



**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS**  
**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA**

**IMPLEMENTACIÓN DE FICHAS DE SEGURIDAD DE LOS  
MEDICAMENTOS RISPERIDONA Y ARIPIPRAZOL PARA  
SOSPECHAR REACCIONES ADVERSAS A  
MEDICAMENTOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS  
ATENDIDOS EN EL SERVICIO AMBULATORIO DEL  
HOSPITAL DR. EXEQUIEL GONZÁLEZ CORTÉS**

Profesor Patrocinante y director

- Dr. Matías Martínez

Codirectora:

- Dra. Javiera Gutiérrez

Dpto. Cs. Químicas y Farmacéuticas  
Universidad de Chile

Hospital Dr. Exequiel González Cortés

MEMORIA DE TÍTULO EN FARMACIA CLÍNICA Y ATENCIÓN FARMACÉUTICA PARA  
OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

**CATALINA MORALES PACHECO**

Santiago, Chile

2022

## **Agradecimientos**

Quisiera partir agradeciendo en primer lugar a mi familia, en especial a mis padres Paola y Eduardo y mi hermano Martin, que incondicionalmente me han apoyado y siempre confiaron en mí, incluso cuando ni yo creí lograrlo. Por llevarme un tecito y galletas cada noche de estudio, y por simplemente escucharme y darme un abrazo cada vez que lo necesite, que pucha que necesite.

A mis amigas Mpaz, Nat, Javi y Tamara por ser lejos lo mejor de la Universidad, gracias por tanto, perdón por tan poco. A mi Carla y Manu por siempre escuchar, apoyar y obvio hacer de FQ 2 más entretenido.

A mi grupo de teatro de la facultad "Ciencia Absurda" por ser mi escape del colapso que fue la universidad, especialmente en la semana 7 y 14. A la profe Ángela, por siempre escuchar y aportar con las palabras precisas.

A mis Carretera Perras, por sus incondicionales 12 años de amistad y apoyo, en especial a mi Arri, por ser de las mejores amigas que pueden existir y recibirme en su casa cada vez que lo necesite.

A mis amiguitos del colegio, que siempre apañan a todo, especialmente a mi Memin y Nachitron que son de lo mejor.

En el hospital a la Dra. Javiera y Dra. Karem, que cada jueves del 2021 me escucharon y aportaron en mi trabajo, que sin duda, sin ese apoyo nada hubiera sido posible.

Y para finalizar, agradecer a todas las personas que en parte han contribuido a la persona en la que me he convertido, a mis profesores, compañeros, y por supuesto a la Universidad de Chile por educarme estos 6 años.

Gracias.

## Índice de Contenido

Resumen .....	i
Abstract .....	iii
1. Introducción .....	1
2. Objetivos.....	4
2.1 Objetivo general .....	4
2.2 Objetivos específicos.....	4
3. Metodología.....	5
3.1 Diseño del estudio y contexto .....	5
3.2 Participantes.....	5
3.3 Variables .....	6
3.4 Métodos estadísticos .....	8
3.5 Implicancias éticas.....	8
3.6 Descripción y desarrollo del estudio .....	8
3.6.1 Creación de las fichas de seguridad de los medicamentos risperidona y aripiprazol .....	8
3.6.2 Presentación e implementación de las fichas al equipo médico de Neurología y Psiquiatría.....	12
3.6.3 Análisis y caracterización de los reportes de RAM.....	12
4. Resultados.....	13
4.1 Creación de las fichas de seguridad de los medicamentos risperidona y aripiprazol .....	13
4.2 Presentación e implementación de las fichas al equipo médico de Neurología y Psiquiatría .....	13

4.3	Análisis y caracterización de los reportes de RAM.....	14
5.	Discusión.....	20
6.	Conclusiones.....	23
7.	Referencias.....	24
8.	Anexos.....	28
	Anexo 1: Ficha de Seguridad Corta de aripiprazol.....	28
	Anexo 2: Ficha de Seguridad Larga de aripiprazol.....	34
	Anexo 3: Tabla de Monitorización aripiprazol.....	44
	Anexo 4: Ficha de Seguridad Corta de risperidona.....	45
	Anexo 5: Ficha de Seguridad Larga de risperidona.....	51
	Anexo 6: Tabla de Monitorización de risperidona.....	57

## Índice de Tablas

Tabla 1.	Formato de la Tabla de RAM de la Ficha Corta.....	10
Tabla 2.	Formato de la Tabla de RAM de la Ficha Larga.....	10
Tabla 3.	Formato de la Tabla de Monitorización.....	11
Tabla 4.	Nivel de severidad y características del paciente en relación a las RAM de risperidona.....	15
Tabla 5.	Cálculo de Causalidad siguiendo Algoritmo de Naranjo.....	16
Tabla 6.	Número de pacientes a los que se les dispensó risperidona y aripiprazol en los periodos antes y después.....	18
Tabla 7.	Número de RAM reportadas/Número de pacientes a los que se les dispensó risperidona y aripiprazol.....	19

## Índice de Figuras

Figura 1. Cantidad de notificaciones de RAM de risperidona y aripiprazol desde CAE a equipo de FV. ....	14
---	----

## Resumen

La población pediátrica es un grupo vulnerable a presentar diversas Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) por las diferentes características anatómicas, fisiológicas y bioquímicas que se presentan según la edad.

La Farmacovigilancia (FV) es la ciencia a cargo de la detección y evaluación de las RAM. Sin embargo, la sub-notificación de estas por parte de los profesionales de la salud a la autoridad sanitaria, sigue siendo un problema.

Los antipsicóticos son medicamentos utilizados ampliamente en las especialidades de Psiquiatría y Neurología Infantil, y son de atención para la FV, ya que tienen descritas múltiples interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, lo que aumenta la posibilidad de que el paciente presente alguna RAM por ello.

En este estudio se confeccionaron e implementaron Fichas de Seguridad de los Medicamentos (FSM) risperidona y aripiprazol, enfocada en las RAM e interacciones medicamentosas que puedan presentarse en los niños y adolescentes.

El objetivo fue determinar la utilidad de estas en la pesquisa de sospechas de RAM, según la variación entre el número de notificaciones de sospechas de RAM realizadas al equipo de FV del hospital por parte de los médicos de Neurología y Psiquiatría del Consultorio Adosado a Especialidades (CAE) del hospital.

El estudio realizado fue de tipo cuasiexperimental antes y después, donde los periodos corresponden desde el mes de octubre del año 2019 a marzo del año 2020 y desde el mes de octubre del 2021 a marzo del año 2022, respectivamente.

La primera etapa del estudio fue la confección de las FSM, que corresponden a tres documentos llamados Ficha Corta, Ficha Larga y Tabla de Monitorización. Luego, se presentaron e implementaron en las especialidades en estudio. Y finalmente, se analizaron y caracterizaron las notificaciones de sospechas de RAM realizadas en los periodos antes y después.

Al analizar los resultados, se observa que para el periodo antes no hubo ningún reporte de RAM por parte de las especialidades. Y, para el periodo después, hay tres notificaciones de sospechas de RAM por risperidona de parte de los médicos de Neurología.

En este trabajo se evidenció la posible existencia de sub-notificación de sospechas de RAM en las especialidades estudiadas, en comparación con la literatura. Esta situación genera una oportunidad a futuro para educar a los profesionales de la salud sobre el aporte que implica buscar y notificar las RAM con el fin último de cuidar la seguridad de los pacientes.

## **Abstract**

The pediatric population is a group that is vulnerable to present Adverse Drug Reactions (ADR) because of the different anatomic, physiologic, and biochemical characteristics depending on age within the group.

Pharmacovigilance (PV) is the science of detecting and assessing ADRs. However, underreporting the cases is still a problem since the health professionals do not report them to the sanitary authority.

Antipsychotics are drugs often used for Neurology and Psychiatry specialties. Furthermore, it is a crucial area for PV because these drugs have many pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions, increasing the likelihood of patients developing ADRs.

For this study, "Drug Security data sheets (DSD)" were drawn up and implemented for the drugs risperidone and aripiprazole. The DSD were focused on ADRs and drug interactions that could happen in children and teenagers.

The objective was to determine the utility of the DSDs for the inquest of suspected ADRs depending on the variation between the number of notifications sent to PV's hospital team by the Neurologists and Psychiatrists medics of the "Consultorio Adosado a Especialidades" of the hospital.

The study was a quasi-experimental before and after type of study, where the periods considered were from October 2019 to March 2020 and from October 2021 to March 2022, respectively.

The chronological order of this work is, first, the creation of DSDs. These consist of three documents called "*Ficha Corta*", "*Ficha Larga*", and "*Tabla de Monitorización*". Then, the DSDs were presented and implemented in the studied medical specialties, and finally, the notifications of suspected ADRs made in the 'before' and 'after' periods were analyzed and characterized.

After analyzing the results, there were no ADR reports in the "before" period. On the other hand, there were three reports for risperidone made by the neurology medical team for the "after" period.

In this work, the underreporting of ADRs is evidenced for both specialties studied compared with the literature. This evidences an opportunity for educating the healthcare professional in

the future about the benefits there are in the search and notification of ADRs, this is achieve the objective of taking care of the security of the patients.

## 1. Introducción

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM), se definen según la Organización Mundial de la Salud (OMS), como “cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva, no intencionada y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, como también para la restauración, corrección o modificación de las funciones fisiológicas” [1]. Estas son una causa importante de morbimortalidad a nivel global [2].

La población pediátrica es un grupo vulnerable a presentar diversas RAM [3], debido a las características anatómicas, fisiológicas y bioquímicas que se presentan según las diferentes edades en este periodo de la vida, que alteran los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos [4].

En la población pediátrica, entre el 0,4% y el 10,3% de los ingresos hospitalarios de los pacientes están relacionados con las RAM, y entre el 0,6 y el 16,8% de los niños expuestos a algún medicamento durante su estancia en el hospital, pueden sufrir al menos una RAM [5]. En Chile, un estudio realizado en el Hospital Base de Valdivia encontró 180 reportes espontáneos de sospechas de RAM, que corresponde a una tasa de notificación de 1 por cada 100 pacientes atendidos en el servicio de Pediatría [6].

Los estudios clínicos que incluyen pacientes pediátricos son escasos [7], lo que conlleva a que en la práctica clínica habitual, se utilicen los datos de RAM reportados en los estudios clínicos realizados en adultos. Esta extrapolación de datos, de adultos a niños, es inadecuada y podría provocar una respuesta impredecible al tratamiento [8].

Además, en el periodo de comercialización de los medicamentos pueden aparecer diversas RAM que no hayan sido pesquisadas en los estudios clínicos, por lo que es necesario una detección precoz, intervenciones oportunas y desarrollo de estrategias en pro de la seguridad de todos los pacientes [10].

A raíz de lo mencionado, surge la Farmacovigilancia (FV) la cual se define según la OMS, como “La ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de las reacciones adversas o cualquier otro problema relacionado con medicamentos o vacunas” [11].

Entre los objetivos de la FV están mejorar la atención y la seguridad del paciente en relación con el uso de medicamentos y todas las intervenciones médicas; detectar problemas relacionados con el uso de medicamentos y comunicar a la autoridad sanitaria correspondiente los hallazgos de manera oportuna; contribuir a la evaluación del riesgo-beneficio del uso de medicamentos; fomentar el uso seguro, racional y efectivo de los medicamentos; y, por último, promover la educación en FV, tanto a los profesionales de la salud, como a toda la población [12].

A pesar de la implementación de la FV, a nivel global sigue siendo un problema la sub-notificación de las RAM por parte de los profesionales de la salud a la autoridad sanitaria [13]. Los factores que podrían influir en este problema son; la creencia de que no es necesario reportar las RAM graves (por el hecho de estar documentadas cuando el fármaco es lanzado al mercado); el miedo de involucrarse en un problema judicial; la inseguridad en reportar RAM incorrectas; la indiferencia, ya sea por falta de interés, tiempo u otros motivos relacionados a la omisión del relato por el uso del medicamento, entre otros [14]. Sin embargo, pese a lo anterior hay que considerar que las RAM existen y es necesario conocerlas para poder sospecharlas.

Los reportes de sospechas de RAM deben ser evaluado sin carácter punitivo, si no que con el fin de conocer, tanto los beneficios, como los riesgos del uso de medicamentos que están en el mercado, para que así se difunda y fortalezca el perfil de seguridad de estos [15,16].

Entre los medicamentos utilizados en pediatría, los antipsicóticos han ganado relevancia en los tratamientos habituales de las especialidades de Psiquiatría y Neurología Infantil en la última década [17], y son un área de atención por parte de los equipos de FV ya que son medicamentos que tienen asociadas múltiples interacciones farmacocinéticas, farmacodinámicas y pueden producir RAM múltiples y variadas [18].

La risperidona es uno de los antipsicóticos atípicos con más estudios en niños y adolescentes, indicado generalmente para el tratamiento de la esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno autista [19]. Su uso se asocia a múltiples reacciones adversas psiquiátricas, metabólicas, cardíacas, entre otras. Llegando a registrar una frecuencia de RAM en promedio de más del 5% en niños de los 5 a 17 años [20].

La base de datos de RAM global de la OMS, Vigiaccess, desde el año 1993 hasta el año 2021 contiene 10.934 reportes de RAM en la población pediátrica por risperidona [21]. Por otro lado, la misma base de datos registra 6.035 notificaciones de RAM desde el año 2005 hasta el año 2021 en población pediátrica [22] del aripiprazol, otro antipsicótico atípico.

Si bien el aripiprazol es ampliamente utilizado en población pediátrica, tiene escasa información con respecto a su eficacia y perfil de seguridad, en comparación con la risperidona [23]. Sin embargo, se debe recalcar una alerta que emitió la Food & Drug Administration (FDA) en el año 2016 sobre los problemas de control de impulsos que el aripiprazol generaba a largo plazo, tanto en adultos, como en la población pediátrica [24].

Debido a las múltiples RAM que presentan los antipsicóticos es que se recomienda una monitorización constante en la población general que los utilizan y en la pediátrica en particular. Por lo que es necesario educar y recordar constantemente, a los profesionales que prescriben medicamentos, sobre la importancia de cuidar la seguridad de los pacientes y de estar atento a cualquier RAM que se pueda presentar.

En el presente trabajo se confeccionaron e implementaron Fichas de Seguridad de Medicamentos (FSM) de los antipsicóticos risperidona y aripiprazol, enfocadas en la población pediátrica, para lograr que los equipos médicos de las especialidades de Psiquiatría y Neurología Infantil, del servicio ambulatorio del Hospital Dr. Exequiel González Cortés, estén al tanto de las RAM asociadas a estos medicamentos, y en caso de detectar alguna, las notifiquen al equipo de FV del hospital.

## **2. Objetivos**

### **2.1 Objetivo general**

Determinar la utilidad de las Ficha de Seguridad de los Medicamentos risperidona y aripiprazol en la pesquisa de sospechas de RAM, según la variación entre el número de notificaciones de RAM realizadas al equipo de FV del hospital.

### **2.2 Objetivos específicos**

1. Implementar las FSM en las especialidades de Neurología y Psiquiatría del Centro Adosado a Especialidades (CAE) del hospital.
2. Determinar el número de notificaciones de RAM de risperidona y aripiprazol antes y después de la implementación de las fichas.
3. Caracterizar los reportes de las RAM de risperidona y aripiprazol antes y después de la intervención.

### **3. Metodología**

Con el fin de alcanzar los objetivos propuestos, se implementó una herramienta de ayuda en la pesquisa de RAM de los antipsicóticos risperidona y aripiprazol. Esta consistió en la creación de Fichas de Seguridad de dichos Medicamentos enfocadas en las diferentes RAM e interacciones medicamentosas reportadas en la literatura, filtradas para la población pediátrica y adaptadas a las condiciones del hospital.

#### **3.1 Diseño del estudio y contexto**

Con respecto al diseño, el presente estudio fue de tipo cuasiexperimental antes y después, el cual fue realizado en las especialidades de Neurología y Psiquiatría que atienden en el CAE del Hospital Dr. Exequiel González Cortés (HEGC).

