



Riesgo de efectos adversos neurológicos con el uso de risperidona en población pediátrica.

Asist. Dr. Angel Leal, Ayte. Br. Andrés Pereira, Profa. Agda. Dra. Noelia Speranza

Risperidona (código ATC N05AX08) es un antipsicótico atípico y antagonista monoaminérgico selectivo con alta afinidad por los receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos y menor afinidad a los receptores adrenérgicos e histaminérgicos¹.

Se absorbe bien por vía oral sin variación con los alimentos, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas entre 1 - 2 horas. La biodisponibilidad oral es de 70 - 94% según la forma farmacéutica. Se metaboliza en el hígado y su metabolito tiene una actividad farmacológica similar a la de risperidona. Una semana después de la administración, 70% de la dosis es excretada en la orina y 14% en las heces con una semivida de eliminación de 3 horas¹.

Como ocurre con otros antipsicóticos, se aconseja precaución cuando se prescriba con otros fármacos que provoquen desequilibrios en los iones como el sodio y el potasio, arritmias cardíacas o posean importante metabolismo a nivel del hígado. Requiere ajuste en caso de enfermedad renal crónica e insuficiencia hepática¹.

Respecto a las indicaciones clínicas, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), aprueba su uso en esquizofrenia, episodios maníacos de moderados a graves asociados a trastorno bipolar y tratamiento a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresividad persistente en niños mayores de 5 años con un funcionamiento intelectual por debajo de la media o retraso mental y en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a grave, que no responden a otras medidas no farmacológicas y cuando hay un riesgo de daño para ellos mismos o para los demás. Cabe destacar que no recomienda su uso en menores de edad en caso de esquizofrenia y manía bipolar¹. Por otro lado, la Asociación Española de Pediatría comparte indicaciones con la AEMPS y agrega como uso *off label* trastorno bipolar en niños a partir de los 10 años, esquizofrenia a partir de los 13, síndrome de Tourette y delirium².

Respecto a las indicaciones por Food and Drugs Administration (FDA), se describe esquizofrenia en mayores de 13 años, trastorno bipolar tipo 1 en mayores de 10 años y tratamiento de irritabilidad asociada a trastornos autistas a partir de los 5 años de edad³.

Más allá de estas indicaciones, es frecuente el uso fuera de las mismas y eso debe ser evaluado caso a caso. La posología variará según el cuadro clínico y en caso de la población pediátrica, se sugiere en pacientes mayores de 50 kg una dosis inicial de 0.5 mg/día siendo la dosis óptima de 1 mg/día en la mayoría de los casos y en pacientes con menos de 50 kg, se recomienda una dosis inicial de 0.25 mg/día siendo la dosis óptima 0.5 mg/día para este grupo.



En Uruguay, se cuenta con presentaciones de comprimidos en 1, 2 y 3 mg, solución oral de 1 mg/ml y solución inyectable de 25 y 37.5 mg. Las indicaciones descritas en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) son para episodios maníacos del trastorno bipolar y tratamiento de la esquizofrenia sin discriminar edad ⁴.

Un aspecto a destacar y como recomendación de las agencias reguladoras, es que antes de prescribir risperidona en menores de edad con trastorno de la conducta se debe analizar las causas físicas y sociales del comportamiento agresivo. El efecto sedante debe ser estrechamente controlado en esta población debido a las posibles consecuencias sobre la capacidad de aprendizaje. También se recomienda la realización de análisis de sangre para valorar la glucemia y los lípidos por sus posibles alteraciones metabólicas. Durante el tratamiento con risperidona debería también realizarse una evaluación regular de los posibles trastornos del movimiento y precaución con uso de otros fármacos que puedan prolongar el intervalo QT. En caso de retiro del fármaco, se sugiere que se haga escalonadamente ^{1,5}.

Como se mencionó, los efectos adversos son variados y dentro de la esfera neurológica se destacan los mencionados en la tabla 1 agrupados por frecuencia ¹.

Tabla 1. Efectos adversos de risperidona sobre el sistema nervioso.

Muy frecuente (> 1/10)	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100)
Sedación, somnolencia, parkinsonismo, insomnio y cefalea.	Trastornos del sueño, agitación, depresión y ansiedad, acatisia, distonía, mareo, discinesia y temblor.	Manía, estado de confusión, disminución de la libido, nerviosismo, pesadillas, discinesia tardía, isquemia cerebrovascular, pérdida de la consciencia, disminución del nivel de conciencia, convulsión, síncope, hiperactividad psicomotora, trastorno del equilibrio, mareo postural, alteración de la atención, disartria, disgeusia, hipoestesia y parestesia.

En caso de sospecha de sobredosis, debe considerarse la dosis recibida y la posibilidad de que haya otros fármacos implicados.

En una búsqueda en la base de datos de efectos adversos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), denominada Vigi access, se describe los trastornos del sistema nervioso central con una incidencia de 15% (desórdenes extrapiramidales con 20% del subtotal, somnolencia 9%, mareo 5%). Cabe destacar que no se expone en dicha base, información sobre los pacientes, sino que se trata de un conteo de notificaciones espontáneas sin ningún análisis de causalidad ⁶.

Se realizó una búsqueda de estudios en la plataforma Pubmed utilizando los términos "Risperidone AND Adverse Effects AND Children" y se obtuvieron 343 resultados. En un estudio, de tipo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego se comparó risperidona con placebo para el tratamiento del trastorno autista acompañado de trastornos de agresividad o conducta autolesiva



en niños de 5 a 17 años. Respecto al aspecto seguridad, los padres o cuidadores informaron cinco efectos adversos neurológicos con risperidona: temblor, discinesia, rigidez, acatisia y disfagia siendo en su mayoría categorizados como leves y remisión en pocas semanas. De los mencionados, el temblor fue significativamente más relevante ($P = 0,06$). Cabe mencionar que este estudio tuvo un periodo de observación de 8 semanas por lo que quedan incertidumbres de cómo fue la tolerancia de risperidona a largo plazo en estos pacientes ⁷.

Tomando en cuenta que el conocer los efectos a largo plazo (mayor a 6 - 8 semanas para algunas indicaciones clínicas ¹) es importante, se investigó la seguridad de risperidona en tiempos de uso prolongados. Un estudio, de tipo observacional, multicéntrico, de 1 año de seguimiento en población pediátrica, se realizaron distintos subanálisis que incluían sujetos con exposición a alguno de los 3 antipsicóticos más utilizados (risperidona, quetiapina y olanzapina). Se realizaron pruebas de cálculo para trastornos compatibles con discinesia y parkinsonismo, donde se reflejó que risperidona tenía mayor riesgo de estos cuadros en comparación a olanzapina y quetiapina. Se asoció que a menor edad, historial de síntomas psicóticos y el mayor tiempo de exposición acumulada mayor riesgo de movimientos anormales ⁸.

Dada la asociación histórica del uso de antipsicóticos y deterioro cognitivo, resultó de interés investigar el impacto de risperidona en esta situación con su uso prolongado. En un estudio de 48 semanas de seguimiento con 77 pacientes en edad pediátrica, diagnosticados con un trastorno de conducta disruptiva y función intelectual límite o retraso mental leve o moderado en tratamiento con risperidona 0,02 - 0,06 mg/kg, no se observó asociación de deterioro cognitivo durante el tratamiento ⁹ Se debe contemplar que la medición del deterioro cognitivo es compleja dado que involucra múltiples esferas y cualquier método puede tener sus limitaciones. A su vez, atribuir que no se asocie deterioro cognitivo no implica que otros efectos adversos no puedan tener impacto en el rendimiento escolar, por ejemplo, la somnolencia o trastornos del sueño.

En suma, risperidona es uno de los antipsicóticos atípicos más prescritos en pediatría, tanto para sus usos aprobados como fuera de prospecto. Como es de esperar dentro de los efectos adversos más frecuentes se destacan los de la esfera neurológica. Dada esta alta frecuencia y su mecanismo de acción dosis dependiente es necesario tomar algunas precauciones al inicio del tratamiento o ante aumento de dosis, sobre todo para comunicar estos potenciales riesgos a las familias y los y las pacientes. El riesgo de que la sedación y/o somnolencia afecten la tolerabilidad es un hecho posible, a pesar de que sea en parte el efecto buscado. Por tanto, la recomendación sobre el momento de la toma, titulación de dosis, advertir sobre alteraciones de la capacidad de aprendizaje curricular o extracurricular, prevención de caídas u otros accidentes es fundamental.



Cómo citar este artículo

Leal A, Pereira A, Speranza N. Seguridad de risperidona en población pediátrica. A propósito de consulta al Centro de Información de Medicamentos. Boletín Farmacológico. [Internet]. 2024. [Citado: año, mes] 2023;14(2). 3 p.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de Risperidona. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/docs/risperidona_FT.pdf
2. Asociación española de Pediatría. Risperidona. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/risperidona>
3. Administración de alimentos y medicamentos (Food and drug administration, FDA). Ficha técnica de risperidona. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020272s056,020588s044,021346s033,021444s031bl.pdf
4. Ministerio de Salud Pública. Formulario Terapéutico de Medicamentos. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/formulario-terapeutico-medicamentos>
5. Atención pediátrica. Normas nacionales de diagnóstico y prevención. 9° ed. Oficina del libro. FEFMUR. Uruguay. 2022.
6. Organización Mundial de la Salud. Base de Notificación de Reacciones Adversas VigAccess. Disponible en: <https://www.vigiaccess.org/>
7. García-Amador M, Merchán-Naranjo J, Tapia C, Moreno C, Castro-Fornieles J, Baeza I, de la Serna E, Alda JA, Muñoz D, Andrés Nestares P, Cantarero CM, Arango C. Neurological Adverse Effects of Antipsychotics in Children and Adolescents. *J Clin Psychopharmacol*. 2015 Dec;35(6):686-93.
8. McCracken JT *et al*. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med*. 2002 Aug 1;347(5):314-21.
9. Turgay A, Binder C, Snyder R, Fisman S. Long-term safety and efficacy of risperidone for the treatment of disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *Pediatrics*. 2002 Sep;110(3):e34.