia social: miedo intenso a situaciones sociales por preocupaciones sobre la evaluación por parte de otros. Se puede ver en la escuela, actividades, uso de WC públicos y acercamiento a desconocidos.
- Trastorno de angustia: ataques de angustia inesperados y sin causa evidente. Hay que diferenciarlos de las crisis de angustia contextuales que pueden aparecer en cualquier

trastorno de ansiedad. A menudo se asocian a agorafobia.

- Trastorno por estrés postraumático: revivir un episodio, con incremento del arousal y presencia de *flashbacks*, tras una experiencia traumática.
- Trastorno obsesivo-compulsivo: cada vez hay más dudas sobre su inclusión en este grupo. Posee unas características propias de curso y tratamiento que no se abordan en este capítulo.

#### Tratamientos farmacológicos

Existen diversas clasificaciones de los fármacos ansiolíticos. A continuación se muestra una (87) y se describen los de uso en la actualidad en la práctica clínica:

- Antidepresivos: ISRS e ISRN.
- Antihistamínicos.
- Azaspironas (buspirona).
- Barbitúricos (no se emplean en la actualidad).
- Benzodiazepinas.

#### INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

Son los fármacos más usados en psiquiatría infantojuvenil para tratar los trastornos de ansiedad y los más avalados por estudios clínicos controlados y recomendados en las guías clínicas (88). Hasta la fecha sólo los ISRS y la terapia cognitivo-conductual han mostrado su eficacia frente al placebo en los ensayos clínicos controlados y depende de diversos factores optar por uno, otro o la combinación de ambos. Pese al incremento de la ideación suicida descrita en niños y adolescentes con trastornos depresivos y en tratamiento con ISRS, su perfil beneficio/riesgo se muestra claramente favorable para el tratamiento de los trastornos de ansiedad infantiles con una correcta monitorización (86). No hay evidencia empírica de que uno sea más eficaz que otro y la decisión clínica a menudo se basa en el perfil de efectos secundarios, la duración de acción o la respuesta

SEMIVIDA PLASMÁTICA		ANSIOLÍTICO	SEDATIVO/ HIPNÓTICO	ANTICONVULSIVANTE	POTENCIA
Corta	Triazolam	+	+++		Alta
	Midazolam	+	+++		
Intermedia	Lorazepam	+++	++	++	Alta
	Alprazolam	++	+	+	Alta
	Oxazepam	++	++		Baja
Larga	Clordiazepóxido	++			Baja
	Diazepam	+++	++	++	Media
	Cloracepato	++			Media
	Flurazepam	+	+++		Media
	Clonazepam	++	+	+++	Alta

Tabla 8. Clasificación de las BZD según potencia y semivida plasmática

a un ISRS particular en familiares de primer grado (89). No hay tampoco guías específicas en cuanto a las dosis, si bien se recomienda iniciar con dosis bajas y subirlas de manera gradual (90).

Para información más detallada, se remite al lector a la sección dentro de este capítulo específicamente dedicada a estos fármacos.

#### BENZODIACEPINAS (BZD)

Hasta la fecha no han demostrado su eficacia en ensayos clínicos controlados para los trastornos de ansiedad infantiles. Pese a ello, se utilizan frecuentemente para conseguir un alivio rápido de los síntomas de ansiedad solas o en combinación con ISRS mientras se espera que tenga lugar el efecto de éstos.

Farmacocinéticamente existe una marcada variación interindividual en función de diversos factores, como la edad, el consumo de tabaco, el uso de otros fármacos o la afectación hepática. En conjunto su absorción gastrointestinal es buena y la comida la retarda, aunque no modifica la cantidad absorbida. El inicio de acción depende de la velocidad de absorción y la liposolubilidad de cada una; el diazepam, el lorazepam y el alprazolam son los de inicio de acción más rápido. Dado que las BZD son fármacos altamente liposolubles, poseen una extensa redistribución en el tejido adiposo, lo que condi-

ciona su semivida plasmática, que tiende a ser menor en niños por tener menos tejido adiposo. El metabolismo hepático resulta más rápido en niños y preadolescentes, que requieren dosis más altas o la administración más frecuente de dosis más pequeñas. Su absorción intramuscular es errática e incompleta y sólo el lorazepam, no comercializado en nuestro país en esta presentación, se absorbe de manera correcta. En la tabla 8 se muestra la clasificación de las BZD en función de su semivida plasmática y de su potencia farmacológica (87).