Los diferentes períodos se definen respecto a la implementación de las fichas. El “antes” corresponde al mes de octubre del año 2019 a marzo del año 2020, tiempo en el cual el contexto de atención del hospital fue similar al período seleccionado “después”, correspondiente al mes de octubre del año 2021 a marzo del año 2022.

El HEGC es un establecimiento asistencial pediátrico, autogestionado, acreditado en calidad y seguridad del paciente, ubicado en la comuna de San Miguel, en la región Metropolitana.

Dentro de los servicios que lo conforman, se encuentra el CAE, el cual corresponde a un policlínico de especialidades médicas donde se atienden los pacientes pediátricos que fueron derivados principalmente desde la atención primaria de las comunas del sector.

El CAE posee una alta demanda de atención médica con un limitado tiempo por paciente, lo que dificulta el poder realizar un seguimiento frecuente y/o lograr sospechar, así como también notificar, las posibles RAM que se puedan presentar.

#### **3.2 Participantes**

Las especialidades de Neurología y Psiquiatría del CAE prescriben con mayor frecuencia los antipsicóticos risperidona y aripiprazol, por lo que fueron los médicos de estos servicios los elegidos para la implementación de las fichas. Estos corresponden aproximadamente a 20 Neurólogos infantiles y 15 Psiquiatras infantiles.

### 3.3 Variables

Para poder estimar el grado de utilidad de la FSM en la detección de las diferentes RAM de risperidona y aripiprazol, en este estudio se escogió la variable:

**“Cantidad de notificaciones de sospechas de RAM de cada fármaco estudiado en el período antes y después, así como sus características”**

La caracterización de las RAM fue analizada en base al Instructivo para la notificación de sospechas de RAM del Instituto de Salud Pública (ISP) <sup>[25]</sup> la versión actualizada del año 2020, en donde se seleccionaron los parámetros severidad, seriedad y causalidad para conocer el tipo de reporte que se realiza. A continuación, se define las diferentes variables a estudiar:

#### **a) Cantidad de notificaciones de RAM**

Corresponde al número de reportes de RAM de los antipsicóticos risperidona y aripiprazol, realizados por los médicos de Neurología y Psiquiatría del CAE del hospital, registrados en la base de datos del equipo de FV del hospital, en los períodos antes y después.

#### **b) Especialidad de procedencia**

Especialidad que sospecha la RAM, que no necesariamente corresponde a la especialidad que prescribe el medicamento.

Si bien el equipo de FV registra notificaciones desde los servicios de urgencia, hospitalizados y ambulatorio (CAE). Para el presente estudio solo se considerarán las RAM reportadas desde el área ambulatoria por parte de las unidades de Psiquiatría y Neurología.

#### **c) Severidad**

Esta sección se clasifica en tres.

En primer lugar, las RAM de severidad **“leve”**, que corresponde a manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante o que no justifican suspender el tratamiento.

En segundo lugar, las RAM de severidad **“moderada”**, las cuales son manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata para la vida del paciente, pero que requieren medidas terapéuticas y/o la modificación o suspensión del tratamiento.

En tercer lugar, las RAM de severidad “**grave**”, que incluyen las manifestaciones clínicas que amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de ésta, producen anomalías congénitas o procesos malignos o conllevan a la muerte del paciente. Además, requieren la suspensión del medicamento sospechoso e inicio de un tratamiento específico.

#### **d) Seriedad**

Este parámetro se divide en dos secciones.

La primera corresponde a las RAM denominadas “**Serias**”, las cuales deben cumplir al menos una de las siguientes características: Producir la muerte del paciente; Amenazar su vida; Requerir hospitalización o prolongarla; Producir invalidez o incapacidad permanente importante; o dar lugar a anomalías o malformación congénita.

Cabe mencionar que estas notificaciones deberán ser reportados al ISP dentro de las 72 horas siguientes a la toma de conocimiento de la RAM, Según lo definido en el decreto Supremo Decreto N.º 3 del 2010, del Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano<sup>[26]</sup>.

En segundo lugar, están las RAM denominadas “**No serias**”, las cuales son las que no cumplen los criterios mencionados en el párrafo anterior. Estas deberán ser notificadas al ISP dentro del plazo de 30 días posterior a la toma de conocimiento.

#### **e) Causalidad**

Analiza la relación temporal entre la reacción adversa y el medicamento. Se estima de acuerdo al “Algoritmo de Naranjo”<sup>[27]</sup>, donde según el puntaje que se obtenga, se clasifica la causalidad de la RAM como:

**Definitiva: > 9 puntos, Probable: 5-8 puntos, Posible: 1-4 puntos, Improbable: 0 puntos.**

#### **f) Número total de dispensaciones de risperidona y aripiprazol**

Corresponde a la cantidad de pacientes a los que se les dispensó risperidona y aripiprazol en la farmacia del HEGC en los periodos estudiados.

Esta información tiene por objetivo conocer la cantidad de risperidona y aripiprazol que se prescribió por las especialidades de Neurología y Psiquiatría del hospital. Sin embargo, se sabe que un porcentaje de pacientes retiran sus medicamentos en los diferentes CESFAM del

sector, pero al ser una cantidad baja, en comparación con la cantidad de pacientes que retiran esos fármacos en el hospital, se despreció. Por lo que para este trabajo se consideró: **La cantidad de antipsicóticos dispensada proporcional a la cantidad de antipsicóticos prescritos.**

### **3.4 Métodos estadísticos**

Se utilizó estadística descriptiva para determinar la frecuencia de notificaciones de RAM por cada servicio estudiado.

### **3.5 Implicancias éticas**

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética del Servicio de Salud Metropolitano Sur (SSMS), por lo que cuenta con toda la validez y confiabilidad, cumpliendo con las Buenas Prácticas Clínicas.

### **3.6 Descripción y desarrollo del estudio**

El estudio se ordena temporalmente en la creación de las FSM de risperidona y aripiprazol, posterior fue la presentación e implementación de las fichas a los equipos clínicos de Neurología y Psiquiatría del CAE, y por último el análisis retrospectivo y prospectivo de las notificaciones de los medicamentos en cuestión.

A continuación se detalla cada fase del proyecto:

#### **3.6.1 Creación de las fichas de seguridad de los medicamentos risperidona y aripiprazol**

En primer lugar, se realizó una investigación sobre el perfil de seguridad de los fármacos en cuestión, desde el mes de abril a agosto del año 2021.

La información incluye los estudios clínicos que avalan los usos, tanto aprobados, como no aprobados por la FDA en la población pediátrica; las RAM descritas en la literatura hasta el momento con sus respectivas conductas sugeridas; los estudios realizados post comercialización en las diferentes partes del mundo, tanto de seguridad como de eficacia, en

los diferentes tratamientos; las características farmacocinéticas y farmacodinámicas; entre otros parámetros.

Toda la información fue obtenida de las bases de datos de Micromedex®, Pubmed®, Medline®, Pediamedcum®, Medscape®, entre otras fuentes confiables.

Luego de recopilar la información, se creó un formato de ficha, la cual en un comienzo fue pensada en un solo documento en extenso, sin embargo, dada la gran cantidad de información se prefirió dividir en tres documentos nombrados: **Ficha Corta, Ficha Larga y Tabla de Monitorización.**

Con respecto a las ventajas de estos tres documentos, se puede mencionar que el contenido está enfocado principalmente en las reacciones adversas e interacciones medicamentosas de los fármacos y contiene diferentes conductas sugeridas para la monitorización en caso de que el paciente presentara alguna RAM.

Otra ventaja a mencionar es que las fichas fueron creadas en base a información filtrada para la población pediátrica. Además fueron consultados los especialistas de Cardiología, Endocrinología, Gastroenterología y el equipo de FV del hospital, para conocer las opiniones de estos profesionales y estar al tanto de la factibilidad de realizar la monitorización sugerida (en caso de ser necesario), según las condiciones y la realidad del hospital.

Es importante hacer hincapié en que cada ficha fue una sugerencia, para que los médicos de las especialidades de Neurología y Psiquiatría del CAE pudiesen tomar conocimiento de las RAM que tienen reportadas en la literatura estos medicamentos.

La estructura de cada documento es similar para los dos antipsicóticos en estudio y siguen el formato que se describe a continuación:

El primer documento, nombrado "**Ficha Corta**", contiene información resumida sobre el medicamento, en el siguiente orden:

- El mecanismo de acción y la familia del medicamento
- Los usos aprobados y no aprobados por la FDA
- La posología recomendada
- Las contraindicaciones de uso
- Las principales características farmacocinéticas
- Las principales RAM, compiladas y clasificadas según muestra la **Tabla 1**

- Las principales interacciones medicamentosas, las cuales fueron filtradas según los medicamentos que se usan en pediatría y que se encuentran en Chile autorizados por el ISP

**Tabla 1. Formato de la Tabla de RAM de la Ficha Corta.**

Sistema fisiológico afectado	RAM	Frecuencia	Tipo de reacción	Monitorización	Conductas sugeridas
------------------------------	-----	------------	------------------	----------------	---------------------

El segundo documento, nombrado “**Ficha larga**”, contiene información extensa en el caso de que el médico quisiera profundizar en cuanto a las recomendaciones, los estudios clínicos que la avalan, etc. con su bibliografía correspondiente.

El orden es el siguiente:

- El mecanismo de acción y la familia del medicamento
- Los usos aprobados y no aprobados por la FDA
- La posología sugerida según diagnóstico en pediatría con su respectiva recomendación.
- La posología sugerida en caso de insuficiencia renal e insuficiencia hepática, con su respectiva recomendación
- Las principales RAM, compiladas y clasificadas según muestra la **Tabla 2**
- La correcta forma de administración
- Las contraindicaciones
- La farmacocinética del fármaco
- Las principales interacciones medicamentosas, en las cuales se utilizó el mismo filtro que en la Ficha Corta

**Tabla 2. Formato de la Tabla de RAM de la Ficha Larga.**

Sistema fisiológico afectado	RAM	Mecanismo de acción	Frecuencia	Tipo de reacción	Monitorización	Conductas sugeridas
------------------------------	-----	---------------------	------------	------------------	----------------	---------------------

Finalmente, el tercer documento, nombrado “**Tabla de monitorización**”, como el nombre lo indica, contiene los parámetros y la frecuencia de monitorización que idealmente se recomienda realizar a todos los pacientes a los que se les prescribe risperidona o aripiprazol, o al menos, a los pacientes que presenten factores de riesgos para desarrollar alguna RAM por estos medicamentos.

Si bien cada uno de estos medicamentos pueden ocasionar múltiples RAM (dependiendo de las características del pacientes), no es posible monitorizar la aparición de todas. Por lo tanto, para que los especialistas pudiesen realizar un seguimiento practicable, en esta ficha sólo fueron seleccionados algunos parámetros medibles de los diferentes sistemas fisiológicos alterados por las RAM clasificadas como “más frecuentes” según la literatura.

Tanto para la risperidona como para el aripiprazol, la recomendación es que a los pacientes, previo al inicio del tratamiento, se les monitorice el peso corporal, estatura, presencia de síntomas extrapiramidales, glicemia basal, hemograma completo, entre otros. Además, en caso de presentar factores de riesgo cardiacos, solicitar un electrocardiograma e interconsulta a Cardiología.

La elección de esta recomendación mencionada fue consultada con la jefa de Endocrinología, Cardiología y el equipo de FV del hospital, que encontraron factible el poder incorporar estas medidas en la atención de los pacientes que utilicen la risperidona y el aripiprazol. El formato de este documento se muestra en la **Tabla 3**.

**Tabla 3. Formato de la Tabla de Monitorización**

Seguimiento	Frecuencia para hacer el seguimiento			
Actividad por realizar en el control /examen a realizar	Antes de la prescripción	Al primer mes	6 meses	12 meses

### **3.6.2 Presentación e implementación de las fichas al equipo médico de Neurología y Psiquiatría**

Posterior a la creación de la FSM, en agosto del año 2021 se presentaron las fichas en la reunión semanal de equipo de la especialidad de Neurología. En esta, se recalcó la importancia de notificar las RAM en general, además se comunicó que el objetivo de esta investigación era lograr un mayor número de reporte de sospechas de RAM de los antipsicóticos (risperidona y aripiprazol) al equipo de FV del hospital. Cabe mencionar, que en la misma reunión se dio el espacio necesario para que los profesionales den su retroalimentación con respecto a la utilidad de las fichas en su práctica clínica diaria.

La misma actividad, se realizó el mes de septiembre del año 2021 en la reunión del equipo de Psiquiatría.

En el mes de octubre del 2021 se difundieron las FSM a todos los profesionales mencionados, a través del correo institucional del equipo de FV del hospital.

### **3.6.3 Análisis y caracterización de los reportes de RAM**

Por último, se registraron y caracterizaron las notificaciones de sospechas de RAM de risperidona y aripiprazol recibidas por el equipo de FV, realizadas por los Neurólogos y Psiquiatras en el período antes y después a la implementación de las Fichas de Seguridad.

## **4. Resultados**

En relación a las etapas explicadas, los resultados obtenidos fueron los siguientes:

### **4.1 Creación de las fichas de seguridad de los medicamentos risperidona y aripiprazol**

En el presente informe fueron anexadas las fichas de seguridad de los antipsicóticos en estudio en el siguiente orden:

- La Ficha Corta de Aripiprazol (Anexo I)
- La Ficha Larga de Aripiprazol (Anexo II)
- La Tabla de Monitorización de Aripiprazol (Anexo III)
- La Ficha Corta de Risperidona (Anexo IV)
- La Ficha Larga de Risperidona (Anexo V)
- La Tabla de Monitorización de Risperidona (Anexo VI)

### **4.2 Presentación e implementación de las fichas al equipo médico de Neurología y Psiquiatría**

Las fichas tuvieron una positiva recepción por parte de los equipos clínicos durante las reuniones con cada uno, se consideraron las retroalimentaciones, lo que favoreció que las fichas pudieran ser una herramienta adaptada a la realidad local y con monitorizaciones aplicables para cada uno de los especialistas seleccionados.

Más adelante, en octubre del año 2021, se enviaron los seis documentos creados, a través del correo institucional del equipo de FV.

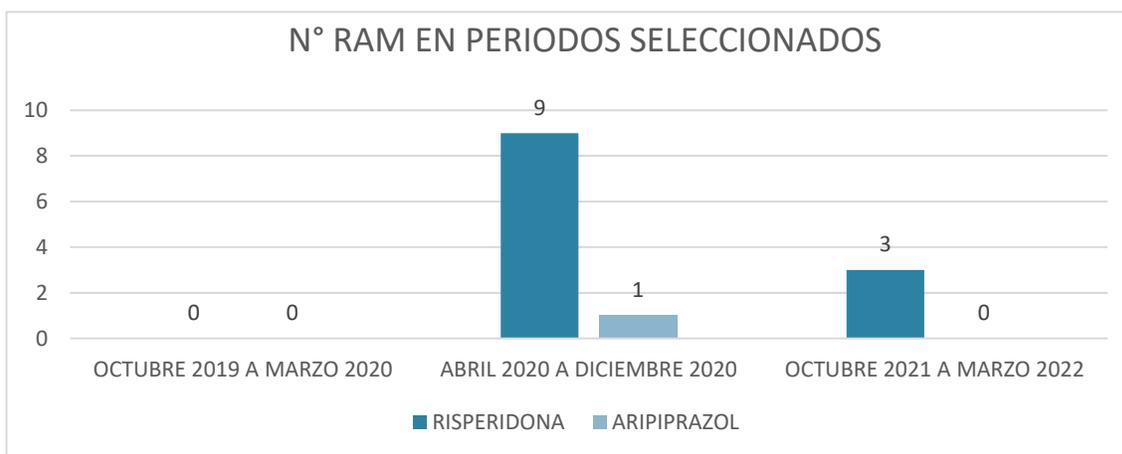
### 4.3 Análisis y caracterización de los reportes de RAM

Con respecto a las variables obtenidas, podemos recopilar los siguientes datos:

#### a) Cantidad de notificaciones de sospechas de RAM

En el periodo de estudio “antes”, no hubo reportes de notificaciones de RAM para ambos medicamentos y, posterior a la implementación de las fichas, hubo un aumento a 3 notificaciones para la risperidona y 0 para el aripiprazol.

