



ADMINISTRACIÓN DE ARIPIPAZOL EN NIÑOS Y PÚBERES

Ana María Martorella

Hospital Interzonal Materno Infantil Dr. Victorio Tetamanti. Mar del Plata. Argentina

amartor@intramed.net.ar

RESUMEN:

Con motivo de la aparición de indicadores de Síndrome Metabólico (hiperglucemia, hiperprolactinemia, alteraciones en el eje hipófiso- tiroideo, heteroagresividad, aumento de peso por aumento de apetito) por uso prolongado de Risperidona, se decidió reemplazarla por Aripiprazol en 28 pacientes de ambos sexos (entre 3 y 15 años de edad) que presentaban diferentes diagnósticos psiquiátricos (Autismo, psicosis, Trastorno Negativista Desafiante, epilepsias, malformaciones de sistema nervioso, etc.). Dichos pacientes, asistidos en el HIEMI- Mar del Plata y en la práctica privada a partir de agosto de 2007, demostraron cambios favorables notables tanto en la conducta y en sus funciones cognitvas como en su metabolismo (ej. descenso de prolactinemia y glucemia, menor apetito) al mes de iniciado el nuevo tratamiento, aún en presencia de tratamiento complementario con estabilizadores de membrana (carbamazepina, lamotrigina, ácido valproico. A través del seguimiento estricto, se han podido elaborar conclusiones más firmes a largo plazo.

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo surge de la práctica clínica especializada en psiquiatría infanto juvenil desarrollada tanto en el ámbito hospitalario público (Hospital Interzonal Materno Infantil de Mar del Plata) como en el consultorio privado, con pacientes que asisten a la consulta ambulatoria.

En un grupo de 28 pacientes (7 mujeres, 21 varones) de edades que oscilaban, al momento del inicio de la investigación, entre los 3 y 15 años, y que en su mayoría recibían tratamiento previo con Risperidona, se decidió la suspensión de este neuroléptico y su reemplazo por Aripiprazol ante la aparición de efectos colaterales (Síndrome Metabólico: hiperglucemia, hiperprolactinemia, alteraciones en el eje hipófiso- tiroideo, aumento de peso por aumento de apetito, heteroy autoagresión).

Los primeros pacientes incluidos en esta investigación comenzaron a recibir el tratamiento en el mes de agosto de 2007 continuándolo hasta la actualidad con evolución francamente favorable.

A partir de la indicación de Aripiprazol, se realizan anamnesis detalladas y seguimiento estricto de la respuesta farmacológica con frecuencia semanal inicial, y controles de laboratorio al cumplirse el primer mes de administración del neuroléptico con el objeto de demostrar los beneficios del tratamiento con Aripiprazol en la población infanto juvenil que padece patología psiquiátrica, comprobar dichos beneficios comparativamente con otros psicofármacos neurolépticos atípicos de uso más extendido en el tiempo, junto a la observación de ausencia o menor incidencia de efectos adversos provocados por el mismo.

Existen hipótesis que refieren que el Aripiprazol tendría buen efecto sobre el sistema dopaminérgico mesolímbico como antagonista de la dopamina causando mejoría en los síntomas positivos, así como buen efecto en el sistema dopaminérgico mesocortical como agonista parcial, causando mejoría en los síntomas negativos de la esquizofrenia.

Como en la mayoría de los casos presentados, los pacientes reciben además estabilizadores de membrana (carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, fenobarbital) como tratamiento psicofarmacológico complementario con el objeto de actuar sobre las conductas impulsivas y la irritabilidad o debido a su comorbilidad neurológicamente demostrada (Síndrome de West, convulsiones afebriles, otras epilepsias, malformaciones congénitas tal como quiste subaracnoideo temporal, etc.), se hace imperioso conocer los mecanismos de acción y la farmacocinética del Aripiprazol para indicar dosis ajustadas a las interacciones farmacológicas y control periódico de funciones sistémicas (ej. hepáticas, metabólicas, de excreción, etc.) a través de estudios complementarios de laboratorio.