Su mecanismo de acción consiste en la inducción de un aumento de la afinidad del receptor GABA, principal neurotransmisor inhibitor del SNC, por su neurotransmisor GABA.

El más común de los efectos secundarios es la generalización de su efecto sedativo, pues produce somnolencia en aproximadamente el 10% de los casos. De especial relevancia es la desinhibición conductual, otro frecuente efecto secundario observado en la población infantil, sobre todo en aquellos con afectación orgánica cerebral; ésta se puede manifestar de diversas maneras: acciones desinhibidas o provocadoras, irritabilidad, rabietas, insomnio, sobreexcitación, hiperactividad, ataques de rabia, conducta oposicionista o incluso agresividad; ésta se ha observado en jóvenes que ya presenta-

ban alteraciones de conducta antes. Dado su rápido aclaramiento en niños, las BZD de más alta potencia y semivida más corta son las de mayor riesgo de producir insomnio de rebote y síndrome de abstinencia, por lo que hay que tratar de evitarlas. Menos frecuentes son los mareos, la ataxia, la cefalea y los déficit cognitivos leves. Hay que tener presente la amnesia anterógrada, sobre todo en BZD de alta potencia o a altas dosis. Se ha observado algún caso de síntomas psicóticos, de confusión y de desorientación. Pueden producir efectos anticolinérgicos leves, como visión borrosa o boca seca e hipersalivación, descrita con el clonazepam, y que puede resultar relevante en niños con problemas de hipersecreción en enfermedades respiratorias crónicas. Estos efectos secundarios se incrementan en combinación con el consumo de alcohol u otros depresores del SNC.

Las BZD pueden ser motivo de abuso y dependencia, más frecuente si hay antecedentes de abuso de sustancias y cuanto más prolongada sea su prescripción. El síndrome de abstinencia puede durar de 2 a 10 días y su presentación depende de la duración del tratamiento, la dosis prescrita y el tipo de BZD. Los síntomas son más graves si la interrupción es brusca y especialmente ante BZD de semivida corta. El síndrome de abstinencia incluye síntomas como el insomnio, la ansiedad, el temblor, la diaforesis, la irritabilidad, los calambres, el tinnitus, las náuseas y, en casos extremos, cuadros confusionales y crisis convulsivas. Pese a ello, como regla general las BZD no causan tolerancia o dependencia si se utilizan durante períodos cortos de tiempo.

Las BZD sólo están contraindicadas de manera absoluta en caso de hipersensibilidad a las mismas, muy infrecuente. Se desaconsejan en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias (90) y se recomienda una especial precaución en caso de alteración hepática, trastornos cognitivos, enfermedades renales, depresión del SNC o miastenia gravis. Hay que evitarlas en el embarazo por el riesgo teratóge-

no y en la lactancia, pues al secretarse en la leche pueden producir disnea y bradicardia en los lactantes. Su toxicidad resulta escasa en monoterapia y se incrementa en asociación con otros depresores del SNC.

No existen guías clínicas específicas para el uso de las BZD en trastornos de ansiedad infantiles, si bien se recomienda que su prescripción sea siempre de corta duración.

#### BUSPIRONA

Es un fármaco con propiedades ansiolíticas claras y farmacológicamente no relacionado con las BZD. Actúa como agonista o agonista parcial de los receptores de la serotonina del tipo A1 (5-HT1) y de manera menos conocida sobre los de la dopamina; en cambio, no lo hace sobre el receptor GABA y se cree que es la causa de que no provoque dependencia/abuso. Se absorbe en el tracto gastrointestinal, su metabolismo es hepático y su eliminación renal. No alcanza las concentraciones plasmáticas máximas hasta los 60-90 minutos y debido a su corta semivida hay que administrarla 3 veces/día. A dosis terapéuticas es menos sedativa que las BZD, su velocidad de acción resulta lenta y el efecto ansiolítico no aparece hasta las 2-4 semanas.