En la **Figura 1** se puede observar la cantidad de reportes, subdivididos según los antipsicóticos en estudio. Se agrega además una columna que cuantifica la cantidad de RAM notificada en el contexto de pandemia, período correspondido desde abril a diciembre del año 2020, que fue una situación anormal a nivel mundial, donde los médicos del CAE atendieron a sus pacientes de forma online, y esto llevo a un aumento en el tiempo para actividades administrativas, entre ellas, notificar las diferentes sospechas de RAM.



**Figura 1. Cantidad de notificaciones de RAM de risperidona y aripiprazol desde CAE a equipo de FV.**

#### b) Especialidad de procedencia

Si bien en diferentes unidades del hospital, como Servicio Médico Quirúrgico, Urgencia y Oncología se reportaron diferentes sospechas de RAM de los medicamentos estudiados, estas no fueron incluidas en el estudio. Solo se consideraron las especialidades de Neurología y Psiquiatría del CAE que notificaron RAM en los periodos estudiados.

Las 3 notificaciones de RAM por risperidona, notificadas en el periodo después de la implementación de las fichas, fueron reportadas por la especialidad de Neurología. Los médicos de Psiquiatría no realizaron ningún reporte al equipo de FV.

### c) Severidad

En relación con la severidad, las tres sospechas de RAM por risperidona fueron catalogadas como “Moderadas”. En la **Tabla 4**, se presenta la información en detalle de las RAM ocurridas; la severidad de estas y las conductas adoptadas para su manejo.

**Tabla 4. Nivel de severidad y características del paciente en relación a las RAM de risperidona.**

RAM	Severidad	Problema asociado	Medidas adoptadas
<b>Aumento de hiperactividad - reacción paradójal</b>	Moderada	Desórdenes psiquiátricos	Suspensión del fármaco, control periódico con Neurología
<b>Aumento de apetito</b>	Moderada	Desórdenes del metabolismo y nutrición	Suspensión del fármaco, inicio de aripiprazol.
<b>Agresividad</b>	Moderada	Desórdenes psiquiátricos	Suspensión del fármaco, control periódico con Neurología

### d) Seriedad

De las 3 sospechas de RAM registradas por risperidona, todas fueron catalogadas como “No Serias”, dentro de estas, dos fueron notificadas al ISP dentro del plazo establecido y una, la RAM de agresividad antes mencionada, sigue en estudio por parte del equipo de FV, a la fecha de la emisión de este documento.

### e) Causalidad

Se aplicó el algoritmo de Naranjo a las tres notificaciones de sospechas de RAM. El puntaje obtenido, tal como se detalla en la **Tabla 5**, es de 5 puntos, por lo que estas sospechas de RAM fueron catalogadas como “Probables”.

**Tabla 5. Cálculo de Causalidad siguiendo Algoritmo de Naranjo.**

Preguntas	Aumento de hiperactividad - reacción paradójal	Aumento de apetito	Agresividad
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	+1	+1
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	+2	+2
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	+1	+1
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	0	0	0
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	0	0	0
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	0	0	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	+1	+1	+1

¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	0	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	0	0	0
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>

Al aplicar el algoritmo, se observó que las tres RAM por risperidona se encontraban reportadas en la literatura con frecuencia, en el caso de la reacción paradójica “no frecuente”, y “muy frecuente” para los casos de las RAM de agresividad y de aumento del apetito.

Las tres RAM aparecieron posterior a que los pacientes recibieran el medicamento y cesó una vez que se interrumpió el mismo.

Cabe mencionar, que ninguno de los pacientes fue reexposto al medicamento, ni se hizo alguna prueba objetiva para confirmar la sospecha de RAM por risperidona, ya que en general, las manifestaciones clínicas que se consideraron sospechas de RAM podrían tener una etiología multifactorial y por tanto, no poder ser atribuidas específicamente al medicamento.

#### **f) Número total de dispensaciones de risperidona y aripiprazol por la farmacia del hospital**

La jefa de la farmacia ambulatoria del hospital facilitó, para usos de este estudio, la información de la cantidad de pacientes a los que se les dispensó risperidona y aripiprazol en los periodos estudiados.

Las presentaciones de los medicamentos son; para el caso de la risperidona, comprimidos de 1 mg y 3 mg, así como también gotas de 1 mg/mL; y, en el caso del aripiprazol las presentaciones son de comprimidos de 10 mg y 15 mg.

Independiente del tipo de presentación que los pacientes hayan adquirido en su momento, para este informe se consideró la cantidad de pacientes que retiran sus medicamentos en la farmacia del hospital, como equivalente en número a la cantidad de pacientes a los que se les prescribió risperidona y aripiprazol.

En la **Tabla 6** se recopila la información, la cual fue subdividida en los periodos de estudios, antes y después de la implementación de la ficha, y en la especialidad que prescribió los medicamentos.

**Tabla 6. Número de pacientes a los que se les dispensó risperidona y aripiprazol en los periodos antes y después.**

	Risperidona	Aripiprazol	Risperidona	Aripiprazol
Especialidad/Periodo	ANTES		DESPUÉS	
Neurología	731	126	699	291
Psiquiatría	641	525	557	462

Según se interpreta de la tabla, la risperidona se prescribió en mayor frecuencia que el aripiprazol para ambas especialidades. Además, Psiquiatría es la que tuvo la mayor cantidad de prescripciones para ambos fármacos, sin embargo, no reportó ninguna RAM en los periodos analizados.

Cabe mencionar, que tanto la risperidona como el aripiprazol son medicamentos indicados para patologías crónicas, ya sea Trastorno Bipolar, Esquizofrenia, Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH), entre otras. Esto requiere que los pacientes consuman los medicamentos diariamente y por largos periodos, lo que incrementa la probabilidad de presentar alguna RAM asociadas al tratamiento.

Sin embargo, en la **Tabla 7** se evidencia el indicador “Cantidad de reacciones adversas según la cantidad de antipsicóticos prescrito”, donde se pudo inferir, que para el periodo antes, el indicador es de 0 RAM para las 1.372 prescripciones que se hicieron por ambas especialidades en el caso de la risperidona y de 0 RAM para las 651 prescripciones en el caso de aripiprazol.

Para el periodo después, el indicador es de 3 RAM para las 1.256 prescripciones que se hicieron por ambas especialidades en el caso de la risperidona, lo equivalente a 2/1000 prescripciones. Para el caso del aripiprazol el indicador es 0 para las 753 prescripciones.

**Tabla 7. Número de RAM reportadas/Número de pacientes a los que se les dispensó risperidona y aripiprazol.**

	Risperidona	Aripiprazol	Risperidona	Aripiprazol
Especialidad/Periodo	ANTES		DESPUÉS	
Neurología	0/731	0/126	3/699	0/291
Psiquiatría	0/641	0/525	0/557	0/462
<b>Total</b>	<b>0/1372</b>	<b>0/651</b>	<b>3/1256</b>	<b>0/753</b>

Esta baja cantidad de notificaciones de sospechas de RAM al equipo de FV del hospital, hace plantear la existencia de la sub-notificación de RAM como un problema real en las especialidades estudiadas.

## 5. Discusión

En este estudio se crearon e implementaron las Ficha de Seguridad de los Medicamentos risperidona y aripiprazol. Además, se midió la utilidad de estas en la pesquisa de sospechas de RAM por parte de las especialidades de Neurología y Psiquiatría del CAE del hospital. Las fichas se presentan en un formato sencillo, con recopilación de información sobre el perfil de seguridad y eficacia, así como también las diferentes recomendaciones y usos de estos medicamentos en pediatría. Y que además, fueron adaptadas a las condiciones de atención del hospital para su seguimiento y monitorización.

En el servicio ambulatorio del hospital, la forma para detectar las sospechas de RAM que presentan los pacientes es a través de la notificación espontánea. Si bien esta es una herramienta de FV útil, requiere ser constantemente fortalecida, ya que presenta algunas desventajas, como es el depender de la motivación, el tiempo disponible y el conocimiento de los profesionales para detectar y notificar las RAM. Por otro lado, existen sesgos de información al tratar con pacientes pediátricos, ya que muchas veces la comunicación no es proporcionada de forma directa por el paciente, sino que depende de la percepción y descripción que puedan proporcionar sus tutores.

Las tres RAM fueron reportadas por una Neuróloga, que es además parte del equipo de FV del hospital. Esto da un indicio de que cuando se conoce la importancia de la FV y el aporte que es para mejorar el perfil de seguridad de los fármacos, hay una mayor atención en buscar las RAM, en consultar sobre conductas anormales de los pacientes, y a mantener una monitorización del paciente lo más constante posible.

La literatura muestra, que la risperidona es un antipsicótico ampliamente utilizado en la población pediátrica, desde su aprobación por la FDA el año 2006 y, que posee múltiples estudios en cuanto a su eficacia y seguridad, inclusive ya se tiene conocimiento de las RAM que presenta, aunque siempre sigue en vigilancia constantemente.

Dentro de las RAM más frecuentes de la risperidona se encuentran el aumento de peso, los síntomas extrapiramidales, la agresividad, la irritabilidad, la hipersomnia, entre otras <sup>[28]</sup>. Sin embargo, de las 3 notificaciones reportadas al equipo de FV, se describió solo una de las RAM mencionadas como muy frecuentes, la que corresponde a la RAM de Agresividad.

El estudio “Adverse Events Associated with Risperidone Use in Pediatric Patients: A Retrospective Biobank Study” publicado el año 2019, presenta una incidencia de RAM del 1,2

[Intervalo de confianza (IC) 0,73–1,97] para pacientes ambulatorios que consuman risperidona una vez al día, por al menos 4 semanas <sup>[29]</sup>. Considerando que en el hospital se prescribió risperidona a 1372 pacientes en el período “antes”, se esperarían al menos 10 RAM si se considera el nivel más bajo del IC. Sin embargo, la realidad fue de cero notificaciones.

Aplicando el mismo concepto para el período “después”, donde el universo de pacientes a los que les prescribió risperidona fue de 1256 pacientes, se esperarían al menos 9 reportes de RAM al equipo de FV, de los cuales la realidad fue de 3 notificaciones.

En el caso del aripiprazol, las RAM más frecuentes, descritas en la literatura, son el aumento de peso, la somnolencia, los síntomas extrapiramidales y los efectos metabólicos. Sin embargo, no hubo ningún reporte en los periodos observados por parte de las especialidades estudiadas <sup>[30]</sup>. En cuanto a la incidencia, no se realizó la misma aproximación que en el caso de la risperidona, ya que el aripiprazol no posee estudios extrapolables con respecto a la frecuencia de reacciones adversas que pueda presentar.

Es importante destacar, que el aumento de peso inducido por antipsicóticos es una RAM conocida y muy frecuente, aunque a menudo es poco considerada, lo que podría aumentar el riesgo de desarrollar síndrome metabólico, diabetes y enfermedades cardiovasculares <sup>[31]</sup>.

De igual forma, los síntomas extrapiramidales, la agresividad y los comportamientos impulsivos son RAM reportadas como muy frecuentes <sup>[32]</sup>. Las cuales, al igual que el aumento de peso, no requieren de exámenes complejos para su detección y seguimiento, si no que por al contrario, pueden ser sospechadas y detectadas precozmente; y con esto evitar que progresen.

Por otro lado, reacciones adversas como elevación de las transaminasas, aumento del intervalo QT, entre otras, si son más complejas de detectar solo con el examen físico y requieren de exámenes para su diagnóstico. En este caso, es importante que el profesional conozca que estas RAM ocurren, para así consultar al paciente sobre antecedentes familiares, así como también, sus factores de riesgo y se le soliciten exámenes en caso de necesitarlos.

Además, cabe mencionar, que las tres sospechas de RAM notificadas en este trabajo no ocurren de forma aguda, si no que se pueden ir desarrollando en el transcurso del tiempo, por lo que es importante monitorizar a los pacientes lo más frecuente posible.

No obstante lo anterior, pese a la cantidad de prescripciones de aripiprazol y risperidona en los periodos estudiados, no hubo reportes de las RAM mencionadas ni se alcanzó un número

mínimo de sospechas de RAM. Inclusive, es necesario recalcar que la especialidad de Psiquiatría no reporto ninguna RAM en ningún momento, lo que hace cuestionar y confirmar la existencia de la sub-notificación de RAM como un problema real en estas especialidades del hospital.

Al tener en conocimiento este problema, que implica la baja cantidad de notificaciones de RAM, se genera una oportunidad a futuro de educación y motivación a los profesionales de la salud para concientizar sobre el aporte que es el buscar y notificar las RAM para así cuidar la seguridad de los pacientes.

Dentro de las limitaciones del trabajo, estuvo el desconocer si los médicos Neurólogos y Psiquiatras leyeron con detención las Fichas de Seguridad, ya que si bien, fueron presentadas en la reunión de equipo, esta fue realizada vía ZOOM, donde no fue obligatorio encender las cámaras ni micrófono para opinar, por lo que quedó a criterio de cada profesional el haber usado los archivos como complemento a sus actividades.

Este trabajo quiso aportar con las Fichas de Seguridad, donde si bien la información se encuentra en las diferentes plataformas web, no existe otra herramienta que filtre la información con datos de pediatría y las haya adaptado a las condiciones de atención del hospital.

## 6. Conclusiones

Las Fichas de Seguridad de los Medicamentos risperidona y aripiprazol son un aporte de información actualizada y resumida con respecto a las RAM e interacciones que estos medicamentos poseen.

En el estudio se logró implementar las FSM en las especialidades de Neurología y Psiquiatría del CAE del hospital, las cuales quedaron a disposición de estos profesionales y del equipo de FV, para ser utilizadas y actualizadas a medida que sea necesario.

Se determinó además, el número de notificaciones de RAM por risperidona y aripiprazol antes y después de la implementación de las fichas, lo que obtuvo un valor de cero notificaciones en el periodo antes y 3 en el periodo después, para el caso de la risperidona.

Por último, al caracterizar los reportes: aumento de hiperactividad-reacción paradójica, aumento de apetito y agresividad; todas fueron catalogadas como "Moderadas", debido a que requirieron la suspensión del medicamento y cambio de tratamiento; además, fueron clasificadas como "No serias", ya que no amenazaron la vida del paciente ni requirieron la hospitalización de este; y en el parámetro de causalidad, el puntaje obtenido las clasifica como "Probables".

A modo de conclusión, existe una posible sub-notificación de RAM por estos medicamentos al equipo de FV, por parte de las especialidades estudiadas.