Acción Farmacológica:

Se ha propuesto que la eficacia de Aripiprazol es mediada a través de una combinación del agonismo parcial de los receptores D_2 de la dopamina y $5-HT_{1A}$ de la serotonina y el antagonismo de los receptores $5-HT_2$ de la serotonina. Aripiprazol mostró una gran afinidad por los receptores D_2 y D_3 de la dopamina, $5-HT_{1A}$ y $5-HT_{2A}$ de la serotonina y una afinidad moderada por los receptores D_4 de la dopamina, $5-HT_{2C}$ y $5-HT_7$ de la serotonina, α_1 -adrenérgicos y H_1 de la histamina. Aripiprazol también mostró una afinidad de unión moderada para los sitios de recaptación de serotonina y una afinidad muy baja por los receptores muscarínicos. Aripiprazol mostró propiedades antagonistas en modelos animales de hiperactividad dopaminérgica y propiedades agonistas en modelos animales de hipoactividad dopaminérgica. La interacción con otros receptores diferentes a la dopamina y la serotonina puede explicar algunos de los otros efectos clínicos de Aripiprazol.

OPC-14597 {aripiprazol; 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil) butyloxy)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona} es un nuevo candidato antipsicótico que dispone de alta afinidad para los receptores estriatales de la dopamina D_2 , debido a que solamente causa pocos efectos extrapiramidales.

Estos estudios caracterizaron la farmacología molecular del OPC-14597, de DM-1451 (su principal metabolito roedor), y del derivado relacionado OPC-4392 de la quinolinona en cada uno de los receptores de la dopamina reproducidos, y en los receptores $5HT_6$ y $5HT_7$ de la serotonina.

Los tres compuestos exhibieron la afinidad más alta para los receptores D_2L y D_2S en relación a los

otros receptores reproducidos examinados. OPC-4392 y OPC-14597 demostraron acciones duales agonistas/antagonistas en los receptores D2L, aunque el metabolito DM-1451 se comportó como antagonista puro.

Estos datos sugieren que la atipicalidad clínica pueda ocurrir con los fármacos que exhiben selectividad para D2L/D2S mejor que los receptores D3 o D4, y amplía la posibilidad de que el perfil inusual del OPC-14597 *in vivo* (agonista presináptico y antagonista postsináptico) podría reflejar diversas consecuencias funcionales de interacción con un solo subtipo del receptor de la dopamina (D2) en distintas localizaciones celulares.

Farmacocinética:

La vida media de eliminación de Aripiprazol es alrededor de 75 horas. Las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan 14 días después de administrar la primera dosis. La acumulación de Aripiprazol es predecible con dosis múltiples. En estado de equilibrio la farmacocinética de aripiprazol es proporcional a la dosis. No hay variación diurna de la disposición de Aripiprazol y de su metabolito activo, el OPC-14857. Este metabolito predominante en el plasma humano, el OPC-14857, tiene una afinidad similar por los receptores D₂ que el compuesto madre.

Absorción: Aripiprazol se absorbe bien después de su administración oral, y las concentraciones máximas en plasma ocurren de 3 a 5 horas después de dar la dosis. La biodisponibilidad oral absoluta de la formulación de la tableta de Aripiprazol es de 87%. La biodisponibilidad de aripiprazol no se afecta con la administración de alimentos.

Distribución: Aripiprazol se distribuye ampliamente, el volumen de distribución promedio es de 4.9 l/kg. En concentraciones terapéuticas, Aripiprazol se une a las proteínas del suero en más del 99%, principalmente a la albúmina. Aripiprazol no alteró la farmacocinética ni la farmacodinamia de la warfarina unida firmemente a la proteína, lo que indica que no ocurrió desplazamiento de la warfarina, desde las proteínas.

Metabolismo: Aripiprazol sufre un mínimo metabolismo presistémico. Aripiprazol se metaboliza extensamente en el hígado mediante múltiples vías de biotransformación y experimenta mínimo metabolismo presistémico. Aripiprazol se metaboliza principalmente mediante tres vías de biotransformación: deshidrogenación, hidroxilación y N-desalquilación. De acuerdo con estudios *in vitro*, las enzimas CYP3A4 y CYP2D6 son las responsables de la deshidrogenación y la hidroxilación de aripiprazol y la N-desalquilación es catalizada por la enzima CYP3A4. Aripiprazol es la mitad predominante del fármaco en la circulación sistémica. En estado de equilibrio, el metabolito activo OPC-14857 representa alrededor de 39% del área bajo la curva de Aripiprazol en el plasma.

