



Sergi Salmeron¹ * 
Juan Ignacio Mena¹ 
Eduard Cesari¹ 
Iñaki Ochandiano¹ 
Maria Llobet² 
Astrid Morer^{2, 3, 4, 5} 
Inmaculada Baeza^{2, 3, 4, 5} 

1 Servicio de Psiquiatría y Psicología, Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic de Barcelona, España.

2 Servicio de Psiquiatría y Psicología Infanto-Juvenil, SGR201-01319, Hospital Clínic de Barcelona, España.

3 Instituto de Neurociencias, departamento de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona, España.

4 Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (FCRB-IDIBAPS), Barcelona, España.

5 Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

* AUTOR DE CORRESPONDENCIA

Sergi Salmeron

Correo: ssalmeron@clinic.cat

Uso de Antipsicóticos Inyectables en Pacientes Prepúberes: Experiencia con un Caso Atípico de alteración conductual con microdelección 18p11.32-18p11.31

Use of Injectable Antipsychotics in Prepuberal Patients: Experience with an Atypical Case of Behavioral Disruption with Microdeletion 18p11.32-18p11.31

RESUMEN

El empleo de antipsicóticos inyectables de liberación prolongada en la población infantojuvenil ha emergido como un enfoque terapéutico de creciente importancia en el tratamiento de trastornos psicóticos y del comportamiento en niños y adolescentes en los últimos años. No obstante, debido a las particularidades de esta población, que restringen la realización de estudios a gran escala, la información disponible sigue siendo limitada. A pesar de ello, estudios de casos han proporcionado valiosas descripciones de su uso en una variedad de trastornos psiquiátricos. En este contexto, presentamos el caso de un varón prepúber de 12 años con graves alteraciones conductuales, que a la par exhibía una rara microdelección en el cromosoma 18p11.32-18p11.31. En el artículo, detallamos su evolución clínica y su tratamiento con aripiprazol de liberación prolongada, que se inició a los 10 años de edad, lo que arroja luz sobre la aplicabilidad de esta formulación en situaciones clínicas complejas.

Palabras clave: antipsicóticos de liberación retardada, aripiprazol, niños, prepúberes, trastorno de conducta, microdelección.

ABSTRACT

The use of long-acting injectable antipsychotics in the pediatric and adolescent population has emerged as a therapeutic approach of increasing importance in the treatment of psychotic and behavioral disorders in children and adolescents in recent years. However, due to the unique characteristics of this population, which limit the performance of large-scale studies, the available information remains limited. Nevertheless, case studies have provided valuable descriptions of their use in a variety of psychiatric disorders. In this context, we present the case of a 12-year-old male with severe behavioral disturbances who simultaneously exhibited a rare microdeletion on chromosome 18p11.32-18p11.31. In the article, we detail his clinical evolution and treatment with long-acting aripiprazole, shedding light on the applicability of this formulation in complex clinical situations.

Keywords: long-acting injection antipsychotic; children; prepuberal, conduct disorder, microdeletion.

INTRODUCCIÓN

El uso de antipsicóticos inyectables de larga duración (LAIAs por sus siglas en inglés) se ha convertido en una herramienta fundamental en la actualidad para mejorar la adherencia al tratamiento con psicofármacos. Esta práctica ha demostrado ofrecer una mejor calidad de vida, resultados funcionales mejorados y reducción del riesgo de recaídas y hospitalizaciones en comparación con la administración oral de antipsicóticos en adultos con esquizofrenia y en aquellos que presentan síntomas psicóticos tempranos. Sin embargo, la evidencia sobre la eficacia y seguridad de los LAIAs en adolescentes, que suelen tener una menor adherencia al tratamiento, es limitada (1,2).

En los últimos años, la American Academy of Child and Adolescent Psychiatry y la guía del CIBERSAM en España han recomendado el uso de LAIAs en niños y adolescentes con esquizofrenia cuando existe un historial personal de mala adherencia al tratamiento y síntomas psicóticos crónicos. A pesar de estas recomendaciones, los LAIAs no cuentan con la aprobación de las agencias reguladoras como la Food and Drug Administration en los Estados Unidos o la Agencia Europea de Medicamentos en la Unión Europea para su uso en menores, a pesar de que el inicio del trastorno por esquizofrenia puede producirse en la infancia o adolescencia (1,3).