## 7. Referencias

1. Directiva de la Comisión 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, por la que se modifica, en materia de farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE relativa al Código comunitario sobre medicamentos de uso humano. [(consultado el 23 de septiembre de 2021)]. Diario Oficial de la Unión Europea 31.12.2010: L348/74-L348/99. Disponible en línea: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32010L0084>.
2. Organización Mundial de la Salud, The Safety of Medicines Paho.org. consultado el 10 de marzo de 2022. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/The-Safety-of-Medicines.pdf>
3. Elzagallaai, A. A., Greff, M., & Rieder, M. J. (2017). Adverse drug reactions in children: The double-edged sword of therapeutics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 101(6), 725–735. <https://doi.org/10.1002/cpt.677>
4. García Górriz, M., Bauzà, F. M., Materno, H., Vall D'hebron, I., & El, P. (s/f). Peculiaridades del Paciente Pediátrico. Scartd.org. Recuperado el 15 de abril de 2022, de [http://www.scartd.org/arxius/pedia1\\_2012.pdf](http://www.scartd.org/arxius/pedia1_2012.pdf)
5. Smyth RM, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R, et al. Adverse drug reactions in children – a systematic review. *PLoS One*. 2012;7:e24061.
6. Congreso Chileno de Peditría (S/f). Sochipe.cl. Recuperado el 16 de abril de 2022, de <https://www.sochipe.cl/Revista-Chilena-de-Pediatria-3B-2015/files/assets/downloads/publication.pdf>
7. Castro-Pastrana LI, Carleton BC. Improving pediatric drug safety: need for more efficient clinical translation of pharmacovigilance knowledge. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2011;18:e76-88. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21467599.
8. Lf, M., & Juárez-Olguín, H. (s/f). Artículo de revisión Farmacovigilancia en pediatría. Org.mx. Recuperado el 16 de abril de 2022, de <https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/viewFile/274/274>

9. Fármacos, Salud y Vida. (s/f). Uchile.cl. Recuperado el 16 de abril de 2022, de [https://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/121456/libroHernan\\_Vergara.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/121456/libroHernan_Vergara.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
10. Verónica, Q. F., & Vergara Galván, M. (s/f). Introducción e Historia de La Farmacovigilancia Curso de Farmacovigilancia: Farmacovigilancia en el Salvador y Contexto Internacional. Gob.sv. Recuperado el 16 de abril de 2022, de <https://cnfv.salud.gob.sv/archivos/pdf/webconferencias/presentaciones14-03-2017/1-Introduccion-e-Historia-de-La-Farmacovigilancia.pdf>
11. Farmacovigilancia. (s/f). Paho.org. Recuperado el 10 de mayo de 2022, de <https://www.paho.org/es/temas/farmacovigilancia>
12. Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos [Internet]. Perspectivas Políticas de la OMS sobre Medicamentos, 2004 Disponible en: [www.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf](http://www.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf)
13. Alvarez-Requejo, A., Carvajal, A., Bégaud, B., Moride, Y., Vega, T., & Arias, L. H. (1998). Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 54(6), 483–488. <https://doi.org/10.1007/s002280050498>
14. Varallo FR, Guimarães S de OP, Abjaude SAR, Mastroianni P de C. Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: a systematic review. *Rev Esc Enferm USP* [Internet]. 2014;48(4):739–47. Disponible en: [http://www.afam.org.ar/textos/mayo\\_2018/causas\\_del\\_subregistro\\_de\\_ram\\_por\\_prog\\_pr\\_of\\_salud.pdf](http://www.afam.org.ar/textos/mayo_2018/causas_del_subregistro_de_ram_por_prog_pr_of_salud.pdf)
15. Farmacovigilancia [Internet]. Paho.org. [citado el 10 de mayo del 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/farmacovigilancia>
16. Jasso-Gutiérrez Luis, Castellanos-Solís Estela Carolina, Santos-Preciado José Ignacio. Importancia de la farmacovigilancia en pediatría. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* [revista en la Internet]. 2009 jun [citado 11 de mayo del 2021 mayo 12]; 66 (3) 213-228. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-11462009000300002&lng=es.](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462009000300002&lng=es)

17. Liberata, M., Fraile, G., & Sánchez Mascaraque, P. (s/f). Viernes 2 de febrero de 2018 Seminario: Manual de psicofármacos para pediatras. Aepap.org. Recuperado el 23 de marzo de 2022, de [https://www.aepap.org/sites/default/files/135-143\\_psicofarmacologia\\_en\\_ninos\\_y\\_adolescentes.pdf](https://www.aepap.org/sites/default/files/135-143_psicofarmacologia_en_ninos_y_adolescentes.pdf)
18. Soutullo C (coord.). Psicofarmacología pediátrica: seguridad y eficacia. Majadahonda: Cyesan; 2013. - Recuperado el 18 de marzo de 2022.
19. Cl, I.-W. I. (2017, julio 31). USO DE RISPERIDONA EN NIÑOS, EFECTIVIDAD Y PERFIL DE SEGURIDAD. Escuela de Medicina. <https://medicina.uc.cl/publicacion/uso-de-risperidona-en-ninos-efectividad-y-perfil-de-seguridad/>
20. Risperidona. Aeped.es. Recuperado el 28 de marzo de 2022, de <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/risperidona>
21. Risperidona. VigiAccess [Internet]. Vigiaccess.org. [citado el 11 de abril de 2022]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/risperidone>
22. Aripiprazol. VigiAccess [Internet]. Vigiaccess.org. [citado el 11 de abril de 2022]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/aripiprazole>
23. Aripiprazol [Internet]. Aeped.es. [citado el 18 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/aripiprazol>
24. Center for Drug Evaluation, Research. La FDA advierte de nuevos problemas de control de impulsos en relación con el medicamento para tratar la salud mental aripiprazol (Abilify, Abilify Maintena, Aristada) [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2019 [citado el 18 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-advierte-de-nuevos-problemas-de-control-de-impulsos-en-relacion-con-el-medicamento-para>
25. Instructivo para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Ispch.cl. Recuperado el 16 de abril de 2022, de [https://www.ispch.cl/sites/default/files/INSTRUCTIVO PARA LA NOTIFICACION DE S OSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS 2020.pdf.pdf](https://www.ispch.cl/sites/default/files/INSTRUCTIVO_PARA_LA_NOTIFICACION_DE_SOSPECHAS_DE_REACCIONES_ADVERSAS_A_MEDICAMENTOS_2020.pdf.pdf)

26. Biblioteca del Congreso Nacional. Biblioteca del Congreso Nacional [Internet]. [www.bcn.cl/leychile](http://www.bcn.cl/leychile). [citado el 28 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1026879>
27. Naranjo SCALE > online calculator. (2015, septiembre 1). Farmacologiaclinica.Info. [http://farmacologiaclinica.info/scales/Naranjo\\_scale/](http://farmacologiaclinica.info/scales/Naranjo_scale/)
28. Product Information: RISPERDAL(R) oral tablets, oral solution, risperidone oral tablets, oral solution. Janssen Pharmaceuticals, Inc. (per-FDA), Titusville, NJ, 2012.
29. Oshikoya, K. A., Carroll, R., Aka, I., Roden, D. M., & Van Driest, S. L. (2019). Adverse Events Associated with Risperidone Use in Pediatric Patients: A Retrospective Biobank Study. *Drugs - real world outcomes*, 6(2), 59–71. <https://doi.org/10.1007/s40801-019-0151-7>
30. Nicolas Coustals, Marie-Line Ménard y David Cohen. *Revista de Psicofarmacología Infantil y Adolescente*. febrero de 2021. 4-32. <http://doi.org/10.1089/cap.2020.0014>
31. Barton BB, Segger F, Fischer K, Obermeier M, Musil R. Update on weight-gain caused by antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2020 Mar;19(3):295-314. doi: 10.1080/14740338.2020.1713091. Epub 2020 Mar 12. PMID: 31952459.
32. Bernagie C, Danckaerts M, Wampers M, De Hert M. Aripiprazole and acute extrapyramidal symptoms in children and adolescents: A meta-analysis. *CNS Drugs* [Internet]. 2016;30(9):807–18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-016-0367-y>

## 8. Anexos

### Anexo 1: Ficha de Seguridad Corta de aripiprazol



# Ficha de seguridad: Aripiprazol

Fármaco antipsicótico atípico, agonista parcial de los receptores dopaminérgicos  $D_2$ , agonista de los receptores  $5_{HT1A}$  y antagonista de los receptores  $5_{HT2A}$ . Además, actúa como antagonista de baja afinidad de los receptores de histamina  $H_1$ , adrenérgicos  $\alpha_1$  y muscarínicos  $M_1$

#### Usos farmacológicos aprobados por la FDA en pediatría

- Trastorno del Espectro Autista - Agitación Psicomotora
- Trastorno Bipolar I, tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos; en combinación con litio o valproato
- Trastorno Bipolar I, tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos; monoterapia
- Tics vocales y motores asociados con el Síndrome de Tourette
- Esquizofrenia

#### Usos farmacológicos NO aprobados por la FDA en pediatría

- Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH) en niños  $\geq 8$  años
- Trastorno de conducta y agresión en niños  $\geq 6$  años y adolescentes
- Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC)
- Tics vocales y motores asociado a otros Trastornos distintos al Síndrome de Tourette
- Tratamiento de la irritabilidad asociada al Trastorno Generalizado del desarrollo no Especificado (TGD-NOS) o al Síndrome de Asperger (agresión, rabietas, autolesión) en niños a partir de 4 años y adolescentes

#### Posología

Comprimidos orales de 10 mg y 15 mg, a partir de los 6 años

- Dosis inicial: 2,5 mg al día
- Dosis máxima habitual: 10 mg al día

#### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al aripiprazol

#### Farmacocinética

- Las concentraciones plasmáticas máximas ocurren dentro de las 3 a 5 horas de la administración
- La biodisponibilidad es del 87%
- La unión a proteínas plasmáticas es del 99%
- Se metaboliza principalmente por los citocromos CYP3A4 y CYP2D6, donde se obtiene el metabolito activo dehidro-aripiprazol
- El tiempo de vida media es de 75 horas <sup>14</sup>, que se extiende a 94 horas por el metabolito activo
- Al metabolizarse, un 25% de la dosis se elimina por la orina y un 55% por las heces, el 20% restante se elimina sin metabolizar por las heces
- Pacientes con Insuficiencia hepática: No es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan Insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes que presentan Insuficiencia hepática grave, se debe ajustar la dosis según evaluación de Gastroenterología. Dosis máxima 30 mg/día
- Pacientes con Insuficiencia renal: No es necesario un ajuste de dosis

## Reacciones adversas

Tabla 1. Principales reacciones adversas en pediatría

Sistema fisiológico afectado	Reacción adversa	Frecuencia*	Tipo de reacción	Monitorización	Conductas sugeridas
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Somnolencia y sedación	Muy frecuente	Dosis dependiente	Evaluación clínica y revisión de interacción de medicamentos**	Ajustar horario de administración
	Cefalea	Frecuente	Desconocido	Preguntar de forma dirigida por cefalea	Considerar ajuste de terapia
	Síntomas extrapiramidales (SEP)	Poco frecuente	Dosis dependiente	Evaluación clínica de SEP en cada control Síntomas: acatisia, parkinsonismo (temblor, rigidez, bradicinesia, sialorrea, bloqueo postural y oscilaciones pendulares), distonía aguda, discinesia tardía	Ajuste de dosis o suspensión gradual
	Síndrome neuroléptico maligno	Raro	Dosis dependiente	Evaluación clínica: hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca), entre otros	Discontinuar inmediatamente → tratar sintomatología
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Insomnio	Frecuente	No aplica	*RAM ocurre al discontinuar de forma brusca el fármaco Evaluación del patrón de sueño al suspender el medicamento	Suspender de forma gradual (evitar una discontinuación brusca del medicamento)
	Comportamiento impulsivo/suicida	Frecuente	Dosis dependiente	Preguntar de forma dirigida por comportamiento compulsivo e ideación suicida (FDA advierte de problemas de control de impulsos en adultos y niños)	Derivación a Psiquiatría y manejo por especialidad Evaluar ajuste de tratamiento

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Aumento del apetito y de peso	Frecuente	Dosis dependiente	Medir en cada control: peso, estatura y circunferencia de cintura	Derivación precoz para educación y motivación en relación con hábitos nutricionales saludables, y aumento de actividad física
	Dislipidemia	Poco frecuente	Desconocido	Si presenta factores de riesgo de alteraciones metabólicas, solicitar: perfil lipídico basal y a los 6 meses de tratamiento	*En caso de aumentar el IMC sobre el 15% de valor basal, considerar cambiar el medicamento <sup>18***</sup> - Si glicemia en ayunas >100 mg/dL → derivar a Endocrinología
	Resistencia a la insulina/Diabetes mellitus	Poco frecuente	Desconocido	Si presenta factores de riesgo de alteraciones metabólicas, solicitar: glicemia en ayunas basal y a los 3 meses de tratamiento	
<b>Trastorno sistema endocrino</b>	Hiperprolactinemia	Raro	Dosis dependiente	Evaluación periódica de los signos clínicos: ginecomastia, alteraciones menstruales, amenorrea, anovulación, galactorrea  Solicitar examen de prolactina en caso de aparición de algunos de los signos descritos	<b><u>Interpretación de los valores de prolactina:</u></b> <b>Rango normal: 8,5-26,5 ng/ml</b> - Entre 50-100 ng/mL → repetir muestra - Si valor persiste entre 50-100 ng/mL → derivar a Endocrinología - Si valor >100 ng/mL → derivar a Endocrinología Considerar cambio de medicamento
<b>Trastorno del sistema digestivo</b>	Náuseas y vómitos	Frecuente	Dosis dependiente	Evaluar causas alternativas	Ajuste de tratamiento
	Constipación			Preguntar dirigidamente por antecedentes de constipación o cambios recientes en el tránsito intestinal	- Educación con respecto a una alimentación saludable y rica en fibras - Derivación a especialidad en caso de necesidad - En cuadros de constipación crónica, considerar ajuste del tratamiento - En cuadros de constipación aguda → tratamiento de desimpactación con polietilenglicol

	Hipersecreción salival	Frecuente	Dosis dependiente	Preguntar dirigidamente por hipersecreción salival	Considerar ajuste de tratamiento
	Dolor abdominal	Poco Frecuente	Desconocido	Preguntar dirigidamente por dolor abdominal	Considerar ajuste de tratamiento
<b>Trastornos del sistema cardiovascular</b>	Prolongación del intervalo QT (QTc > 0,45 ms)	Raro	Desconocido	Búsqueda de factores de riesgo de prolongación del intervalo QT: Antecedentes personales y familiares de patologías cardíacas: - Miocardiopatías - Síncope - Muerte súbita - Marcapaso  Interacciones medicamentosas**	En caso de factores de riesgo de prolongación del intervalo QT: - Solicitar electrocardiograma (ECG) previo al inicio de aripiprazol - Verificar posibles interacciones (> 3 fármacos que prologuen el intervalo QT) ** y ajuste de tratamiento - Si ECG alterado → no iniciar aripiprazol y derivar a Cardiología - Si ECG normal → iniciar aripiprazol y control con ECG en 1 semana - Si a la semana, ECG alterado → suspender aripiprazol y derivar a Cardiología - Control de electrolitos plasmáticos
	Hipotensión ortostática	Poco frecuente	Dosis dependiente	Preguntar dirigidamente por historia de Hipotensión ortostática	Revisar interacciones con otros fármacos hipotensores
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Agranulocitosis	Raro	Dosis independiente	En pacientes con antecedentes de leucopenia con neutropenia inducida por fármacos solicitar: hemograma basal	- Si hemograma basal con neutropenia moderada (recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1000/mm <sup>3</sup> ) → no iniciar aripiprazol y derivar a especialidad
	Leucopenia				

	Neutropenia			Preguntar dirigidamente por el uso concomitante con clozapina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si hemograma intratratamiento alterado → repetir a los 15 días</li> <li>- Si persiste alterado → suspender aripiprazol y controlar a los 15 días</li> </ul>
--	-------------	--	--	---	--

\* Parámetros de frecuencia: muy frecuente (>10%), frecuente (1-10%), poco frecuente (0,1-1%), raro (0,01-0,1%)

\*\* Revisar la tabla de las principales interacciones descrita en la **Tabla 2**

\*\*\* Recomendación de la Sociedad Americana de Diabetes en conjunto con la Sociedad Americana de Psiquiatría y la Sociedad Americana de Endocrinología