Aripiprazol se metaboliza por múltiples vías que involucran las enzimas CYP2D6 y CYP3A4. En los estudios clínicos con voluntarios sanos, inhibidores potentes de la CYP2D6 (quinidina) y de la CYP3A4 (ketoconazol), disminuyeron la depuración oral de Aripiprazol en 52 y 38%, respectivamente. Se puede esperar que otros potentes inhibidores de las CYP2D6 y el CYP3A4, tengan el mismo efecto. Aunque no se han conducido estudios clínicos con múltiples drogas que inhiban la CYP2D6 y la CYP3A4, se debe tomar en consideración la posibilidad de reducir la dosis diaria, en pacientes específicos, que estén tomando múltiples medicamentos concomitantes que inhiban las enzimas CYP2D6 y CYP3A4.

Aripiprazol no se metaboliza por las enzimas CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2E1 *in vitro*, sugiriendo que son improbables las interacciones con otros medicamentos u otros factores (como el tabaquismo) que inhiben o inducen estas enzimas.

Eliminación: Después de una sola dosis oral de Aripiprazol marcado con [C¹⁴], aproximadamente, 27% y 60% de la radiactividad administrada se recuperó en la orina y en las heces, respectivamente. Menos del 1% del Aripiprazol, fue excretado sin cambios en la orina y aproximadamente 18% de la dosis oral fue recuperada sin cambio en las heces. La depuración total

ADMINISTRACIÓN DE ARIPIPAZOL EN NIÑOS Y PÚBERES

de Aripiprazol del cuerpo es de 0.7 ml/min/kg, la cual se lleva a cabo principalmente en el hígado. Por otro lado, a partir de la experiencia clínica y de la bibliografía se ha podido observar que no se ha podido disminuir la morbimortalidad de los pacientes con otros neurolépticos atípicos (risperidona, olanzapina) debido a que las mismas, al producir sobrepeso, se comportan como un factor de riesgo esencial para desarrollar diabetes tipo II, aumentando el riesgo de desarrollo tanto de enfermedad cardiovascular como cerebrovascular.

MATERIAL Y MÉTODO

Se han investigado los efectos del Aripiprazol administrado a 28 pacientes asistidos tanto en la práctica hospitalaria como en la privada (21 varones, 7 mujeres) entre cuyos diagnósticos, en la entrevista de admisión, se encuentran en mayor porcentaje el de Trastorno Negativista Desafiante y Trastorno del Espectro Autista junto a psicosis, Trastorno de Estrés Postraumático (por ejemplo por abuso sexual intra o extrafamiliar), Trastorno Madurativo, ADHD y fobias. (Tabla 1).

<u>DIAGNÓSTICOS</u>	<u>Varones=21</u>	<u>Mujeres=7</u>
Autismo	6	3
Psicosis	3	1
TEPT	4	1
T. Madurativo	2	2
Fobias	0	1
T. Negativista Desafiante	8	1
ADHD	0	1

Tabla 1.

Los varones presentaron edades oscilantes entre los 3 años con un mes y 14 años con 8 meses al momento de la primera consulta; mientras que las mujeres lo hicieron entre los 5 años con 4 meses a 13 años con 2 meses. Pero la gran mayoría inició el tratamiento farmacológico con Aripiprazol a edades comprendidas entre los 3 años con 4 meses y 15 años con 5 meses para los varones, a la vez que las mujeres contaban edades entre los 6 años con 11 meses y los 14 años con 5 meses al recibir la primera dosis de Aripiprazol. (Tabla 2).

	<u>Varones</u>	<u>Mujeres</u>
Edad 1º Consulta	3a1m a 14a8m	5a4m a 13a 2m
Duración Tto. Con Aripiprazol	1mes a 2 años y 3 meses	1sem a 2 años y 3 meses
Dosis Inicial	2.5mg/día	2.5mg7día
Dosis de Mantenimiento	15 mg/día	10 mg/día
Edad de Inicio con Aripiprazol	3a4m a 15a5m	6a11m a 14a5m
Autoexclusión de Tto.	1	2
Tto. Suspendido por Otros	0	0
Suspensión por Efectos Adver.	1	0

Tabla 2.