Por otro lado, las recomendaciones de dosificación etiquetadas para el uso de LAIAs se basan en poblaciones adultas; por lo tanto, no se conoce la dosificación adecuada para la población pediátrica ni se tienen de datos de seguridad a largo plazo con respecto efectos adversos. Además, no existen datos farmacocinéticos publicados para antipsicóticos LAI en la población pediátrica, lo que lleva a algunas incógnitas como si las diferencias en la masa muscular podrían alterar la liberación o distribución de los antipsicóticos LAI actualmente disponibles (4).

Respecto a la evidencia científica, actualmente sólo se dispone de estudios limitados, como retrospectivos, series de casos o informes específicos, y se enfoca principalmente en adolescentes de 12 a 18 años con diagnósticos de trastornos del espectro esquizofrénico y bipolar. Los resultados muestran que el uso de LAIAs puede mejorar los

resultados funcionales y reducir las hospitalizaciones en comparación con los antipsicóticos orales en adolescentes. Sin embargo, la escasez de evidencia es aún más notoria en otros trastornos psiquiátricos, como los trastornos de conducta o del espectro autista, donde el diagnóstico se realiza a una edad más temprana, generalmente antes de la pubertad, y la información sobre el uso de LAIAs es prácticamente inexistente (1).

Con relación al tipo de LAIAs utilizado, una revisión sistemática que evaluó el uso de esta formulación en la población infantojuvenil (1) documentó la siguiente distribución en el tipo de antipsicótico utilizado en los 119 pacientes participantes en los estudios incluidos: risperidona (n=53), paliperidona (n=33), antipsicóticos 1º generación (n=21), aripiprazol (n=10) y olanzapina (n=2).

Teniendo en cuenta que la adolescencia es una etapa en la que múltiples cambios ocurren simultáneamente, haciendo énfasis en los importantes cambios hormonales, es importante considerar cómo pueden afectar los efectos secundarios de estos fármacos al perfil metabólico. El aripiprazol es considerado uno de los antipsicóticos de nueva generación que menos interfieren en este aspecto, lo que lo convierte en uno de los antipsicóticos con perfil de efectos adversos más adecuado en los pacientes adolescentes y pre-púberes (5). Respecto al uso de aripiprazol de liberación prolongada, una reciente serie de casos informa una cohorte de 12 pacientes adolescentes con una media de 16 ± 1 años, en que se administra aripiprazol de liberación prolongada durante 2 años de seguimiento al alta, en que se describe buena tolerancia, con una única discontinuación por efectos adversos (6).

A continuación, presentamos el caso de un paciente de 12 años con diagnóstico de trastorno del neurodesarrollo al que se le inicia tratamiento antipsicótico con inyectable de larga duración a los 10 años por alteraciones conductuales de gravedad. Se trata del paciente más joven descrito en la literatura con la administración LAI de aripiprazol, según nuestro conocimiento. En este artículo, pretendemos describir las circunstancias que han considerado al caso tributario al uso del inyectable de larga duración, así como los resultados y las dificultades que hemos descrito en este atípico caso.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente de 12 años de edad que ingresa por segunda vez en la sala de hospitalización de psiquiatría infanto-juvenil de un hospital general de tercer nivel por alteraciones de conducta.

Antecedentes personales

En los hitos del neurodesarrollo destaca un embarazo y parto sin complicaciones, con un peso al nacer de 2,9 kg y un desarrollo temprano aparentemente normal, excepto ciertas dificultades del lenguaje (dislalias, vocabulario escaso) y enuresis nocturna primaria durante la primer infancia. No se refieren alteraciones en el sueño. Hasta los 9 años de edad, el paciente presencié violencia física y psicológica intrafamiliar. No asistió a guardería y comenzó la escuela a los 4 años debido a problemas familiares. Escolarizado en varios centros ordinarios hasta los 9 años, cuando requiere escolarización en un centro de educación especial debido a dificultades académicas y comportamentales, sin realización de valoración de cociente intelectual previo. La madre describe que el paciente presenta un temperamento hiperactivo y dificultades para tolerar límites desde la primera infancia.