## Interacciones medicamentosas

Tabla 2. Principales interacciones medicamentosas en pediatría

Aumento CP* de aripiprazol	Aumento CP* del fármaco	Disminución CP* de aripiprazol	Disminución CP* del fármaco	Aumento de probabilidad de SEP	Aumento de riesgo de Síndrome serotoninérgico	Riesgo de depresión del sistema nervioso central	Fármacos que prolongan el intervalo QT		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Abametapir</li> <li>Claritromicina</li> <li>Conivaptan</li> <li>Fluoxetina</li> <li>Itraconazol</li> <li>Ketoconazol</li> <li>Paroxetina</li> <li>Quinidina</li> </ul>	Sin fármacos descritos en la literatura	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carbamazepina</li> <li>Rifampicina</li> </ul>	Sin fármacos descritos en la literatura	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metilfenidato</li> <li>Metoclopramida</li> <li>Litio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Citalopram</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bromazepam</li> <li>Buprenorfina</li> <li>Cetirizina</li> <li>Clobazam</li> <li>Codeína</li> <li>Dihidrocodeína</li> <li>Doxilamina</li> <li>Fentanilo</li> <li>Gabapentina</li> <li>Hidrocodona</li> <li>Hidromorfina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ketamina</li> <li>Levocetirizina</li> <li>Levorfanol</li> <li>Lofexidina</li> <li>Metadona</li> <li>Morfina</li> <li>Oxicodona</li> <li>Pregabalina</li> <li>Remifentanilo</li> <li>Sopapina</li> <li>Tramadol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antidepresivos tricíclicos</li> <li>Antimicóticos (itraconazol, ketoconazol, fluconazol)</li> <li>Amiodarona</li> <li>Bepidil</li> <li>Buprenorfina</li> <li>Ceritinib</li> <li>Cisaprida</li> <li>Citalopram</li> <li>Claritromicina</li> <li>Cloroquina</li> <li>Clozapina</li> <li>Cotrimoxazol</li> <li>Domperidona</li> <li>Donepezilo</li> <li>Dronedarona</li> <li>Efavirenz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Escitalopram</li> <li>Eritromicina</li> <li>Fármacos agonistas de la GnRH</li> <li>Flecainide</li> <li>Formoterol</li> <li>Haloperidol</li> <li>Hidroxicloroquina</li> <li>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</li> <li>Metadona</li> <li>Metronidazol</li> <li>Mirtazapina</li> <li>Ondansetrón</li> <li>Pimozida</li> <li>Posaconazol</li> <li>Quetiapina</li> <li>Quinolonas</li> <li>Risperidona</li> <li>Saquinavir</li> <li>Sotalol</li> <li>Terfenadina</li> </ul>
				<b>Aumento de riesgo de somnolencia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Benzodiacepinas</li> <li>Lamotrigina</li> <li>Ritonavir</li> </ul>					

\*CP: concentraciones plasmáticas

## Anexo 2: Ficha de Seguridad Larga de aripiprazol



# Ficha de seguridad: Aripiprazol

El aripiprazol es un fármaco antipsicótico atípico, agonista parcial de los receptores dopaminérgicos, además posee actividad agonista parcial en los receptores  $5_{HT1}$ ; por medio de este mecanismo se considera que alivia los síntomas depresivos, de ansiedad y reduce los síntomas extrapiramidales (SEP). Actúa también como un antagonista de los receptores  $5_{HT2A}$ , por lo que podría aliviar los síntomas negativos, tales como pérdida de motivación, de interés o del disfrute de las actividades diarias, dificultad para mostrar emociones y problemas para funcionar normalmente, y disminuir los SEP. El aripiprazol además es un antagonista parcial de los receptores  $5_{HT2C}$ , lo que le permitiría regular el apetito y presentar menos efectos sobre el aumento de peso, y es antagonista de baja afinidad de los receptores histaminérgicos  $H_1$ , adrenérgicos  $\alpha_1$  y muscarínicos  $M_1$ <sup>1,2</sup>. A pesar de ser un fármaco relativamente nuevo, son estas múltiples actividades las que le proporcionan al aripiprazol una ventaja comparativa con la risperidona.

### Usos aprobados por la FDA en pediatría <sup>3</sup>

- **Trastorno del Espectro Autista - Agitación Psicomotora <sup>4</sup>**: Fármaco aprobado en niños de 6 a 17 años, la evidencia favorece la eficacia, recomendación clase IIb. El aripiprazol mejoró significativamente la irritabilidad asociada con el Trastorno del Espectro Autista en pacientes pediátricos de 6 a 17 años. Las puntuaciones de la CGI-S (Escala de Impresión Clínica Global - Severidad) mejoraron significativamente.
- **Trastorno Bipolar I, tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos; en combinación con litio o valproato <sup>5</sup>**: Fármaco aprobado en niños de 10 a 17 años, la evidencia favorece la eficacia, recomendación clase IIb. El aripiprazol, agregado al valproato o al litio, mejoró significativamente los síntomas de la manía tan pronto como en una semana en pacientes con Trastorno Bipolar I (episodios maníacos o mixtos) que respondieron parcialmente a la monoterapia. El aripiprazol no empeoró los síntomas maníacos y demostró mejoras significativas en el estado de ánimo elevado, la irritabilidad, el habla, el comportamiento disruptivo/agresivo y la percepción.
- **Trastorno Bipolar I, tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos; monoterapia:** Fármaco aprobado en niños de 10 a 17 años, la evidencia favorece la eficacia, recomendación clase IIb. El aripiprazol mejoró significativamente la sintomatología maníaca en comparación con el placebo <sup>6</sup>.
- **Tics vocales y motores asociados con el Síndrome de Tourette <sup>7,8</sup>**: Fármaco aprobado en niños de 6 a 18 años, la evidencia favorece la eficacia, recomendación clase IIb. En comparación con el placebo, el aripiprazol mejoró significativamente los síntomas del Síndrome de Tourette en ensayos aleatorizados durante 8 a 10 semanas. En una revisión sistemática, no hubo diferencias significativas entre aripiprazol en comparación con tiaprida o haloperidol para el control de los síntomas; sin embargo, el aripiprazol se asoció con menos SEP que el haloperidol. No se ha establecido la eficacia del tratamiento de mantención.
- **Esquizofrenia <sup>9</sup>**: Fármaco aprobado en niños de 13 a 17 años, la evidencia favorece la eficacia, recomendación clase IIb. La mejoría en las puntuaciones totales de la PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) con las dosis de 10 y 30 mg, fue significativa en pacientes ambulatorios de 13 a 17 años en comparación con el placebo, pero 30 mg no fue superior a 10 mg.

### Usos NO aprobados por la FDA en pediatría <sup>10</sup>

- **Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH) en niños  $\geq 8$  años:** En ensayos multicéntricos aleatorizados, el aripiprazol durante 8 semanas fue beneficioso para reducir la irritabilidad y la hiperactividad en niños con autismo e irritabilidad. Otro estudio, evaluó la eficacia de aripiprazol en pacientes con TDAH (8-12 años, N=23), en un ensayo abierto de 6 semanas de duración, el aripiprazol produjo mejoría significativa en los síntomas de TDAH y en el funcionamiento en general. No hubo diferencias significativas de rendimiento en las mediciones cognitivas al final del estudio <sup>11</sup>.
- **Trastorno de conducta y agresión, en niños  $\geq 6$  años y adolescentes:** Un estudio abierto de 2 semanas de duración desarrollado en 3 centros incluyó 23 niños y adolescentes con Trastorno de conducta. Hubo mejoría significativa en la alteración conductual medida

mediante la escala RAAPP (Rating of Aggression Against People or Property) a las 12 semanas. Un estudio posterior, en el que se incluyeron solamente 10 adolescentes varones, encuentra resultados en la misma línea, con indicios de mejoría de la agresividad observada tanto por los clínicos, como por los padres. Otro estudio que incluyó 46 adolescentes con variedad de diagnósticos psiquiátricos en los que la agresividad era predominante, utilizó ziprasidona o aripiprazol de manera abierta, encontrando indicios de eficacia para ambos tratamientos tras 2 meses <sup>11</sup>.

- **Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC):** Un ensayo abierto evaluó la eficacia de aripiprazol (dosis media final 12,2 +/- 34,4 mg/día) en el tratamiento de 39 adolescentes (12-18 años) con TOC que no habían respondido previamente a dos ensayos de tratamiento con Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS). En todos los casos los pacientes mantuvieron tratamiento con ISRS y se inició tratamiento con aripiprazol como terapia adyuvante. El 59% de los pacientes respondieron al tratamiento biasociado tras 3 meses <sup>12</sup>
- **Tics vocales y motores asociado a otros trastornos distintos al Síndrome de Tourette:** Un estudio abierto de 8 semanas (rango: 2,5 a 20 mg/día, dosis media: 9,8 mg/día) en 24 pacientes ambulatorios (7- 18 años) encontró reducción media del 52,5% en la puntuación media de la YGTSS (Yale Global Tic Severity Scale). Posteriormente, otro estudio abierto de 6 semanas de duración en 17 niños y adolescentes (8-17 años), evaluó la utilidad de dosis flexibles de aripiprazol para el tratamiento de tics. En este estudio, 12 pacientes presentaban comorbilidad con TOC, 4 con TDAH y 3 con Trastornos Depresivos. La mayoría de los pacientes (12) estaban en tratamiento con psicofármacos. Hubo mejoría significativa medida mediante la YGTSS a nivel global y en las subescalas de tics motores y vocales, así como en la psicopatología obsesiva, depresiva y en los niveles de atención. Otro estudio abierto comparativo evaluó la eficacia del aripiprazol (dosis inicial 5 mg/día, máxima 20 mg/día) frente a haloperidol (dosis inicial 0,75 mg/día, máxima 4,5 mg/día) durante 8 semanas en 48 niños y adolescentes (6-15 años), no se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos, disminuyendo significativamente la gravedad de los tics medida mediante la YGTSS <sup>12</sup>.
- **Tratamiento de la irritabilidad asociada al Trastorno Generalizado del Desarrollo no Especificado (TGD-NOS) o al Síndrome de Asperger (agresión, rabietas, autolesión) en niños a partir de 4 años y adolescentes:** Un estudio abierto de 14 semanas incluyó 25 niños y adolescentes (5-17 años) con diagnósticos de TGD-NOS o Síndrome de Asperger, tratados con dosis de aripiprazol entre 2,5 y 15 mg/día. El cociente intelectual medio fue 84, con importante variabilidad. La mayoría de los pacientes presentó mejoría en los síntomas de irritabilidad grave, tales como agresividad, autoagresiones o rabietas, objetivada con mejoría en CGI-I en 88% (puntuación de 1 y 2) y mejoría superior al 25% en la irritabilidad medida con la ABC-I (Aberrant Behavior Checklist-Irritability). Todos los pacientes con Síndrome de Asperger respondieron, mientras que en el grupo TGD-NOS solo respondió el 86%. Las puntuaciones medias en la ABC-I variaron de 29 en el momento basal a 8.1 tras 14 semanas <sup>13</sup>.

## Posología <sup>14</sup>

La presentación del aripiprazol es en comprimidos orales de 10 mg y 15 mg

Tabla 1. Posología sugerida según diagnóstico en pediatría

Uso	Dosis
<b>Irritabilidad asociada al Trastorno Autista</b>	<b>Aprobada por la FDA: 6 a 17 años</b> <b>Dosis inicial:</b> 2,5 mg/día por vía oral, titular gradualmente (dejar al menos una semana entre cambio de dosis) en incrementos de máximo 5 mg por semana <b>Dosis máxima:</b> 15 mg/día
<b>Trastorno Bipolar I (maníaco o mixto)</b>	<b>Aprobada por la FDA: 10 a 17 años</b> <b>Dosis inicial:</b> 2,5 mg/día por vía oral, aumentando 2,5 mg cada 48 horas hasta lograr la dosis objetivo de 10 mg/día. La dosis sigue siendo la misma cuando se usa como complemento del litio o valproato
<b>Tics</b>	Dosis para Síndrome de Tourette en pacientes de 6 años o más:

	<p><b>Con un peso &lt; 50 kg, dosis inicial:</b> 2,5 mg/día por vía oral ajustando a 5 mg/día después de 2 días. En caso de requerir aumento de dosis, debe ser en incrementos de 5 mg/día a intervalos de no menos de 1 semana</p> <p><b>Dosis máxima:</b> 10 mg/día</p> <p><b>Con un peso ≥ 50 kg, dosis inicial:</b> 2,5 mg/día por vía oral ajustando a 5 mg/día después de 2 días. Titular a 10 mg/día después de 5 días. En caso de requerir aumento de dosis, debe ser en incrementos de 5 mg/día a intervalos de no menos de 1 semana</p> <p><b>Dosis máxima:</b> 20 mg/día</p>
<b>Esquizofrenia</b>	<p><b>Aprobada por la FDA: 13 a 17 años</b></p> <p><b>Dosis inicial:</b> 2,5 mg/día por vía oral, aumentando 2,5 mg cada 48 horas hasta lograr la dosis objetivo de 10 mg/día</p> <p><b>Dosis máxima:</b> 30 mg/día</p>

## Reacciones adversas <sup>15,16,17</sup>

Tabla 2. Principales reacciones adversas en pediatría

Sistema fisiológico afectado	Reacción adversa	Mecanismo o de acción	Frecuencia*	Tipo de reacción	Monitorización	Conductas sugeridas
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Somnolencia y sedación	Actividad en receptores H <sub>1</sub> y α-adrenérgicos	Muy frecuente	Dosis dependiente	Evaluación clínica y revisión de interacción de medicamentos**	Ajustar horario de administración
	Cefalea	Desconocido	Frecuente	Desconocido	Preguntar de forma dirigida por cefalea	Considerar ajuste de terapia
	Síntomas extrapiramidales (SEP) <sup>18</sup>	Actividad en receptor D <sub>2</sub> <sup>19</sup>	Poco frecuente	Dosis dependiente	Evaluación clínica de SEP en cada control Síntomas → acatisia, parkinsonismo (temblor, rigidez, bradicinesia, sialorrea, bloqueo postural y oscilaciones pendulares), distonía aguda, discinesia tardía	Ajuste de dosis o suspensión gradual
	Síndrome neuroléptico maligno <sup>20</sup>	Actividad en receptores 5HT <sub>3</sub>	Raro	Dosis dependiente	Evaluación clínica: hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca), entre otros	Discontinuar inmediatamente → tratar sintomatología
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Insomnio <sup>21</sup>	RAM ocurre al discontinuar de forma brusca el fármaco <sup>22</sup>	Frecuente	No aplica	Evaluación del patrón de sueño al suspender el medicamento	Suspender de forma gradual (evitar una discontinuación brusca del medicamento)
	Comportamiento	Actividad en receptor D <sub>2</sub> y 5HT <sub>2B</sub>	Frecuente	Dosis dependiente	Preguntar de forma dirigida por comportamiento	Derivación a Psiquiatría y

	impulsivo/suicida				compulsivo e ideación suicida (FDA advierte de problemas de control de impulsos en adultos y niños <sup>23</sup> )	manejo por especialidad Evaluar ajuste de tratamiento
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b> <small>24,25</small>	Aumento del apetito y de peso	Actividad en receptores H <sub>1</sub> y α-adrenérgicos	Frecuente	Dosis dependiente	Medir en cada control: peso, estatura y circunferencia de cintura	Derivación precoz a nutrición para educación y motivación en relación con hábitos nutricionales saludables, y aumento de actividad física *En caso de aumentar el IMC sobre el 15% del valor basal, considerar cambiar el medicamento <sup>25***</sup>
	Dislipidemia	Desconocido	Poco frecuente	Desconocido	Si presenta factores de riesgo de alteraciones metabólicas, solicitar: perfil lipídico basal y a los 6 meses de tratamiento	
	Resistencia a la insulina/Diabetes mellitus	Desconocido	Poco frecuente	Desconocido	Si presenta factores de riesgo de alteraciones metabólicas, solicitar: glicemia en ayunas basal y a los 3 meses de tratamiento	- Si glicemia en ayunas >100 mg/dL → derivar a Endocrinología
<b>Trastorno del sistema endocrino</b>	Hiperprolactinemia	Actividad en receptor D <sub>2</sub>	Raro	Dosis dependiente	Evaluación periódica de los signos clínicos: ginecomastia, alteraciones menstruales, amenorrea, anovulación, galactorrea Solicitar examen de prolactina en caso de aparición de algunos de los signos descritos	<b><u>Interpretación de los valores de prolactina:</u></b> <b>Rango normal: 8,5-26,5 ng/ml</b> - Entre 50-100 ng/mL → repetir muestra - Si valor persiste entre 50-100 ng/mL → derivar a Endocrinología - Si valor >100 ng/mL → derivar a Endocrinología Considerar cambio de medicamento
<b>Trastorno del sistema digestivo</b>	Náuseas y vómitos	Actividad en receptor 5HT <sub>3</sub>	Frecuente	Dosis dependiente	Evaluar causas alternativas	Ajuste de tratamiento
	Constipación				Preguntar dirigidamente por antecedentes de constipación o cambios recientes en el tránsito intestinal	- Educación con respecto a una alimentación saludable y rica en fibras - Derivación a especialidad en caso de necesidad - En cuadros

						de constipación crónica, considerar ajuste de tratamiento - En cuadros de constipación aguda → tratamiento de desimpactación con polietilenglicol (dosis: 1-1,5 g/kilo/día de 3 a 5 días vía oral)
	Hipersecreción salival <sup>26</sup>	Actividad en receptores 5HT <sub>2A</sub> y D <sub>2</sub>	Frecuente	Dosis dependiente	Preguntar dirigidamente por hipersecreción salival	Considerar ajuste de tratamiento
	Dolor abdominal	Desconocido	Poco frecuente	Desconocido	Preguntar dirigidamente por dolor abdominal	Considerar ajuste de tratamiento
<b>Trastornos del sistema cardiovascular</b>	Prolongación del intervalo QT (QTc > 0,45 ms)	Desconocido	Raro	Desconocido	Búsqueda de factores de riesgo de prolongación del intervalo QT: Antecedentes personales y familiares de patologías cardiacas: - Miocardiopatías - Síncope - Muerte súbita - Marcapaso  Interacciones medicamentosas**	En caso de factores de riesgo de prolongación del intervalo QT: - Solicitar electrocardiograma (ECG) previo al inicio de aripiprazol - Verificar posibles interacciones (>3 fármacos que prologuen el intervalo QT)** y ajuste de tratamiento - Si ECG alterado → no iniciar aripiprazol y derivar a Cardiología - Si ECG normal → iniciar aripiprazol y control con ECG en 1 semana - Si a la semana, ECG alterado → suspender aripiprazol y derivar a Cardiología - Control de electrolitos plasmáticos