#### ANTIHIISTAMÍNICOS

Los más utilizados son la difenhidramina y la hidroxicina. Muy usados desde hace tiempo en psiquiatría infantojuvenil para el tratamiento de la ansiedad, el insomnio y los trastornos de conducta, se absorben por el tracto gastrointestinal y en los niños su metabolización es más rápida que en los adultos. Su corta semivida requiere que se administren 3-4 veces/día, con dosis máximas de 50-100 mg para la hidroxicina y de 300 mg para la difenhidramina.

Los efectos secundarios incluyen la sedación, la disminución de la coordinación motora, el mareo y la hipotensión. Se han descrito reacciones paradójicas con excitación y agitación. Otros efectos secundarios son los de tipo gastrointestinal (malestar epigástrico, náuseas, vó-

mitos y diarrea) o anticolinérgicos (sequedad de boca, retención urinaria, visión borrosa y estreñimiento). Se recomienda evitarlos en embarazo y lactancia. Su acción se potencia si se combinan con anticolinérgicos, alcohol u otros depresores del SNC.

#### OTROS FÁRMACOS

##### *HIPNÓTICOS NO BENZODIAZEPÍNICOS: ZOLPIDEM*

El zolpidem actúa sobre el complejo GABA. Se absorbe bien y rápido tras la administración oral y alcanza las concentraciones máximas a las 2-3 horas. Posee una corta semivida (2-3 horas), aún menor en niños. Como efectos secundarios se han descrito la emesis, la somnolencia, el mareo y la disforia. Hay que tener precaución en madres lactantes y pacientes con enfermedades renales o hepáticas. La dosis habitual para el insomnio es de 10 mg/día. Sólo está indicado como hipnótico; disminuye la latencia del sueño y prolonga las horas de sueño total, con poco efecto sobre la arquitectura del sueño.

##### *ANTAGONISTAS $\beta$ -ADRENÉRGICOS:*

###### *$\beta$ -BLOQUEANTES*

Son fármacos que antagonizan de manera no selectiva los receptores  $B_1$  y  $B_2$  (propranolol y nadolol) o selectivamente los  $B_1$  (atenolol). Esta actividad bloqueadora de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos periféricos impide que puedan activarse por la adrenalina y noradrenalina periféricas, principales neurotransmisores del sistema nervioso simpático. Actúan sobre las manifestaciones de ansiedad físicas y vegetativas (frecuencia cardíaca, temblor, palpitaciones y sudoración). El más usado es el propranolol, bien como pauta fija, bien antes de la exposición a una situación ansiógena (sobre todo en la fobia social). Las dosis recomendadas son de 10-120 mg/día en 2-3 dosis/día debido a su corta semivida, con un escalado de dosis muy gradual, empezando por 10 mg/día en niños y 40 mg/día en adolescentes (91). También se emplean para el tratamiento de la agresividad en niños y adolescentes con afectación cerebral, el temblor inducido por litio o la acatisia por neurolepticos. Como efectos secundarios

pueden dar hipotensión, bradicardia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, cansancio, síndrome depresivo o insomnio. Muy raramente producen alteraciones del SNC, como agitación, confusión, síntomas psicóticos o convulsiones. Están contraindicados en caso de asma bronquial, insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad cardiovascular y en la diabetes mellitus insulino-dependiente. Antes de iniciar su administración se recomienda realizar un ECG.