Como antecedentes familiares destaca un familiar de primer grado por línea materna que requirió ingreso en hospital de día en su infancia por situación de acoso escolar (se desconoce diagnóstico) y consumo de cannabis en edad adulta (actualmente abstinente); un familiar de tercer grado por línea materna con discapacidad intelectual y un familiar de cuarto grado línea materna con diagnóstico de esquizofrenia. El paciente tiene un hermano mayor por parte de madre y un hermano menor de ambos progenitores sin psicopatología evidente.

Entre sus antecedentes médicos no psiquiátricos, destaca una alergia conocida a la amoxicilina y una obesidad con un Índice de Masa Corporal (IMC) 31 kg/m² en tratamiento dietético.

Historia de salud mental

A nivel de salud mental, el paciente se vincula en el Centro de Salud Mental Infanto-Juvenil

(CSMIJ) de zona por primera vez a los 8 años debido a alteraciones conductuales en la escuela y domicilio, con empeoramiento tras la separación de los padres por violencia cuando él contaba 9 años. Desde entonces convivía con la madre y el hermano menor, destacando dificultad para acatar normas y mantener la concentración, así como presencia de juego agresivo. Se orienta como posible Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) y se inicia tratamiento con metilfenidato de liberación inmediata 10 mg/día, pero posteriormente abandona el tratamiento y se desvincula del seguimiento a los pocos meses.

En mayo de 2021, a los 9 años de edad, el paciente se revincula al CSMIJ debido a la persistencia de las alteraciones conductuales, incluyendo heteroagresividad. Se inicia metilfenidato de liberación prolongada 27 mg/día y se añade risperidona 0,75 mg/día.

La evolución en el CSMIJ es tórpida, abandonado el tratamiento y el seguimiento al poco tiempo, por lo que se decide paso a régimen de Hospital de Día Infantil cuando tenía 10 años. Allí, después de dos meses de iniciarlo y dadas las dificultades de vinculación y las alteraciones de conducta graves (heteroagresividad hacia objetos y personas tanto adultas como iguales, conductas transgresoras de límites, elevada impulsividad, risas inmotivadas, mirada al vacío e imposibilidad de contención en domicilio), se ingresa en la sala de hospitalización del mismo servicio, para contención de las alteraciones conductuales, estudio de patología orgánica y reintroducción de medicación.

Durante el ingreso en la sala de hospitalización, se implementa un sistema de puntos (economía de fichas) y, psicofarmacológicamente, se retira el metilfenidato y la risperidona y se inicia aripiprazol 10 mg/día, con buena respuesta y tolerabilidad, desapareciendo las conductas heteroagresivas y antinormativas. El estudio por parte de neuropediatría halló en el análisis genético con *microarray* una delección en el cromosoma 18, concretamente 18p11.32-18p11.31. Es diagnosticado de Trastorno del desarrollo neurológico especificado (por una delección) (315.8) y Trastorno de conducta (312.81), según el manual DSM-5.

Considerando el abandono previo de la medicación, la dificultad de la madre para poner

límites en domicilio y la resistencia del paciente a la toma de fármacos, se valora el alto riesgo de abandono de la medicación por vía oral. Por ello, y ante la gravedad de la clínica conductual y la buena respuesta a tratamiento con aripiprazol oral, se decide pasar a tratamiento inyectable de larga duración con aripiprazol. En aquel momento el paciente pesaba 70 Kg, con un IMC de 31 Kg/m². Se administra una primera dosis de 200 mg junto con suplementación oral durante 2 semanas, persistiendo la respuesta clínica, pero apareciendo somnolencia diurna que la madre y el paciente explican limita la funcionalidad del paciente. No se describen otros efectos secundarios motores (acatisia, inquietud) o anticolinérgicos (mareo, visión borrosa, estreñimiento, náuseas, sialorrea), por lo que se mantiene el tratamiento de aripiprazol inyectable de larga duración 200 mg/28 días.

Tras el alta de la sala de hospitalización, se vincula de nuevo al Hospital Día del mismo servicio. Se realiza un estudio cognitivo con el test WISC-IV, con resultados que muestran un rendimiento medio-bajo, aunque no se pueden completar las tareas dado que rechaza continuar cuando se incrementa la dificultad. La evolución en el Hospital de Día es positiva, manteniendo el sistema de puntos y el tratamiento intramuscular, presentando mayor autocontrol, más reconducible y menos desafiante, detectándose una necesidad de estructura y sensibilidad a los cambios. Ante la limitación de la funcionalidad del paciente debido a la somnolencia descrita, en la segunda administración se decide el descenso de la dosis de aripiprazol inyectable de larga duración a 150 mg/28 días, que se mantiene durante su ingreso en Hospital de Día. Dada la estabilización y clínica, con ausencia de efectos secundarios del tratamiento, se procede al alta del recurso para continuación en su CSMIJ de zona a los 4 meses de seguimiento en Hospital de día.

En el CSMIJ de referencia mantiene buena evolución durante las primeras semanas de la vinculación, pero se describe persistencia de clínica de somnolencia atribuida al aripiprazol inyectable, por lo que, a petición de la madre, se decide su retirada para volver a iniciar el tratamiento con aripiprazol vía oral hasta 15 mg/día después de 9 meses de inyectable.

Situación clínica actual

En el contexto de volver a la toma de la medicación oral, ésta vuelve a ser irregular y reaparecen progresivamente las conductas heteroagresivas y antinormativas, que interfieren con la toma de la medicación y la vinculación regular con psiquiatría, hasta el abandono total del tratamiento y seguimiento a los dos meses de iniciar la toma oral. Desde entonces, el paciente presentaba episodios de agitación conductual con heteroagresividad progresivamente más frecuentes y de mayor gravedad hasta requerir un segundo ingreso en la sala de hospitalización del mismo hospital. Allí, de acuerdo con la madre, se decide reintroducir el aripiprazol por vía oral 10 mg/día, con un IMC de 31,75 kg/m² hasta la desaparición de la clínica descrita y sin presentar efectos secundarios. En esta ocasión, a pesar del consejo médico de reiniciar tratamiento inyectable de larga duración, la madre del paciente rechaza reanudar el tratamiento con aripiprazol inyectable de liberación retardada debido a la clínica de somnolencia que se describió en la anterior ocasión.

DISCUSIÓN

Se ha presentado el uso de aripiprazol inyectable de larga duración en un paciente prepúber diagnosticado de Trastorno del desarrollo neurológico especificado (por una delección) (315.8) y Trastorno de conducta (312.81).

El diagnóstico de este paciente presenta la peculiaridad de la descripción de una microdelección en el microarray. A pesar de considerarse tributario a estudio genético, solamente la delección 18p11.32-18p11.31 es descrita en los resultados. Esta delección es una alteración raramente descrita en la literatura (7). Engloba la región terminal del brazo corto del cromosoma 18, abarcando 19 genes, donde destaca el gen TGIF1 (TG Interacting Factor 1) que se expresa en el sistema nervioso central. Los pocos casos encontrados en la literatura que describen la presencia de esta delección incluyen casos de clínica heterogénea, desde algunos marcados por la holoprosencefalia y la epilepsia a su descripción en

26

sujetos sanos (7). Con los escasos datos de los que disponemos, solo se ha podido describir que se trata de una mutación con penetrancia y expresividad variables, por lo que difícilmente se podría justificar la clínica del paciente como directa de esta mutación.

Por otro lado, aunque el uso de antipsicóticos orales está ampliamente instaurado en la población infanto-juvenil, la experiencia en el uso de LAI en esta población se basa principalmente en comunicaciones de casos. En las publicaciones disponibles, se observa que los LAI se ha utilizado en una variedad de trastornos, incluyendo los trastornos del espectro de la esquizofrenia, así como en el trastorno bipolar, con sin síntomas psicóticos, el autismo, la anorexia nerviosa y las alteraciones conductuales (3).

La falta de cumplimiento en la toma de medicamentos suele ser un desafío y un factor común que contribuye a recaídas y recurrencias en los diferentes trastornos psiquiátricos. Artículos previos encontraron que los niños tienen un riesgo aún mayor de falta de cumplimiento que los adultos, siendo los adolescentes un grupo particularmente vulnerable (8).

También es importante considerar en esta población el papel y las actitudes de los familiares y cuidadores con respecto a esta formulación de medicación. Aunque la información es limitada, consideran como aspecto positivo la facilidad de uso y cumplimiento, y como aspecto negativo, el dolor y el miedo a las agujas (2). En este caso, la madre y el paciente reportan somnolencia, que es un efecto secundario que no se ha encontrado descrito en el uso de aripiprazol inyectable, en el que es frecuente >5% el insomnio (9).

CONCLUSIONES

La información disponible sobre el uso de LAI en población infantojuvenil es limitada. Especialmente, es necesario que futuros estudios evalúen en profundidad la farmacocinética, farmacodinámica, además de la seguridad de esta medicación y si es más efectivo dicho tratamiento de larga duración respecto al tratamiento oral en este grupo de población en desarrollo y por tanto en situación de vulnerabilidad. En especial los pacientes con diagnóstico de trastorno del neurodesarrollo, ya

sea de origen genético o adquirido, en que el uso de medicación antipsicótica por vía oral es extendido por las alteraciones conductuales que habitualmente asocian, y que pueden cursar con dificultades en la adherencia terapéutica que las formulaciones de larga duración pretenden paliar. Esto implica un enfoque que no se base únicamente en la extrapolación de datos de adultos a niños.

CONTRIBUCIONES

Todos los autores han contribuido por igual en la redacción de este manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES Y CUMPLIMIENTOS ÉTICOS

El estudio presentado cumple con la normativa ética del centro, incluyendo la firma del consentimiento informado por parte de la progenitora.

FINANCIACIÓN

Inmaculada Baeza ha recibido ayuda para financiar la asistencia a congresos en los últimos 3 años de Otsuka-Lundbeck.

REFERENCIAS

1. Baeza I, Fortea A, Ilzarbe D, Sugranyes G. What Role for Long-Acting Injectable Antipsychotics in Managing Schizophrenia Spectrum Disorders in Children and Adolescents? A Systematic Review. *Paediatr Drugs*. 2023 Mar;25(2): 135-49. <https://doi.org/10.1007/s40272-023-00558-x>.
2. García S, Martínez-Cengotitabengoa M, López-Zurbano S, Zorrilla I, López P, Vieta E, González-Pinto A. Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients: A Systematic Review. *J Clin Psychopharmacol*. 2016 Aug;36(4):355-71. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000523>
3. Arango C, Baeza I, Bernardo M, Cañas F, de Dios C, Díaz-Marsá M, García-Portilla MP, Gutiérrez-Rojas L, Olivares JM, Rico-Villademoros F, Rodríguez-Jiménez R, Sánchez-

- Morla EM, Segarra R, Crespo-Facorro B. Long-acting injectable antipsychotics for the treatment of schizophrenia in Spain. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2019 Apr-Jun;12(2):92-105. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.03.006>. Epub 2018 Jun 25. PMID: 29954707.
- Modesitt T, Kubascik E, Ott C. Extent of use of long-acting injectable antipsychotics in children and adolescents within Indiana Medicaid. *Ment Health Clin*. 2018 Aug 30;8(5):202-7. <https://doi.org/10.9740/mhc.2018.09.202>. PMID: 30206502; PMCID: PMC6125120.
 - Cortes Morales, Benjamín. Síndrome metabólico y antipsicóticos de segunda generación. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq*. 2011;31(2): 303-20. <https://doi.org/10.4321/S0211-5735201100020009>.
 - Moon, E., Kim, E. and Williams, A. (2023) 'Initiation of aripiprazole lauroxil long-acting injectable in adolescents during hospitalization: A case series', *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* [Preprint]. <https://doi.org/10.1089/cap.2023.0049>.
 - Alberto Verrotti, Chiara Palka, Giovanni Prezioso, Melissa Alfonsi, Giuseppe Calabrese, Giandomenico Palka, Francesco Chiarelli; Deletion 18p11.32p11.31 in a Child with Global Developmental Delay and Atypical, Drug-Resistant Absence Seizures. *Cytogenet Genome Res* 1 September 2015;146(2): 115-9. <https://doi.org/10.1159/000438502>
 - Lytle S, McVoy M, Sajatovic M. Long-Acting Injectable Antipsychotics in Children and Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017 Feb;27(1): 2-9. <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0055>
 - Potkin SG, Preda A. Aripiprazole once-monthly long-acting injectable for the treatment of schizophrenia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2016;17(3): 395-407. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1114100>.