	Hipotensión ortostática	Antagonismo en receptores $\alpha$ -adrenérgicos	Poco frecuente	Dosis dependiente	Preguntar dirigidamente por historia de hipotensión ortostática	Revisar interacciones con otros fármacos hipotensores
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático<sup>27</sup></b>	Agranulocitosis	Antagonismo en receptores $5_{HT2}$	Raro	Dosis independiente	En pacientes con antecedentes de leucopenia con neutropenia inducida por fármacos solicitar: hemograma basal Preguntar dirigidamente por el uso concomitante con clozapina <sup>28</sup>	- Si hemograma basal con neutropenia moderada (recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1000/mm <sup>3</sup> ) → no iniciar aripiprazol y derivar a especialidad - Si hemograma intratratamiento alterado → repetir a los 15 días - Si persiste alterado → suspender aripiprazol y controlar a los 15 días
	Leucopenia					
	Neutropenia					

\* Parámetros de frecuencia: muy frecuente (>10%), frecuente (1-10%), poco frecuente (0,1-1%), raro (0,01-0,1%)

\*\* Revisar la tabla de las principales interacciones descrita en la **Tabla 3**

\*\*\* Recomendación de la Sociedad Americana de Diabetes en conjunto con la Sociedad Americana de Psiquiatría y la Sociedad Americana de Endocrinología

## Administración <sup>29</sup>

- El aripiprazol se puede administrar con o sin alimentos, pero con comida rica en grasas puede retrasar el tiempo de absorción
- El aripiprazol se debe iniciar con una dosis mínima clínicamente eficaz y se debe titular al alza según sea necesario, de acuerdo con las recomendaciones mencionadas previamente
- El cambio de un fármaco a otro debe realizarse de forma gradual por riesgo de descompensación de la patología de base

## Contraindicaciones <sup>30</sup>

- Hipersensibilidad al aripiprazol

## Farmacocinética <sup>31</sup>

- Las concentraciones plasmáticas máximas ocurren dentro de las 3 a 5 horas de la administración
- La biodisponibilidad es del 87%
- La unión a proteínas plasmáticas es del 99%
- Se metaboliza principalmente por los citocromos CYP3A4 y CYP2D6, donde se obtiene el metabolito activo dehidro-aripiprazol
- El tiempo de vida media es de 75 horas, que se extiende a 94 horas por el metabolito activo
- Al metabolizarse, un 25% de la dosis se elimina por la orina y un 55% por las heces, el 20% restante se elimina sin metabolizar por las heces
- Pacientes con Insuficiencia hepática: No es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan Insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes que presentan Insuficiencia hepática grave, se debe ajustar la dosis según evaluación de Gastroenterología. Dosis máxima 30 mg/día
- Pacientes con Insuficiencia renal: No es necesario un ajuste de dosis

## Interacciones medicamentosas <sup>32,33</sup>

- **Pacientes que son conocidos como metabolizadores deficientes del CYP2D6:** Reducir dosis al 50%, si además está tomando un inhibidor potente del CYP3A4, se debe reducir al 25% la dosis habitual; en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor, administrar sin ajuste.
- **Uso concomitante con un inhibidor potente del CYP2D6 o un inhibidor del CYP3A4:** Reducir al menos al 50% de la dosis habitual; en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor, administrar sin ajuste.
- **Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6 y CYP3A4:** Reducir al 25% la dosis habitual; en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor, administrar sin ajuste.
- **Uso concomitante con un inductor potente del CYP3A4:** Duplicar la dosis habitual, el ascenso debe ser gradual en 1 a 2 semanas; en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor, administrar sin ajuste.

Tabla 3. Principales interacciones medicamentosas en pediatría

Aumento CP* de aripiprazol	Aumento CP* del fármaco	Aumento de probabilidad de SEP	Aumento de riesgo de somnolencia	Fármacos que prolongan el intervalo QT
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abametapir</li> <li>▪ Claritromicina</li> <li>▪ Conivaptan</li> <li>▪ Fluoxetina</li> <li>▪ Itraconazol</li> <li>▪ Ketoconazol</li> <li>▪ Paroxetina</li> <li>▪ Quinidina</li> </ul>	Sin fármacos descritos en la literatura	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bromoprida</li> <li>▪ Metoclopramida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Benzodiazepinas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antidepresivos tricíclicos</li> <li>▪ Antimicóticos (itraconazol, ketoconazol, fluconazol)</li> <li>▪ Amiodarona</li> <li>▪ Bepridil</li> <li>▪ Buprenorfina</li> <li>▪ Ceritinib</li> <li>▪ Cisaprida</li> <li>▪ Citalopram</li> <li>▪ Claritromicina</li> <li>▪ Cloroquina</li> <li>▪ Clozapina</li> <li>▪ Cotrimoxazol</li> <li>▪ Domperidona</li> <li>▪ Donepezilo</li> <li>▪ Dronedarona</li> <li>▪ Efavirenz</li> <li>▪ Escitalopram</li> <li>▪ Eritromicina</li> <li>▪ Fármacos agonistas de la GnRH</li> <li>▪ Flecainide</li> <li>▪ Formoterol</li> <li>▪ Haloperidol</li> <li>▪ Hidroxicloroquina</li> <li>▪ Inhibidores de la recaptación de serotonina</li> <li>▪ Metadona</li> <li>▪ Metronidazol</li> <li>▪ Mirtazapina</li> <li>▪ Ondansetrón</li> <li>▪ Pimozida</li> <li>▪ Posaconazol</li> <li>▪ Quetiapina</li> <li>▪ Quinolonas</li> <li>▪ Risperidona</li> </ul>
Disminución CP* de aripiprazol	Disminución CP* del fármaco	Aumento de riesgo de Síndrome serotoninérgico	Riesgo de depresión del sistema nervioso central	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Carbamazepina</li> <li>▪ Rifampicina</li> </ul>	Sin fármacos descritos en la literatura	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Citalopram</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bromazepam</li> <li>▪ Buprenorfina</li> <li>▪ Cetirizina</li> <li>▪ Clobazam</li> <li>▪ Codeína</li> <li>▪ Dihidrocodeína</li> <li>▪ Doxilamina</li> <li>▪ Fentanilo</li> <li>▪ Gabapentina</li> <li>▪ Hidrocodona</li> <li>▪ Hidromorfina</li> <li>▪ Ketamina</li> <li>▪ Levocetirizina</li> <li>▪ Levorfanol</li> <li>▪ Lofexidina</li> <li>▪ Loxapina</li> <li>▪ Metadona</li> <li>▪ Morfina</li> <li>▪ Oxycodona</li> <li>▪ Pregabalina</li> <li>▪ Remifentanilo</li> <li>▪ Tramadol</li> </ul>	

				<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Saquinavir</li> <li>▪ Sotalol</li> <li>▪ Terfenadina</li> </ul>
--	--	--	--	--

\*CP: concentraciones plasmáticas

## Bibliografía

1. [consultado en línea 22 de julio 2021 ] :  
<https://psychopharmacologyinstitute.com/publication/mechanism-of-action-of-aripiprazole-2119>
2. [consultado en línea 22 de julio 2021 ] :  
<https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=86928>
3. [consultado en línea 23 de julio 2021 ] :  
<https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFActionId/evidencexpert.GetNeofaxDrugMonograph?navitem=neofaxDrugMonographDocRetrieval&drugName=ARIPiprazole&tabSelected=pediatric#close>
4. [consultado en línea 23 de julio 2021 ] : Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, King B, McCracken J, State M; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2014 Feb;53(2):237-57. doi: 10.1016/j.jaac.2013.10.013. Erratum in: J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2014 Aug;53(8):931. PMID: 24472258.  
[https://www.jaacap.org/article/S0890-8567\(13\)00819-8/fulltext](https://www.jaacap.org/article/S0890-8567(13)00819-8/fulltext)
5. [consultado en línea 23 de julio 2021 ] : Kowatch RA, Fristad M, Birmaher B, Wagner KD, Findling RL, Hellander M; Child Psychiatric Workgroup on Bipolar Disorder. Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2005 Mar;44(3):213-35. doi: 10.1097/00004583-200503000-00006. PMID: 15725966.
6. [consultado en línea 25 de julio 2021 ] :  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/021436s038,021713s030,021729s022,021866s023lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021436s038,021713s030,021729s022,021866s023lbl.pdf)
7. [consultado en línea 25 de julio 2021 ] :  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5018494/>
8. [consultado en línea 25 de julio 2021 ] : <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00787-011-0163-7>
9. [consultado en línea 25 de julio 2021 ] : [ McClellan J, Stock S y Comité de Asuntos de Calidad (CQI) de la Academia Estadounidense de Psiquiatría Infantil y Adolescente (AACAP): parámetro de práctica para la evaluación y el tratamiento de niños y adolescentes con esquizofrenia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2013; 52 (9): 976-990. Resumen de PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> ..
10. [consultado en línea 29 de julio 2021 ] : <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/aripiprazol>

11. [consultado en línea 29 de julio 2021 ] :  
<https://aepnya.eu/index.php/revistaaepnya/article/download/221/207/>
12. [consultado en línea 29 de julio 2021 ] :  
<https://siicsalud.com/dato/resiiccompleto.php/147176>
13. [consultado en línea 29 de julio 2021 ] :  
<https://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/10227/HoyosLopez-Violeta-2015.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
14. [consultado en línea 03 de agosto 2021 ] :  
<https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFActionId/evidencexpert.GetNeofaxDrugMonograph?navitem=neofaxDrugMonographDocRetrieval&drugName=ARIPiprazole&tabSelected=pediatric#close>
15. [consultado en línea 03 de agosto 2021 ] : <https://go.drugbank.com/drugs/DB01238>
16. [consultado en línea 03 de agosto 2021 ] : Autorización EMA:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abilify-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abilify-epar-product-information_en.pdf)
17. [consultado en línea 06 de agosto 2021] : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547739/>
18. [consultado en línea 06 de agosto 2021] :  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/021436s038,021713s030,021729s022,021866s023lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021436s038,021713s030,021729s022,021866s023lbl.pdf)
19. [consultado en línea 09 de agosto 2021] : <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-aripiprazol-13096638>
20. [consultado en línea 09 de agosto 2021] :  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/021436s044s045,021713s035s036,021729s027s028,021866s029s030lbl.pdf#page=77](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021436s044s045,021713s035s036,021729s027s028,021866s029s030lbl.pdf#page=77)
21. [consultado en línea 09 de agosto 2021] :  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4996892/>
22. [consultado en línea 15 de agosto 2021] :  
<https://aepnya.eu/index.php/revistaaepnya/article/download/221/207>
23. [consultado en línea 15 de agosto 2021] :  
[http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm498662.htm?source=govdelivery&utm\\_medium=email&utm\\_source=govdelivery#collapseOne](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm498662.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery#collapseOne)
24. [consultado en línea 19 de agosto 2021] :  
<https://aepnya.eu/index.php/revistaaepnya/article/download/221/207>
25. [consultado en línea 15 de agosto 2021] : Efectos adversos metabólicos y endocrinos de los antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes: una revisión sistemática de ensayos aleatorizados controlados con placebo y guías para la práctica clínica. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU Eur Psychiatry. 2011 Abr; 26 (3): 144-58.
26. [consultado en línea 19 de agosto 2021]  
<http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/286/html>
27. [consultado en línea 22 de agosto 2021]  
<https://repository.usta.edu.co/bitstream/handle/11634/16154/2018lauragutierrezsharonbarreradarlyherrera.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
28. [consultado en línea 12 de octubre 2021]: [https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/11/2018.10.16\\_NORMA-USO-CLOZAPINA.pdf](https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/11/2018.10.16_NORMA-USO-CLOZAPINA.pdf)
29. [consultado en línea 12 de octubre 2021]  
[:https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#](https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#)
30. [consultado en línea 12 de octubre 2021]: Product Information: ABILIFY MYCITE(R) oral tablets with sensor, aripiprazole oral tablets with sensor. Otsuka America Pharmaceutical, Inc (por FDA), Rockville, MD, 2017

31. [consultado en línea 12 de octubre 2021]:  
<https://psychopharmacologyinstitute.com/publication/pharmacokinetics-of-aripiprazole-clinical-summary-2118?canonical=/publication/pharmacokinetics-of-aripiprazole-clinical-summary-2118>
32. [consultado en línea 12 de octubre 2021]: UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [citado el 14 de octubre de 2021]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/pediatric-mania-and-second-generation-antipsychotics-efficacy-administration-and-side-effects?search=aripiprazol&source=search\\_result&selectedTitle=1~66&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/pediatric-mania-and-second-generation-antipsychotics-efficacy-administration-and-side-effects?search=aripiprazol&source=search_result&selectedTitle=1~66&usage_type=default&display_rank=1)
33. [consultado en línea 12 de octubre 2021]:  
<https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>

### Anexo 3: Tabla de Monitorización aripiprazol



## Ficha de Seguridad: Aripiprazol

### Tabla de monitorización

	Previo al inicio del tratamiento	Inicio	7 días	15 días	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses
Peso y estatura		X			X	X	X	X
Presión arterial		X			X	X	X	X
Síntomas extrapiramidales		X			X	X	X	X

Síntomas extrapiramidales → acatisia, parkinsonismo (temblor, rigidez, bradicinesia, sialorrea, bloqueo postural y oscilaciones pendulares), distonía aguda, discinesia tardía.

	Previo al inicio del tratamiento	Inicio	7 días	15 días	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses
Hemograma completo <sup>1</sup>		X		X			X	
Perfil lipídico <sup>2</sup>		X					X	
Glicemia basa I <sup>2</sup>		X				X	X	X
Niveles de prolactina <sup>3</sup>		X				X		X
Electrocardiograma <sup>4</sup>	X		X					

1. En caso de leucopenia o neutropenia, repetir a los 15 días
2. En caso de factores de riesgo de alteraciones metabólicas
3. En caso de aparición de signos clínicos de hiperprolactinemia
4. En paciente con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT

## Anexo 4: Ficha de Seguridad Corta de risperidona



# Ficha de seguridad: Risperidona

Fármaco antipsicótico atípico, antagonista altamente selectivo por los receptores de serotonina  $5_{HT2}$  y dopamina  $D_2$ ; presenta además efectos moderados sobre los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos y leves sobre los  $\alpha_2$ -adrenérgicos y de histamina  $H_1$ .