##### *AGONISTAS ADRENÉRGICOS: CLONIDINA Y GUANFACINA*

Usados en psiquiatría infantil en el síndrome de Gilles de la Tourette, el TDAH y el control de la agresividad, el más utilizado es la clonidina; se recomienda iniciar con dosis bajas y aumentar gradualmente para un menor efecto de sedación y cardiovascular; se aconseja no incrementar más de 0,3-0,5 mg c/3 días (8). Los efectos adversos más descritos incluyen boca seca, mareo, sedación y fatiga. Menos frecuentemente pueden producir nerviosismo, cefalea, agitación, pesadillas con despertares frecuentes, aumento de peso, náuseas y vómitos. Cardiovascularmente son frecuentes la hipotensión y la bradicardia y más raramente alteraciones en el ECG. Por todo ello se recomienda un examen cuidadoso de la historia médica y cardiológica antes de iniciar el tratamiento; incluso conviene hacer un ECG basal. La enfermedad de los nodos sinusal y auriculoventricular constituye contraindicación relativa para su uso, al igual que la enfermedad renal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kaplan G, Newcorn JH. *Pharmacotherapy for child and adolescent attention-deficit hyperactivity disorder. Pediatr Clin North Am. 2011; 58: 99-120.*
2. Nazeer A. *Psychopharmacology of autistic spectrum disorders in children and adolescents. Pediatr Clin North Am. 2011; 58: 85-97.*
3. Chadehumbe MA, Greydanus DE, Feucht C, Patel DR. *Psychopharmacology of tic disorders in children and adolescents. Pediatr Clin North Am. 2011; 58: 259-72.*

4. **Theoktisto KM.** *Pharmacokinetic considerations in the treatment of pediatric behavioral issues.* *Pediatr Nurs.* 2009; 35: 369-74.
5. **Lewis R.** *Typical and atypical antipsychotics in adolescent schizophrenia: efficacy, tolerability, and differential sensitivity to extrapyramidal symptoms.* *Can J Psychiatry.* 1998; 43: 596-604.
6. **Carlisle LL, McClellan J.** *Psychopharmacology of schizophrenia in children and adolescents.* *Pediatr Clin North Am.* 2011; 58: 205-18.
7. **Vitiello B, Correll C, Van Zwieten-Boot B, Zuddas A, Parellada M, Arango C.** *Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns.* *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009; 19: 629-35.
8. **Smiga SM, Elliott GR.** *Psychopharmacology of depression in children and adolescents.* *Pediatr Clin North Am.* 2011; 58: 155-71.
9. **Thomas T, Stansifer L, Findling RL.** *Psychopharmacology of pediatric bipolar disorders in children and adolescents.* *Pediatr Clin North Am.* 2011; 58: 173-87.
10. **Leckman JF, Zhang H, Vitale A, Lahnin F, Lynch K, Bondi C, et al.** *Course of tic severity in Tourette syndrome: the first two decades.* *Pediatrics.* 1998; 102 (1 Pt 1): 14-9.
11. **Aman MG, Langworthy KS.** *Pharmacotherapy for hyperactivity in children with autism and other pervasive developmental disorders.* *J Autism Dev Disord.* 2000; 30: 451-9.
12. **Malhotra S, Subodh BN.** *Informed consent & ethical issues in paediatric psychopharmacology.* *Indian J Med Res.* 2009; 129: 19-32.
13. **Kölch M, Ludolph AG, Plener PL, Fangerau H, Vitiello B, Fegert JM.** *Safeguarding children's rights in psychopharmacological research: ethical and legal issues.* *Curr Pharm Des.* 2010; 16: 2398-406.
14. **Wohlfarth T, Kalverdijk L, Rademaker C, Schothorst P, Minderaa R, Gispens-de Wied C.** *Psychopharmacology for children: from off label use to registration.* *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009; 19: 603-8.
15. **Jobson KO, Potter WZ.** *International Psychopharmacology Algorithm Project Report.* *Psychopharmacol Bull.* 1995; 31: 457-9, 491-500.
16. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** *Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes.* 26 de abril de 2005. Ref.: 2005/09.
17. **Real Decreto 223/2004,** de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE n.º 33 de 7 de febrero de 2004.
18. **Yang PC, Liu CY, Chiang SQ, Chen JY, Lin TS.** *Comparison of adult manifestations of schizophrenia with onset before and after 15 years of age.* *Acta Psychiatr Scand.* 1995; 91: 209-12.
19. **Lieberman J, Jody D, Geisler S, Alvir J, Loebel A, Szymanski S, et al.** *Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia.* *Arch Gen Psychiatry.* 1993; 50: 369-76.
20. **Robinson DG, Woerner MG, Alvir JMJ, Geisler S, Koren A, Sheitman B, et al.** *Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder.* *Am J Psychiatry.* 1999; 156: 544-9.
21. **Correll C, Carlson H.** *Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents.* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006; 45: 771-91.
22. **Correll CU, Penzner JB, Parikh UH, Mughal T, Javed T, Carbon M, et al.** *Recognizing and monitoring adverse events of second-generation antipsychotics in children and adolescents.* *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2006; 15: 177-206.
23. **Correll C, Mughal T, Parikh U, Kane J, Malhotra A.** *Atypical antipsychotic-induced changes in body composition, lipid metabolism and insulin resistance in antipsychotic-naïve youth.* *Schizophr Bull.* 2007; 33: 496.
24. **Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra A.** *Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents.* *JAMA.* 2009; 302: 1765-73.
25. **Patel JK, Buckley PF, Woolson S, Hamer RM, McEvoy JP, Perkins DO, et al; en representación de CAFE investigators.** *Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFE study.* *Schizophr Res.* 2009; 111: 9-16.
26. **Armenteros JL, Davies M.** *Antipsychotics in early onset schizophrenia: systematic review and meta-analysis.* *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2006; 15: 141-8.
27. **Findling RL, Steiner H, Weller EB.** *Use of antipsychotics in children and adolescents.* *J Clin Psychiatry.* 2005; 66: 29-40.
28. **Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, Findling RL, McClellan JM, Vinogradov S, et al.** *Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia.* *Schizophr Bull.* 2008; 34: 60-71.

29. Fleischhaker C, Heiser P, Hennighausen K, Hertz-Dahlmann B, Holtkamp K, Mehler-Wex C, et al. Clinical drug monitoring in child and adolescent psychiatry: side effects of atypical neuroleptics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16: 308-16.
30. Findling RL, Robb A, Nyilas M, Forbes RA, Jin N, Ivanova S, et al. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2008; 165: 1432-41.
31. Kryzhanovskaya L, Schulz SC, McDougle C, Frazier J, Dittmann R, Robertson-Plouch C, et al. Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009; 48: 60-70.
32. Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, et al. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorders: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry*. 2008; 165: 1420-3.
33. Findling RL, Nyilas M, Forbes RA, McQuadre RD, Jin N, Iwamoto T, et al. Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70: 1441-51.
34. Haas M, Delbello MP, Pandina G, Kushner S, Van Hove I, Augustyns I, et al. Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord*. 2009; 11: 687-700.
35. Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, Delbello M, Wozniak J, Kowatch R, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am J Psychiatry*. 2007; 164: 1547-56.
36. Miral S, Gencer O, Inal-Emiroglu FN, Baykara B, Baykara A, Dirik E. Risperidone versus haloperidol in children and adolescents with AD: a randomized, controlled, double-blind trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008; 17: 1-8.
37. Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*. 2009; 124: 1533-40.
38. Armenteros JL, Lewis JE, Davalos M. Risperidone augmentation for treatment-resistant aggression in attention-deficit/hyperactivity disorder: a placebo-controlled pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46: 558-65.
39. Van Bellinghen M, De Troch C. Risperidone in the treatment of behavioral disturbances in children and adolescents with borderline intellectual functioning: a double-blind, placebo-controlled pilot trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001; 11: 5-13.
40. Bezchlibnyk-Butler KZ, Virani AS (eds.). *Clinical handbook of psychotropic drugs for children and adolescents*. Hogrefe & Huber: Cambridge; 2004. p. 90-135.
41. Greydanus DE, Patel DR, Feucht C (eds.). *Pediatric psychopharmacology in the 21st century*. *Pediatr Clin N Am*. 2011; 58: 73-84, 85-97, 183-7, 205-18, 259-72.
42. Zhang-Wong J, Zipursky RB, Beiser M, Bean G. Optimal haloperidol dosage in first-episode psychosis. *Can J Psychiatry*. 1999; 44: 164-7.
43. Jones PB, Barnes TRE, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst K, et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CULASS1). *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:1079-87.
44. Lieberman J, Stroup T, McEvoy J, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1209-23.
45. McClellan J, Sikich L, Findling RL, Frazier JA, Vitiello B, Hlastala SA, et al. Treatment of early onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS): rationale, design, and methods. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46: 969-78.
46. McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, Hamer RM, Gu H, Lazarus A, et al. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry*. 2007; 164: 1050-60.
47. Woodward N, Purdon S, Meltzer H, Zald D. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005; 8: 457-72.
48. Birmaher B, Brent D, Bernet W, Bukstein O, Bukstein O, Walter H, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46: 1503-26.
49. Merikangas K, He J, Burstein M, Swanson S. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the national Comorbidity Survey Replication-Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010; 49: 980-9.