Entre los motivos de consulta inicial para los varones se cuentan heteroagresividad, insomnio, angustia, excitación psicomotriz, hiperactividad, desgano, aislamiento, autoagresión, trastornos de aprendizajes pedagógicos, escasa socialización con pares, berrinches, conductas ritualistas, higiene exagerada, ideas persecutorias, somatizaciones, pérdida del conocimiento, fobias, trastornos de conducta, trastornos del lenguaje, autismo, abuso sexual, aislamiento social, control farmacológico de Risperidona u otros fármacos, alucinaciones, irritabilidad, afasia, cambio de carácter, tics,

ADMINISTRACIÓN DE ARIPIRAZOL EN NIÑOS Y PÚBERES

impulsividad, conducta desafiante, trastornos alimentarios, conducta explosiva, fugas, coprofagia y ansiedad .

Mientras tanto las mujeres fueron traídas a la consulta por presentar heteroagresividad, insomnio, excitación psicomotriz, apatía, angustia, hiperactividad, aislamiento, autoagresión , trastornos de aprendizajes pedagógicos , socialización con pares escasa, berrinches, conductas ritualistas, ideas persecutorias, fobias, trastornos de conducta, aislamiento social, cambio de carácter, inmadurez y trastorno de la psicomotricidad, irritabilidad, ansiedad, impulsividad, y conducta desafiante

Así mismo, la mayoría de los pacientes incluidos en este trabajo habían recibido tratamientos psicofarmacológicos previos diversos por indicación de la profesional psiquiatra infanto juvenil interviniente o por otros profesionales de distintas especialidades (neurología, psiquiatría, pediatría), como así también algunos ya recibían tratamiento hormonal previo (ej. levotiroxina por presentar hipotiroidismo primario o secundario a psicofarmacoterapia). Cabe aclarar que la ciudad de Mar del Plata posee un elevado índice de hipotiroidismo endémico por presencia de yodo orgánico en el agua potable.(Tabla 3).

<u>TRATAMIENTOS PREVIOS</u>	Varones	Mujeres
<u>Farmacológicos:</u>		
Carbamazepina	8	6
Oxacarbazepina	0	0
Divalproato/Ácido Valproico	7	1
Clonazepán	0	2
Haloperidol	1	0
Prometazina	5	2
Levomepromazina	3	1
Tioridazina	0	1
Olanzapina	0	0
Risperidona	17	6
Periciazina	0	0
Benzodiazepinas	0	0
Alprazolam	1	0
Fenobarbital	1	0
Propanolol	0	0
Esteroides Femeninos	0	0
Levotiroxina	1	0
Gabob	1	0
Metilfenidato	3	0
Lamotrigina	4	0
Clorpromazina	1	0
Quetiapina	1	0
Bipirideno	3	0
Hormonoa Masculina	1	0

Tabla 3.

Por otro lado, se debe destacar que algunos pacientes presentaban diferentes comorbilidades, entre las cuales las más llamativas son Síndrome de X Frágil, Enfermedad de Steinert, Síndrome de

ADMINISTRACIÓN DE ARIPIPAZOL EN NIÑOS Y PÚBERES

Cohen, y Síndrome de West, junto a malformaciones detectadas en el SNC a través de estudios complementarios de diagnóstico por imágenes. (Tablas 4 y 5).

	Varones	Mujeres
<u>COMORBILIDAD</u>		
<u>Neurológica:</u>		
Epilepsia	1(West)	0
Convulsiones	1	1
Hipotonía	1	0
Espasmos del Zolozzo	0	1
Síndrome de Cohen	1	0
Enfermedad de Steinert	1	0
Quiste subaracnoideo	0	1
<u>Endocrinológica:</u>		
Hipotiroidismo	2	2
Hipertiroidismo	0	0

Tabla 4.

	Varones	Mujeres
<u>TAC CEREBRO:</u>	4	4
<u>RMN :</u>	6	2
Asimetría de 2 ventrículos laterales	1	0
Quiste subaracnoideo temporal Izq.	0	1
Malformaciones múltiples	0	1
<u>ESTUDIOS GENÉTICOS:</u>		
X Frágil	1	0

Tabla 5.

Además, entre los pacientes estudiados, se encontraron trastornos cognitivos de diverso grado. (Tabla 6).

	Varones	Mujeres
<u>Retardo Mental:</u>		
Leve	2	0
Moderado	8	4
Severo	0	1

Tabla 6.

Entre la población estudiada mediante evaluaciones con EEG, sólo aproximadamente un cuarto demostró alteraciones en el trazado, que se informaron como desorganización difusa, ondas lentas, hipersincronías, ondas agudas en hipersincronías, paroxismos hipnagógicos y ritmos especulados espontáneos. (Tabla 7).