### Usos farmacológicos aprobados por la FDA en pediatría

- Trastorno Autista - Irritabilidad
- Esquizofrenia
- Trastorno Bipolar I

### Usos farmacológicos NO aprobados por la FDA en pediatría

- Desorden del Espectro Autista
- Tics en Síndrome de Tourette
- Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC)

### Posología

Aprobados por la FDA en niños > 5 años con un peso > 20 Kg

- Dosis inicial: 0,02 mg/Kg al día
- Dosis máxima: 0,05 mg/Kg al día
- 

### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la paliperidona (metabolito activo de la risperidona) y/o a algún excipiente, Ej. lactosa

### Farmacocinética

- La biodisponibilidad es del 75-90%
- Las concentraciones plasmáticas máximas ocurren dentro de 1-2 horas de la administración
- Se metaboliza en hígado por el CYP2D6, donde se obtiene la paliperidona (metabolito activo)
- El tiempo de vida media es de 3 horas, aumenta a 20 horas por la paliperidona
- La unión a proteínas plasmáticas es del 88%
- Los alimentos no afectan absorción vía oral
- En Insuficiencia renal y hepática se debe ajustar dosis

## Interacciones medicamentosas

Tabla 1. Principales interacciones medicamentosas en pediatría

Aumento CP* de risperidona	Aumento CP* del fármaco	Disminución CP* de risperidona	Disminución CP* del fármaco	Aumento de probabilidad de SEP	Aumento de riesgo de somnolencia	Fármacos que prolongan el intervalo QT		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fluoxetina</li> <li>▪ Ketoconazol</li> <li>▪ Paroxetina</li> <li>▪ Ranitidina</li> <li>▪ Ritonavir</li> <li>▪ Sertralina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ácido valproico</li> <li>▪ Simvastatina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Carbamazepina</li> <li>▪ Fenobarbital</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Insulina lispro</li> <li>▪ Levodopa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metilfenidato</li> <li>▪ Metoclopramida</li> <li>▪ Litio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Benzodiazepinas</li> <li>▪ Lamotrigina</li> <li>▪ Ritonavir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antidepresivos tricíclicos</li> <li>▪ Antimicóticos (itraconazol, ketoconazol, fluconazol)</li> <li>▪ Amiodarona</li> <li>▪ Aripiprazol</li> <li>▪ Buprenorfina</li> <li>▪ Ceritinib</li> <li>▪ Citalopram</li> <li>▪ Claritromicina</li> <li>▪ Cloroquina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Clozapina</li> <li>▪ Cotrimoxazol</li> <li>▪ Domperidona</li> <li>▪ Dronedarona</li> <li>▪ Escitalopram</li> <li>▪ Eritromicina</li> <li>▪ Fármacos agonistas de la GnRH</li> <li>▪ Flecainida</li> <li>▪ Formoterol</li> <li>▪ Haloperidol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hidroxicloroquina</li> <li>▪ Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)</li> <li>▪ Metadona</li> <li>▪ Metronidazol</li> <li>▪ Mirtazapina</li> <li>▪ Ondansetrón</li> <li>▪ Quetiapina</li> <li>▪ Quinolonas</li> <li>▪ Terfenadina</li> </ul>

\*CP: concentraciones plasmáticas

## Reacciones Adversas

**Tabla 2. Principales reacciones adversas en pediatría**

Sistema fisiológico afectado	Reacción adversa	Frecuencia *	Tipo de reacción	Monitorización	Conductas sugeridas
Trastorno del sistema nervioso	Somnolencia y sedación	Muy frecuente	Dosis dependiente	Evaluación clínica y revisión de interacción de medicamentos**	Ajustar horario de administración
	Síntomas extrapiramidales (SEP)	Muy frecuente	Dosis dependiente	Evaluación clínica de SEP en cada control Síntomas: acatisia, parkinsonismo (temblor, rigidez, bradicinesia, sialorrea, bloqueo postural y oscilaciones pendulares), distonía aguda, discinesia tardía	Ajuste de dosis o suspensión gradual
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente	Desconocido	*RAM ocurre al discontinuar de forma brusca el fármaco	Suspender de forma gradual (evitar una discontinuación brusca del medicamento)
	Otros trastornos del sueño	Frecuente	Desconocido	Evaluación del patrón de sueño al suspender el medicamento	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento de peso	Muy frecuente	Dosis dependiente	Medir en cada control: peso, estatura y circunferencia de la cintura	Derivación precoz para educación y motivación en relación con hábitos nutricionales saludables, y aumento de actividad física  *En caso de aumentar el IMC sobre el 15% de valor basal, considerar cambiar el medicamento” 18***
	Aumento del apetito	Frecuente	Dosis dependiente		

	Dislipidemia	Frecuente	Desconocido	Si presenta factores de riesgo de alteraciones metabólicas, solicitar: perfil lipídico basal y a los 6 meses de tratamiento	- Si glicemia en ayuna > 100 mg/dL → derivar a Endocrinología
	Resistencia a la insulina/Diabetes mellitus	Poco frecuente	Desconocido	Si presenta factores de riesgo de alteraciones metabólicas, solicitar: glicemia en ayunas basal y a los 3 meses	
Trastornos del sistema endocrino	Hiperprolactinemia	Frecuente	Dosis dependiente	Evaluación periódica de los signos clínicos: ginecomastia, alteraciones menstruales, amenorrea, anovulación, galactorrea Solicitar examen de prolactina en caso de aparición de algunos de los signos descritos	<b><u>Interpretación de los valores de prolactina:</u></b> <b>Rango normal: 8,5-26,5 ng/ml</b> - Entre 50-100 ng/mL → repetir muestra - Si valor persiste entre 50-100 ng/mL → derivar a Endocrinología - Si valor >100 ng/mL → derivar a Endocrinología Considerar cambio de medicamento
Trastorno del sistema digestivo	Náuseas y vómitos	Frecuente	Dosis dependiente	Evaluar causas alternativas	Ajuste de dosis o cambio de medicamento
	Constipación			Preguntar dirigidamente por antecedentes de constipación o cambios recientes en el tránsito intestinal	- Educación respecto a alimentación saludable y rica en fibras - Derivación a especialidad en caso de necesidad - En cuadros de constipación crónica, considerar ajuste de dosis o cambio del medicamento - En cuadros de constipación aguda → tratamiento de desimpactación con polietilenglicol vía oral

Trastornos hepatobiliares	Aumento de las transaminasas	Poco Frecuente	Idiosincrática	Evaluar las interacciones medicamentosas con ISRS → controlar perfil hepático en caso de interacciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si elevación de transaminasas (&gt; 2 veces el valor normal) → control de pruebas hepáticas a los 15 días</li> <li>- Si elevación persistente (&gt; de 15 días) → evaluar interacciones**, ajuste del tratamiento y control de pruebas hepáticas a los 15 días</li> <li>- Si persiste elevación de transaminasas → derivación a Gastroenterología</li> </ul>
Trastornos del sistema cardiovascular	Taquicardia	Frecuente	Desconocido	<p>Búsqueda de factores de riesgo de prolongación del intervalo QT:</p> <p>Antecedentes personales y familiares de patologías cardíacas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Miocardiopatías</li> <li>- Síncope</li> <li>- Muerte súbita</li> <li>- Marcapaso</li> </ul> <p>Interacciones medicamentosas**</p>	<p>En caso de factores de riesgo de prolongación del intervalo QT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Solicitar electrocardiograma (ECG) previo inicio de risperidona</li> <li>- Verificar posibles interacciones (&gt; 3 fármacos que prologuen el intervalo QT)** y ajuste de tratamiento</li> <li>- Si ECG alterado → no iniciar risperidona y derivar a Cardiología</li> <li>- Si ECG normal → iniciar risperidona y control con ECG en 1 semana</li> <li>- Si a la semana, ECG alterado → suspender risperidona y derivar a Cardiología</li> <li>- Control de electrolitos plasmáticos</li> </ul>
	Prolongación del intervalo QT (QTc > 0,45 ms)	Raras	Desconocido		
Trastornos de la sangre	Neutropenia y leucopenia	Poco frecuente	Dosis independiente	En pacientes con antecedentes de leucopenia con neutropenia inducida por fármacos solicitar: hemograma basal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si hemograma basal con neutropenia moderada (recuento absoluto de neutrófilos (RAN) &lt;1000/mm<sup>3</sup>) → no iniciar risperidona y derivar a especialidad</li> </ul>

y del sistema linfático	Trombocitopenia y agranulocitosis	Raras	Dosis independiente	Preguntar dirigidamente por el uso concomitante con clozapina	- Si hemograma intratratamiento alterado → repetir a los 15 días - Si persiste alterado → suspender risperidona y controlar a los 15 días
-------------------------	-----------------------------------	-------	---------------------	---	--

\* Parámetros de frecuencia: muy frecuente (>10%), frecuente (1-10%), poco frecuente (0,1-1%), raro (0,01-0,1%)

\*\* Revisar la tabla de las principales interacciones descrita en la **Tabla 1**

\*\*\* Recomendación de la Sociedad Americana de Diabetes en conjunto con la Sociedad Americana de Psiquiatría y la Sociedad Americana de Endocrinología

## Anexo 5: Ficha de Seguridad Larga de risperidona



# Ficha de seguridad: Risperidona

Fármaco antipsicótico atípico, antagonista altamente selectivo por los receptores de serotonina  $5_{HT2}$  y dopamina  $D_2$ , presenta además efectos moderados sobre los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos y leves sobre los  $\alpha_2$ -adrenérgicos y de histamina  $H_1$ <sup>1</sup>.

### Usos aprobados por la FDA en pediatría

- **Trastorno Autista – Irritabilidad:** Fármaco aprobado en niños de 5 a 17 años, eficaz, recomendación clase IIa; la risperidona fue más eficaz que el placebo en mejorar los síntomas emocionales y conductuales del autismo, incluida la agresión hacia los demás, autolesiones deliberadas, rabietas y cambios rápidos de humor en estudios controlados con placebo a corto plazo (6 a 8 semanas). Además, la terapia continua con risperidona mantuvo la eficacia hasta 6 meses y dio lugar a tasas de recaída más bajas en comparación con el placebo<sup>2,3</sup>.
- **Esquizofrenia:** Fármaco aprobado en niños de 13 a 17 años, eficaz, recomendación clase IIa. En 2 ensayos controlados doble ciego a corto plazo (6 y 8 semanas), la risperidona en dosis que varían de 1 a 6 mg/día, redujo significativamente las puntuaciones de PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) en comparación con el placebo en adolescentes de 13 a 17 años con Esquizofrenia<sup>4</sup>.
- **Trastorno Bipolar I:** Fármaco aprobado en niños de 10 a 17 años, eficaz, recomendación clase IIa; la risperidona, en dosis que varían de 0,5 a 6 mg por día durante 3 semanas, fue eficaz en el tratamiento de episodios maníacos agudos o mixtos de Trastorno Bipolar I en niños de 10 a 17 años en comparación con el placebo, ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego<sup>5,6</sup>.

### Usos NO aprobados por la FDA en pediatría

- **Trastorno del Espectro Autista:** La evidencia favorece la eficacia; recomendación clase IIb. El tratamiento con risperidona logra aliviar varios síntomas conductuales asociados con el Trastorno Generalizado del Desarrollo en niños de 5 a 12 años en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 8 semanas de duración<sup>7,8</sup>.
- **Tics en Síndrome de Tourette:** La evidencia favorece la eficacia en niños de 6 años o más, la risperidona puede considerarse como tratamiento de primera línea del Síndrome de Tourette si la psicoeducación y el tratamiento conductual no están disponibles o son ineficaces<sup>9</sup>.
- **Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC):** La adición de risperidona al tratamiento habitual con Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) en casos de TOC moderado a grave con mala respuesta terapéutica al ISRS, parece una alternativa efectiva y bien tolerada mejorando significativamente la puntuación en la escala Y-BOCS (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale)<sup>10</sup>.

### Posología<sup>11</sup>

La presentación de la risperidona para administración vía oral es en comprimidos y gotas

Aprobadas por la FDA en niños > 5 años con un peso > a 20 Kg

- Dosis inicial: 0,02 mg/Kg al día
- Dosis máxima: 0,05 mg/Kg al día

Tabla 1. Posología sugerida según diagnóstico en pediatría

Uso	Dosis
Trastorno Autista - Irritabilidad	<b>Niños de 5 años o más dosis habitual:</b> 0,5 a 3 mg/día por vía oral <b>Recomendación:</b> Comenzar en monodosis o dividida en 2 dosis iguales; la dosis total se puede aumentar después de al menos 4 días.
Esquizofrenia	<b>Niños de 13 años o más, dosis habitual:</b> 3 mg/día por vía oral <b>Recomendación:</b> Comenzar con 0,5 mg una vez al día, ya sea por la mañana o por la noche; la dosis se puede titular en incrementos de 0,5 a 1 mg en intervalos de al menos 24 horas.

	Se ha demostrado eficacia a dosis entre 1 y 6 mg/día, pero no se observó ningún beneficio por encima de 3 mg/día. No se han estudiado dosis superiores a 6 mg/día.
<b>Trastorno Bipolar I</b>	<b>Niños de 10 años o más, dosis habitual:</b> 1 a 2,5 mg/día por vía oral <b>Recomendación:</b> Comenzar con 0,5 mg una vez al día, ya sea por la mañana o por la noche; la dosis se puede titular en incrementos de 0,5 a 1 mg/día a intervalos de al menos 24 horas. Se ha demostrado eficacia a dosis entre 0,5 y 6 mg/día, pero no se observó ningún beneficio por encima de 2,5 mg/día. No se han estudiado dosis superiores a 6 mg/día.
<b>Insuficiencia renal</b>	Insuficiencia renal grave (Clearance de creatinina inferior a 30 ml/min): La dosis inicial es de 0,5 mg dos veces al día <b>Recomendación:</b> La dosis total se debe administrar dividida en 2 dosis iguales, se puede aumentar en 0,5 mg/día. Los aumentos de dosis por encima de 1,5 mg/día, se deben realizar a intervalos de al menos 1 semana. En algunos pacientes puede ser necesaria una titulación más lenta.
<b>Insuficiencia hepática</b>	<b>Insuficiencia hepática grave (puntuación de Child Pugh de 10 a 15):</b> La dosis inicial es de 0,5 mg dos veces al día <b>Recomendación:</b> La dosis total se debe administrar dividida en 2 dosis iguales, se puede aumentar en 0,5 mg/día. Los aumentos de dosis por encima de 1,5 mg/día, se deben realizar a intervalos de al menos 1 semana. En algunos pacientes puede ser necesaria una titulación más lenta.

*Nota <sup>12</sup>:* la risperidona se metaboliza ampliamente en el hígado y se excreta principalmente por vía renal. No hay recomendaciones publicadas para ajustes de dosis para pacientes pediátricos, sin embargo, para pacientes adultos con Insuficiencia hepática o renal, se utilizó una dosis inicial más baja de 0,5 mg dos veces al día con aumentos de dosis superiores a 1,5 mg dos veces al día a intervalos de al menos una semana.