50. **Birmaher B, Williamson D, Dahl R.** *Clinical presentation and course of depression in youth: does onset in childhood differ from onset in adolescence?* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004; 43: 63-70.
51. **Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Depresión Mayor en la Infancia y Adolescencia.** *Guía de práctica clínica sobre la depresión mayor en la infancia y adolescencia. Guías de práctica clínica en el SNS. Ministerio de Ciencia e Innovación;* 2009.
52. **National Institute for Health and Clinical Excellence NICE.** *Depression in children and young people. Identification and management in primary, community and secondary care. NICE Guideline 28. The British Psychological Society; Leicester, UK;* 2005.
53. **Hetrick S, McKenzie J, Merry S.** *The use of SSRIs in children and adolescents.* *Curr Opin Psychiatry.* 2010; 23: 53-7.
54. **Usala T, Clavenna A, Zuddas A, Bonati M.** *Randomized controlled trials of selective serotonin reuptake inhibitors in treating depression in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis.* *Eur Neuropsychopharmacology.* 2008; 18: 62-73.
55. **Bridge J, Birmaher B, Iyengar S, Barbe RP, Brent DA.** *Placebo response in randomized controlled trials of antidepressants for pediatric major depressive disorder.* *Am J Psychiatry.* 2009; 166: 42-9.
56. **Bridge J, Iyengar S, Salary C, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, et al.** *Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment.* *J Am Med Assoc.* 2007; 297: 1683-96.
57. **Hetrick S, Merry S, Mckenzie J.** *Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents (Review).* *Cochrane Database Syst Review;* 2009.
58. **March J, Vitiello B.** *Clinical messages from the Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS).* *Am J Psychiatry.* 2009; 166: 1118-23.
59. **Hazell P, O'Connel D, Hethcote D, Henry D.** *Tricyclic drugs for depression in children and adolescents (Review).* *Cochrane Database Syst Review;* 2010.
60. **Wittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E.** *Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data.* *Lancet.* 2004; 363: 1341-5.
61. **Brent D, Emslie G, Clarke G, Wagner KD, Asarnow JR, Keller M, et al.** *Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TOR-DIA randomized controlled trial.* *J Am Med Assoc.* 2008; 299: 901-13.
62. **Goodyer I, Dubicka B, Wilkinson P, Kelvin R, Roberts C, Byford S, et al.** *Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and routine specialist care with and without cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression: randomized controlled trial.* *Br Med J.* 2007; 335: 142.
63. **Emslie G, Kratochvil C, Vitiello B, Silva S, Mayes T, McNulty S, et al.** *Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS): safety results.* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006; 45: 1440-55.
64. **Garland E, Kutcher S, Virani A.** *Position paper on using SSRIs in children and adolescents.* *J Canad Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008; 18: 160.
65. **Kowatch R, Fristad M, Birmaher B, Wagner KD, Findling RL, Hellander M, et al.** *Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder.* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005; 44: 213-35.
66. **National Institute for Health and Clinical Excellence NICE.** *The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents in primary and secondary care. NICE Guideline 38. The British Psychological Society; Leicester, UK;* 2006.
67. **Pfeifer J, Kowatch R, DelBello M.** *Pharmacotherapy of bipolar disorder in children and adolescents: recent progress.* *CNS Drugs.* 2010; 24: 575-93.
68. **McClellan J, Kowatch R, Findling R.** *Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder.* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007; 46: 107-25.
69. **American Psychiatric Association.** *DSM-IV TR Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales-IV. Texto revisado. Masson; Barcelona;* 2001.
70. **Guía de práctica clínica sobre el trastorno por déficit de atención con hiperactividad en niños y adolescentes.** *Plan Nacional para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo: Madrid. Agencia d' Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya;* 2010. *Guías Práctica Clínica en el SNS. Disponible en: [http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/gpc\\_tdah\\_hiperactividad\\_aiaqs2010\\_compl.pdf](http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/gpc_tdah_hiperactividad_aiaqs2010_compl.pdf).*
71. **Bradley W.** *The behavior of children receiving Benzedrine.* *Am J Psychiatry.* 1937; 94: 577-85.
72. **Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, et al.** *European clinical guidelines for hyperkinetic disorder – first upgrade.* *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2004; 13 (Suppl 1): 17-30.

73. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Telang F, Maynard L, Logan J, et al. Evidence that methylphenidate enhances the saliency of a mathematical task by increasing dopamine in the human brain. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 1173-80.
74. Bezchlibnyk-Butler K, Virani A. Drugs for attention deficit hyperactivity disorder. En: Bezchlibnyk-Butler K, Virani A (eds.). *Clinical handbook of psychotropic drugs for children and adolescent*. Hogrefe & Huber Publishers: Ontario; 2004. p. 11-25.
75. National Institute for Health and Clinical Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrist: Gran Bretaña; 2009.
76. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 15: 476-95.
77. Pliszka S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46: 894-921.
78. Mardomingo MJ. Estimulantes de liberación prolongada. Comentario a la Guía Europea de tratamiento del TDAH. *Evidencias Científicas*; 2007.
79. Wolraich ML, McGuinn L, Doffing M. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: safety considerations. *Drug Saf*. 2007; 30: 17-26.
80. Wilens TE, Adler LA, Adams J, Sgambati S, Rotrosen J, Sawtelle R, et al. Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: a systematic review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008; 47: 21-31.
81. Biederman J, Spencer TJ, Monuteaux MC, Faraone SV. A naturalistic 10-year prospective study of height and weight in children with attention-deficit hyperactivity disorder grown up: sex and treatment effects. *J Pediatr*. 2010; 157: 635-40.
82. Vetter VL, Elia J, Erickson C, Berger S, Blum N, Uzark K, et al. Cardiovascular monitoring of children and adolescents with heart disease receiving stimulant drugs: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young Congenital Cardiac Defects Committee and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2008; 117: 2407-23.
83. Perrin JM, Friedman RA, Knilans TK. Cardiovascular monitoring and stimulant drugs for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2008; 122: 451-3.
84. Costello EJ, Egger HL, Angold A. Developmental epidemiology of anxiety disorders. En: Ollendick TH, March JS (eds.). *Phobic and anxiety disorders in children and adolescents*. Oxford University Press: Nueva York; 2004.
85. Woodward LJ, Fergusson DM. Life course outcomes of young people with anxiety disorders in adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001; 40: 1086-93.
86. Sakolsky D, Birmaher B. Pediatric anxiety disorders: management in primary care. *Curr Opin Pediatr*. 2008; 20: 538-43.
87. Bezchlibnyk-Butler KZ, Virani AS (eds.). *Clinical handbook of psychotropic drugs for children and adolescents*. Hogrefe & Huber: Cambridge (MA); 2004.
88. Connolly SD, Bernstein GA; Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46: 267-83.
89. Manassis K. Childhood anxiety disorders: lessons from the literature *Can J Psychiatry*. 2000; 45: 724-30.
90. Birmaher B, Yelovich K, Renaud J. Pharmacologic treatment for children and adolescents with anxiety disorders. *Pediatr Clin North Am*. 1998; 45: 1187-204.
91. Buitelaar JK. Miscellaneous compounds: beta-blockers and opiate antagonists. En: Martin A, Scahill L (eds.). *Pediatric psychopharmacology*. Oxford University Press: Nueva York; 2003.