Varones

Mujeres

EEG:	10	2
Alteración del Trazado	6	

Tabla 7.

Todos los pacientes son evaluados periódicamente (cada 3 meses) además mediante estudios complementarios de distintas funciones sistémicas debido a hallarse en condiciones de vulnerabilidad a partir de su inmadurez biológica. Para ello, se solicitan evaluaciones hemáticas de rutina junto a coagulograma, ionograma, hepatograma, proteinograma, glucemia, uremia, creatininemia, calcemia, fosfatemia, prolactinemia, cortisol plasmático, orina completa y evaluación hormonal tiroidea.

Durante el tratamiento con Aripiprazol, la mayoría de los pacientes requirieron tratamientos complementarios con estabilizadores de membrana y/o sedantes como inductores del sueño en una etapa inicial, como así también debió ser el Aripiprazol combinado transitoriamente con otros psicofármacos administrados previamente mientras se los suspendía en forma progresiva. (Tabla 8).

	Varones	Mujeres
<u>Combinación con Otros Ttos.</u>		
Carbamazepina	6	5
Oxacarbamazepina	0	0
Ácido Valproico	5	1
Divalproato de Sodio	1	0
Clonazepán	0	1
Alprazolam	0	0
Atomoxetina	0	0
Levotiroxina	2	2
Prometazina	5	3
Levomepromazina	1	0
Vigabatrin	0	0
Sertralina	0	0
Clorpromazina	1	0
Risperidona	11	4
Bipirideno	3	0
Lamotrigina	3	0
Haloperidol	1	0
Fenobarbital	1	0

Tabla 8.

RESULTADOS

Gracias a las evaluaciones de laboratorio se pudieron comprobar alteraciones en las concentraciones plasmáticas de glucosa y prolactina en pacientes que habían recibido tratamiento neuroléptico prolongado con Risperidona, por lo que se decidió su suspensión progresiva ante la alternativa de reemplazarla con este nuevo neuroléptico atípico: Aripiprazol, que permitió observar rápidas modificaciones de dichos valores con respuesta favorable en relación a la sintomatología clínica presentada por los pacientes. (Tabla 9).

ESTUDIOS METABÓLICOS:

	Varones	Mujeres
Glucemia previa	1g/l o más en 4 casos	1g/l en 3 casos
Glucemia control	menos de 1g/l en 21 casos	menos de 1g/l en 7 casos
Prolactina previa	Elevada en 13 casos	Elevada en 6 casos
Prolactina control	Disminuida en 8 casos	Disminuida en 5 casos
TSH previa	Elevada en 10 casos	Elevada en 2 casos
TSH control	Elevada en 1 caso	Disminuida en 2 casos
Cortisol previo	Elevado en 2 casos	Elevado en 1 caso
Cortisol control	s/p	s/p

Tabla 9.

Entre los varones, el valor máximo alcanzado por la prolactina fue de 107ng/ml, habiendo descendido a 16.5 ng/ml (valores aceptables en varones hasta 15) en el transcurso de un mes de tratamiento con Aripiprazol junto a suspensión progresiva de Risperidona. Entre las mujeres, los casos fueron todos semejantes oscilando los valores máximos entre 36 y 57.14 ng/ml, habiendo descendido en un mes de tratamiento con Aripiprazol a niveles de 1.90 ng/l (valores normales para mujeres hasta 25 ng/ml) en los casos de suspensión total de Risperidona, pero manteniéndose en aproximadamente 12 ng/ml en los casos que no llegó a suspenderse la Risperidona en forma total por manejo familiar de las dosis como inductora de sueño ante los episodios de insomnio.

Como puede observarse en la Tabla 1, los pacientes recibieron dosis iniciales de 2,5 mg/día de Aripiprazol, llegando a dosis máximas de mantenimiento de 15 mg/día una vez controlados los efectos adversos manifiestos. Cuando se observaba intolerancia se disminuía la dosis, logrando así los efectos deseados sobre la sintomatología clínica. Para ello se otorgaban turnos con periodicidad semanal a fin de realizar un seguimiento estricto de la respuesta farmacológica y poder ajustar dosis y horarios de administración. En varias oportunidades se pudo comprobar una mejor respuesta modificando el número de tomas (hasta 3 veces por día) y reemplazando el horario nocturno por el vespertino.

Hasta la fecha, los pacientes estudiados en este trabajo no superan los 2 años y 3 meses de tratamiento con Aripiprazol, con un mínimo de 2 meses de tratamiento en un varón de 3 años que presentó efecto rebote por lo que la madre suspendió espontáneamente el tratamiento no recidivando la sintomatología que motivara la consulta (Trastorno Negativista Desafiante) (Tabla 1).

ADMINISTRACIÓN DE ARIPIPAZOL EN NIÑOS Y PÚBERES

Entre los efectos positivos observados, se cuentan los relacionados con las funciones cognitivas (reflexión, comprensión, atención) y el lenguaje como las más llamativas en ambos grupos de niños. (Tabla 10).

	Varones	Mujeres
<u>Resultados Favorables:</u>		
F. Cognitiva	19	5
F. Memoria	12	5
Lenguaje	15	5
Afectividad	12	5
Pensamiento	12	3
Comunicación Corporal	11	4
Socialización	8	4
Estereotipías	2	3
Agresividad	16	5
Tics	1	0
Enuresis	1	1
Rocking	1	0
Fobias	1	0
Cefaleas	1	0
Sialorrea	1	0
Hiperactividad	2	0
Humor	0	1

Tabla 10.

Mientras que entre los efectos adversos inicialmente observados durante la administración de Aripiprazol, los más frecuentes han sido el insomnio o ritmo del sueño alterado junto a disminución marcada de apetito llegando en algunos casos al rechazo transitorio de la alimentación, luego de los primeros 3 meses de tratamiento los mismo desaparecieron (Tabla 11).

La aparición de estos efectos adversos, condicionó en algunos casos la discontinuidad terapéutica por parte de la familia. (Tabla 12).

Siendo Mar del Plata la ciudad cabecera de la región sanitaria, junto a la mayor complejidad del Hospital Interzonal Materno Infantil Dr. Tetamanti con respecto a otros centros sanitarios cercanos, la mayor distancia que deban recorrer los pacientes para recibir atención médica especializada, juega muchas veces como un factor de influencia negativa en la familia frente a la aparición de efectos adversos o la dificultad para obtener el fármaco en sus lugares de residencia, favoreciendo ésto el abandono terapéutico en algunos casos.

	Varones	Mujeres
<u>Efectos Adversos:</u>		
Somnolencia	2	1
Aumento de Peso	0	0
Diplopía	0	0
Hipertonía/Pérdida Equilibrio	0	0
Mareos	3	2
Insomnio	4	3
Perseverancia	5	4
Disartria x sublingual	1	0
Xerostomía	1	0
Lenguaje soez	1	0
Disminución del apetito	7	5
Desafiante	1	0
Ideación Persecutoria	1	0
Sueño inquieto	1	0
Agotamiento	2	0
Fugas	1	0
jerga	1	0
Enuresis	2	0
Constipación	1	0
Rechazo Higiene	1	0
Hiperactividad	1	1
Rebote	1	0
Agorafobia	1	0
Irritabilidad	1	0
Tartamudeo	1	0
Angustia	1	1
Cefaleas	3	1
Dependencia materna	1	0
Déficit atencional	1	0
Somniloquia	0	1
Balanceo nocturno	0	1

Tabla 11.

<u>TRATAMIENTO con ARIPIPRAZOL</u>	Varones	Mujeres
Iniciado	21	7
Rechazo Familiar	0	0
Duda Terapéutica	0	1
Suspensión Familiar	2	2
Dosificación Familiar	0	0
<u>Suspensión debido a :</u>		
Efectos Adversos	0	0
Rebote	1	0
Anafilaxis	0	0
Distancia	0	1
Ausencia de respuesta inmediata	0	1
Continuidad Terapéutica	19	5

Tabla 12.

CONCLUSIONES

Para concluir este trabajo, se deben tener en cuenta algunas consideraciones que surgen de los resultados observados hasta el momento y los factores que influyen positiva y/o negativamente en cada caso en particular, como ser:

1. El beneficio del Aripiprazol con respecto a la disminución inicial del apetito, con la consiguiente evitación de ganancia de sobrepeso y de sobrecarga cardíaca provocada por otros neurolépticos y estabilizadores de membrana como el ácido valproico, con la consiguiente evaluación de necesidad de ofrecer algún complemento vitamínico en casos extremos de rechazo de la alimentación.
2. Considerar la necesidad de utilizar algún facilitador del sueño, como sedante (Prometazina) en la etapa inicial del tratamiento ante el insomnio y cambio de ritmo de sueño observado en estos pacientes que afecta sus actividades cotidianas como la escolaridad.
3. Realizar un seguimiento estricto de laboratorio en forma periódica tendiente a evaluar la respuesta metabólica a la administración de Aripiprazol, especialmente cuando se lo combina con otros tratamientos complementarios con estabilizadores de membrana que compiten por las mismas enzimas hepáticas, y así, correlacionado con la clínica, evaluar la necesidad de disminuir las dosis que igualmente, por este motivo, no pierden efectividad.
4. Ante los resultados obtenidos comparativamente con otros neurolépticos como la Risperidona, en relación a la ausencia de afectación de la secreción de hormonas como la prolactina y el estado de la glucemia, decidir si el Aripiprazol es el neuroléptico de elección para las patologías infanto juveniles descriptas.
5. Es notable el beneficio obtenido al permitir la supresión de polipsicofarmacología reduciendo la combinación terapéutica a sólo 1 o 2 fármacos (estabilizador del humor, sedante) junto con el Aripiprazol con mejores resultados en la clínica.
6. Considerar la necesidad de cambiar los horarios de administración (cronoterapia) del fármaco con el objeto de optimizar los resultados, así como también la frecuencia de las dosis debido a la mayor velocidad de metabolismo hepática en los niños y púberes.

DISCUSIÓN

De la experiencia clínica expuesta, cabe reflexionar sobre la necesidad de establecer criterios de indicación de neurolépticos atípicos en la población infanto juvenil biológicamente vulnerable debido a su inmadurez funcional sistémica, teniendo en cuenta el conocimiento actual de los efectos

colaterales negativos de otros neurolépticos ya probadamente causantes de alteraciones metabólicas de las que, si no reconocemos sus riesgos de aparición, puede que no sean investigadas y provoquen daño irreversible en el crecimiento y desarrollo infantil.

Además, habría que investigar si la causa de disminución inicial de apetito, observada en los niños que habían recibido tratamiento previo con Risperidona, se debe al trastorno metabólico provocado por esta última o si corresponde a un efecto colateral propio del Aripiprazol al igual que los trastornos del sueño que aparecen con su administración (insomnio).

Es también llamativa la aparición inicial de conductas del tipo obsesivo con perseverancia, a pesar de la evolución favorable de las funciones cognitivas como son el mayor desarrollo de capacidades reflexivas y de comprensión, por lo que se sugiere evaluar la evolución de estos efectos.

Esperemos que se encuentre algún método de medición de concentración plasmática para este fármaco que facilite el cálculo de sus dosis por peso y/ o superficie corporal de los menores.

Es deseable, por supuesto, que cada vez que se indique este o cualquier otro psicofármaco, se lo haga teniendo en cuenta los criterios diagnósticos estrictos a fin de no caer en nefastas modas por parte de inexpertos en la patología psiquiátrica infanto juvenil.

Indagar si el fracaso por aparición de efectos adversos o de tipo rebote se deben al psicofármaco propiamente dicho, a los cambios biológicos evolutivos de los niños o al uso indiscriminado del fármaco por tener en cuenta sólo los síntomas del paciente en ausencia de disponibilidad de estudios complementarios (por razones económicas y/o de infraestructura) que nos permitan llegar al diagnóstico de certeza y a conocer las áreas o funciones nerviosas afectadas biológicamente.

BIBLIOGRAFÍA

1.-Benavente Pinto, Carlos Iván; Aripiprazol: Una alternativa al síndrome metabólico. INTRAMED. 2007 AGO

2.-de Leon, José; Armstrong, Scott; Cozza, Kelly L.; The dosing of atypical antipsychotics. PSYCHOSOMATICS. 2005 JUN;46(3):262-273.

3.-Gaszner P; Clinical observations with aripiprazole in schizophrenia. Neuropsychopharmacol Hung. 2006; 8(1):29-32.

4.-Lawler, Cindy P; Prioleau, Cassandra; Lewis, Mechele M et al; Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC- 14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes. Neuropsychopharmacology. 1999 Jun; 20(6):612-627.

5.-Martorella, Ana M.; Experiencia con Risperidona en la Infancia. Comunicación científica, XXI Congreso Argentino de Psiquiatría APSA, Mar del Plata, abril de 2005.

6.-Spina, Edoardo; de León, José; Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: A comparative review. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2007; 100(1):4-22.