## Reacciones adversas <sup>13,14</sup>

Tabla 2. Principales reacciones adversas en pediatría

Sistema fisiológico afectado	Reacción adversa	Mecanismo de acción	Frecuencia*	Tipo de reacción	Monitorización	Conductas sugeridas
Trastorno del sistema nervioso	Somnolencia	Antagonismo de receptores D <sub>2</sub> y serotonina	Muy frecuente	Dosis dependiente	Evaluación clínica y revisión de interacción de medicamentos**	Ajustar horario de administración
	Síntomas extrapiramidales (SEP)		Muy frecuente	Dosis dependiente	Evaluación clínica de SEP en cada control Síntomas: acatisia, parkinsonismo (temblor, rigidez, bradicinesia, sialorrea, bloqueo postural y oscilaciones pendulares), distonía aguda, discinesia tardía	Ajuste de dosis o suspensión gradual
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	RAM ocurre al discontinuar de forma brusca el fármaco	Muy frecuente	No aplica	Evaluación del patrón de sueño al suspender el medicamento	Suspender de forma gradual (evitar una discontinuación brusca del medicamento)
	Otros trastornos del sueño		Frecuente	No aplica		
Trastornos del metabolismo y la nutrición <sup>15</sup>	Aumento de peso	Antagonismo de los receptores D <sub>2</sub> y serotonina	Muy frecuente	Dosis dependiente	Medir en cada control: peso, estatura y circunferencia de cintura	Derivación precoz a nutrición para educación y motivación en relación con hábitos nutricionales saludables, y aumento de actividad física *En caso de aumentar el IMC sobre el 15% del valor basal→
	Aumento del apetito		Frecuente	Dosis dependiente		
	Dislipidemia	Etiología multifactorial: - El aumento de peso es el principal	Frecuente	Desconocido	Si presenta factores de riesgo de alteraciones metabólicas, solicitar: perfil	

	Resistencia a la insulina /Diabetes mellitus	factor de riesgo - Hay aumento de diferentes hormonas → adiponectina, insulina, cortisol, leptina y ghrelina, entre otros diversos mediadores inflamatorios	Poco frecuente	Desconocido	lipídico basal y a los 6 meses de tratamiento Si presenta factores de riesgo de alteraciones metabólicas, solicitar: glicemia en ayunas basal y a los 3 meses	considerar cambiar el medicamento” 16*** - Si glicemia en ayunas >100 mg/dL→ derivar a Endocrinología
Trastornos del sistema endocrino 17	Hiperprolactinemia	Antagonismo de los receptores D <sub>2</sub> → produce deficiencia de estrógenos y progesterona	Frecuente	Dosis dependiente	Evaluación periódica de los signos clínicos: ginecomastia, alteraciones menstruales, amenorrea, anovulación, galactorrea) Solicitar examen de prolactina en caso de aparición de algunos de los signos descritos	<b>Interpretación de los valores de prolactina:</b> <b>Rango normal: 8,5-26,5 ng/ml</b> - Entre 50-100 ng/mL→ repetir muestra - Si valor persiste entre 50-100 ng/mL→ derivar a Endocrinología - Si valor >100 ng/mL→ derivar a Endocrinología Considerar cambio de medicamento
Trastorno del sistema digestivo	Náuseas y vómitos	Antagonismo de los receptores D <sub>2</sub> y serotonina	Frecuente	Dosis dependiente	Evaluar causas alternativas Preguntar dirigidamente por antecedentes de constipación o cambios recientes en el tránsito intestinal	Ajuste de tratamiento
	Constipación					- Educación con respecto a una alimentación saludable y rica en fibras - Derivación a especialidad en caso de necesidad - En cuadros de descompensación de constipación crónica→ considerar ajuste de tratamiento - En cuadros de constipación aguda→ tratamiento de desimpactación con polietilenglicol (dosis: 1-1,5 g/kilo/día de 3 a 5 días vía oral)
Trastornos hepatobiliares <sup>18</sup>	Aumento de las transaminasas <sup>19,20</sup>	Desconocido	Poco frecuente	Idiosincrática <sup>21</sup>	Evaluar las interacciones medicamentosas con ISRS → controlar perfil hepático en caso de interacciones	- Si elevación de transaminasas (> 2 veces el valor normal) → control de pruebas hepáticas a los 15 días - Si elevación persistente (> de 15 días) → evaluar interacciones, ajuste de tratamiento y control de pruebas hepáticas en 15 días - Si persiste elevación de transaminasas→ suspender el medicamento y derivación a Gastroenterología
Trastornos del sistema cardiovascular 22	Taquicardia	Antagonismo de los receptores α-adrenérgico	Frecuente	Desconocido	Búsqueda de factores de riesgo de prolongación del intervalo QT: Antecedentes personales y familiares de patologías cardíacas: - Miocardiopatías - Síncope - Muerte súbita - Marcapaso	En caso de factores de riesgo de prolongación del intervalo QT: - Solicitar electrocardiograma (ECG) previo inicio de risperidona - Verificar posibles interacciones (> 3 fármacos que prologuen el intervalo QT)** y ajuste de tratamiento
	Prolongación del intervalo QT (QTc > 0,45 ms)		Raras	Desconocido		

					Interacciones medicamentosas*	- Si ECG alterado→ no iniciar risperidona y derivar a Cardiología - Si ECG normal→ iniciar risperidona y control con ECG en 1 semana - Si a la semana, ECG alterado→ suspender risperidona y derivar a Cardiología - Control de electrolitos plasmáticos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático <sup>23</sup>	Neutropenia y leucopenia Trombocitopenia y agranulocitosis <sup>24</sup>	Antagonismo de los receptores 5HT <sub>2</sub>	Poco frecuente Raras	Dosis independiente	En pacientes con antecedentes de leucopenia con neutropenia inducida por fármacos solicitar: hemograma basal Preguntar dirigidamente por el uso concomitante con clozapina <sup>25</sup>	- Si hemograma basal con neutropenia moderada (recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1000/mm <sup>3</sup> )→ no iniciar risperidona y derivar a especialidad - Si hemograma intratratamiento alterado → repetir a los 15 días - Si persiste alterado → suspender risperidona y controlar a los 15 días

\* Parámetros de frecuencia: muy frecuente (>10%), frecuente (1-10%), poco frecuente (0,1-1%), raro (0,01-0,1%)

\*\* Revisar la tabla de las principales interacciones descrita en la **Tabla 3**

\*\*\* Recomendación de la Sociedad Americana de Diabetes en conjunto con la Sociedad Americana de Psiquiatría y la Sociedad Americana de Endocrinología

### Administración<sup>26</sup>

- Se puede administrar la dosis una vez al día por la mañana o por la noche, con o sin alimentos
- En pacientes con somnolencia persistente, se puede fraccionar la dosis en dos tomas al día

### Contraindicaciones<sup>27</sup>

- Hipersensibilidad a la paliperidona (metabolito activo de la risperidona) y/o a algún excipiente, Ej. lactosa

### Farmacocinética<sup>28</sup>

- La biodisponibilidad es del 75-90%
- Las concentraciones plasmáticas máximas ocurren dentro de 1-2 horas de la administración
- Se metaboliza en hígado por el CYP2D6, donde se obtiene la paliperidona (metabolito activo)
- La vida media es de 3 horas y esta aumenta a 20 horas por producción de la paliperidona
- La unión a proteínas plasmáticas es del 88%
- Los alimentos no afectan la absorción por vía oral
- Tanto en Insuficiencia renal como hepática, se debe ajustar dosis

### Interacciones medicamentosas<sup>29</sup>

Tabla 3. Principales interacciones medicamentosas en pediatría

Aumento CP* de risperidona	Aumento CP* del fármaco	Aumento de probabilidad de SEP	Aumento de riesgo de somnolencia	Fármacos que prolongan el intervalo QT
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fluoxetina</li> <li>▪ Ketoconazol</li> <li>▪ Paroxetina</li> <li>▪ Ranitidina</li> <li>▪ Ritonavir</li> <li>▪ Sertralina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ácido valproico</li> <li>▪ Simvastatina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metilfenidato</li> <li>▪ Metoclopramida</li> <li>▪ Litio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Benzodiazepinas</li> <li>▪ Lamotrigina</li> <li>▪ Ritonavir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antidepresivos tricíclicos</li> <li>▪ Antimicóticos (itraconazol, ketoconazol, fluconazol)</li> <li>▪ Amiodarona</li> <li>▪ Aripiprazol</li> </ul>

Disminución CP* de risperidona	Disminución CP* del fármaco			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Carbamazepina</li> <li>▪ Fenobarbital</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Insulina lispro</li> <li>▪ Levodopa</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Buprenorfina</li> <li>▪ Ceritinib</li> <li>▪ Citalopram</li> <li>▪ Claritromicina</li> <li>▪ Cloroquina</li> <li>▪ Clozapina</li> <li>▪ Cotrimoxazol</li> <li>▪ Domperidona</li> <li>▪ Dronedarona</li> <li>▪ Escitalopram</li> <li>▪ Eritromicina</li> <li>▪ Fármacos agonistas de la GnRH</li> <li>▪ Flecainida</li> <li>▪ Formoterol</li> <li>▪ Haloperidol</li> <li>▪ Hidroxicloroquina</li> <li>▪ Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</li> <li>▪ Metadona</li> <li>▪ Metronidazol</li> <li>▪ Mirtazapina</li> <li>▪ Ondansetrón</li> <li>▪ Quetiapina</li> <li>▪ Quinolonas</li> <li>▪ Terfenadina</li> </ul>

\*CP: concentraciones plasmáticas

## Bibliografía

1. [citado el 11 de mayo de 2021]. McNeil SE, Gibbons JR, Cogburn M. Risperidone. [Updated 2021 Aug 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459313/>
2. [citado el 11 de mayo de 2021]. Mccracken JT, mcgough J, Shah B, et al: Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. N Engl J Med 2002; 347(5):314- 321.
3. [citado el 12 de mayo de 2021]. Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, Dunbar F. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. Pediatrics. 2004 nov;114(5): e634-41. Doi: 10.1542/peds.2003-0264-F. Epub 2004 Oct 18. PMID: 15492353.
4. [citado el 12 de mayo de 2021]. Li C, Xia J, Wang J. Risperidone dose for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD007474. DOI: 10.1002/14651858.CD007474.pub2
5. [citado el 12 de mayo de 2021]. Haas M, Delbello MP, Pandina G, Kushner S, Van Hove I, Augustyns I, Quiroz J, Kusumakar V. Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Bipolar Disord. 2009 Nov;11(7):687-700. Doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00750. x. PMID: 19839994. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19839994/>)
6. [citado el 15 de mayo de 2021]. Disponible en: [http://Http://www.amparomorant.es/wp-content/uploads/2011/11/Tratamiento-con-risperidona-en-los\\_-trastornos-del-comportamiento-MORANT-2001.pdf](http://Http://www.amparomorant.es/wp-content/uploads/2011/11/Tratamiento-con-risperidona-en-los_-trastornos-del-comportamiento-MORANT-2001.pdf)
7. [citado el 15 de mayo de 2021]. [http://Http://www.amparomorant.es/wp-content/uploads/2011/11/Tratamiento-con-risperidona-en-los\\_-trastornos-del-comportamiento-MORANT-2001.pdf](http://Http://www.amparomorant.es/wp-content/uploads/2011/11/Tratamiento-con-risperidona-en-los_-trastornos-del-comportamiento-MORANT-2001.pdf)
8. [citado el 15 de mayo de 2021]. <Http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/286/htm>
9. [citado el 20 de mayo de 2021]. Scahill L, Leckman JF, Schultz RT, Katsovich L, Peterson BS. A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. Neurology. 2003 Apr 8;60(7):1130-5. Doi: 10.1212/01.wnl.0000055434.39968.67. PMID: 12682319.
10. [citado el 20 de mayo de 2021]. Arias-Horcajadas F, Soto JA, García-Cantalapiedra MJ, Rodríguez-Calvín JL, Morales J, Salgado M. Efectividad y tolerancia de la adición de risperidona en el trastorno obsesivo-compulsivo con mala respuesta terapéutica a inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS). Psiquiatr Biol. 2006;13(1):8–13.

11. [citado el 20 de mayo de 2021]. <https://reference.medscape.com/drug/perseris-risperdal-consta-risperidone-342986>
12. [citado el 22 de mayo de 2021]. Snoeck E, Van Peer A, Sack M, Horton M, Mannens G, Woestenborghs R, Meibach R, Heykants J. Influence of age, renal and liver impairment on the pharmacokinetics of risperidone in man. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995 Dec;122(3):223-9. doi: 10.1007/BF02246543. PMID: 8748391.
13. [citado el 22 de mayo de 2021]. Product Information: RISPERDAL(R) oral tablets, oral solution, risperidone oral tablets, oral solution. Janssen Pharmaceuticals, Inc. (per-FDA), Titusville, NJ, 2012.
14. [citado el 26 de mayo de 2021]. Product Information: RISPERDAL(R) M-TAB(R) oral disintegrating tablets, risperidone oral disintegrating tablets. Janssen Pharmaceuticals, Inc. (per-FDA), Titusville, NJ, 2012.
15. [citado el 06 de junio de 2021]. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2019/mim195j.pdf>
16. [citado el 18 de junio de 2021]. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists and North American Association for the Study of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* Feb 2004;27(2):596-601. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.2.596>.
17. [citado el 18 de junio de 2021]. [https://www.uptodate.com/contents/causes-of-hyperprolactinemia?search=risperidone%20mechanism&source=search\\_result&selectedTitle=1~107&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/causes-of-hyperprolactinemia?search=risperidone%20mechanism&source=search_result&selectedTitle=1~107&usage_type=default&display_rank=1)
18. [citado el 22 de junio de 2021]. Benazzi F. Risperidone-induced hepatotoxicity. *Pharmacopsychiatry*. 1998 Nov;31(6):241. Doi: 10.1055/s-2007-979337. PMID: 9930641.
19. [citado el 22 de junio de 2021]. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?Codigo=3367663>
20. [citado el 22 de junio de 2021]. <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/transaminasas.pdf>
21. [citado el 22 de junio de 2021]. <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-hepatitis-autoinmune-tras-hepatitis-colestasica-13072013>
22. [citado el 26 de junio de 2021]. <https://www.ispch.cl/sites/default/files/u7/F-13503-04%20F-13502-04%20F-13504-04.pdf>
23. [citado el 28 de junio de 2021]. Mazaira, Silvina. (2008). Haematological adverse effects caused by psychiatric drugs. Vertex (Buenos Aires, Argentina). 19. 378-86.
24. [citado el 19 de julio de 2021]. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2007-979577>
25. [citado el 12 de octubre de 2021]. Minsal.cl.]. Disponible en: [https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/11/2018.10.16\\_NORMA-USO-CLOZAPINA.pdf](https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/11/2018.10.16_NORMA-USO-CLOZAPINA.pdf)
26. [citado el 12 de octubre de 2021]. Micromedex Products: Please Login [Internet]. Micromedexsolutions.com. Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true>
27. [citado el 12 de octubre de 2021]. Product Information: RISPERDAL(R) M-TAB(R) oral disintegrating tablets, risperidone oral disintegrating tablets. Janssen (per-FDA), Titusville, NJ, 2011.
28. [citado el 12 de octubre de 2021]. Heykants J, Huang ML, Mannens G, Meuldermans W, Snoeck E, Van Beijsterveldt L, Van Peer A, Woestenborghs R. The pharmacokinetics of risperidone in humans: a summary. *J Clin Psychiatry*. 1994 May;55 Suppl:13-7. PMID: 7520903.
29. [citado el 12 de octubre de 2021]. Micromedex Products: Please Login [Internet]. Micromedexsolutions.com. Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>

## Anexo 6: Tabla de Monitorización de risperidona



### Ficha de seguridad: Risperidona

#### Tabla de monitorización

	Previo al inicio del tratamiento	Inicio	7 días	15 días	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses
Peso y estatura		X			X	X	X	X
Síntomas Extrapiramidales		X			X	X	X	X

Síntomas extrapiramidales → acatisia, parkinsonismo (temblor, rigidez, bradicinesia, sialorrea, bloqueo postural y oscilaciones pendulares), distonía aguda, discinesia tardía.

	Previo al inicio del tratamiento	Inicio	7 días	15 días	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses
Hemograma completo <sup>1</sup>		X		X				
Perfil lipídico <sup>2</sup>		X					X	
Glicemia basal <sup>2</sup>		X				X		X
Perfil hepático <sup>3</sup>		X		X				
Niveles de prolactina <sup>4</sup>		X				X		X
Electrocardiograma <sup>5</sup>	X		X					

1. En caso de leucopenia o neutropenia, repetir a los 15 días
2. En caso de factores de riesgo de alteraciones metabólicas
3. En caso de interacciones medicamentosas → si elevación de las transaminasas sobre 2 veces el valor normal, controlar en 15 días
4. En caso de aparición de signos clínicos de hiperprolactinemia
5. En paciente con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT