

FARMACOCINETICA DEL TRIAZOLAM ORAL EN NIÑOS

Es sorprendente encontrar un trabajo sobre triazolam, y más, en niños. En efecto, después de la controversia generada en torno al triazolam y sus posibles efectos secundarios, que obligó al laboratorio a reducir las dosificaciones de sus presentaciones frente a su posible retirada, encontramos este trabajo con el propósito de determinar la farmacocinética del triazolam en niños⁽¹⁾.

Las benzodiazepinas de acción corta son usadas a menudo en odontología, con un éxito moderado, como premedicación sedativa antes de atender ambulatoriamente a niños cuya conducta se considera incontrolable^(2,3). Este trabajo es parte de un proyecto más amplio con el objetivo de determinar la seguridad, eficacia y régimen de dosificación óptima del triazolam oral para la sedación pediátrica, por su efecto relativamente de corta duración y su precio económico.

Muestra: formada por nueve niños, 5 varones, de 6 a 9 años, (peso entre 20 y 35 kg).

Dosificación: 0,025 mg/kg, con una dosis media de 0,75 mg y un rango de 0,5 a 0,9 mg.

Las concentraciones de triazolam fueron medidas por cromatografía de gases y espectrofotometría de masas a los aproximadamente siguientes 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 y 240 minutos. Utilizándose un modelo unicompartmental con una absorción de primer orden y obteniéndose las curvas de concentración calculadas para cada sujeto.

Resultados: el pico de concentración plasmática fue de $8,5 \pm 3,0$ ng/ml, cuya comparación normalizada con las cifras de los adultos es aproximadamente la mitad que la observada en los adultos. El tiempo para el pico de concentración plasmática fue de 74 ± 25 minutos. La vida media de eliminación fue de 213 ± 144 minutos. La recuperación fundamental de los signos y síntomas de la clínica de la sedación requirió entre 180 y 240 minutos, largo tiempo que ha de ser considerado, desde el punto de vista de seguridad, obligando a un adecuado control postratamiento dental.

Por otra parte, los autores reseñan sus comunicaciones clínicas previas^(4,5), señalando el hallazgo de una alta

proporción de niños con efectos secundarios visuales y amnésicos dosis dependientes. En contraste con los adultos, los niños experimentaban visión doble y una alteración de la percepción profunda estereoscópica. De forma parecida, el triazolam produce efectos amnésicos dosis dependientes con un 50% de los niños experimentando amnesia a una dosis de 0,030 mg/kg.

Concluyendo con la necesidad de más estudios que permitan determinar la dosis óptima, momento de administración, forma farmacéutica y medicaciones asociadas para el triazolam que se presenta como una sustancia prometedora para su uso como ansiolítico y sedativo para facilitar el tratamiento dental ambulatorio de niños.

LA IMPRESIÓN CLÍNICA PUEDE SER UNA FUENTE FIABLE DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA

Sprafkin y Gadow⁽⁶⁾ se plantearon el objetivo de comparar los hallazgos de un estudio controlado y el tratamiento clínico para determinar si el enfoque clínico aportaba una información que fuera consistente con un procedimiento más riguroso científicamente.

De esta forma, compararon los resultados de dos diferentes modos de valoración de la respuesta a la farmacoterapia utilizada en el mismo servicio ambulatorio de paidopsiquiatría con niños afectados de trastorno por déficit de atención con hiperactividad tratados con metilfenidato. Un grupo ($n = 33$) fue objeto de un protocolo de investigación placebo-control a doble ciego, con secuencias de dosis al azar, controles de cumplimiento, numerosas medidas dependientes, consentimiento informado por escrito y una considerable cantidad de la plantilla involucrada. El otro grupo ($n = 43$) recibió la farmacoterapia en un servicio ambulatorio de paidopsiquiatría basado en la comunidad, siendo seguidos en la forma clínica rutinaria, siendo "el no tratamiento" la única situación de control, dosificación fija estándar, responsabilidad parental en la recogida de datos, uso de circulares, y mínima plantilla involucrada. Cada paciente de am-

Los grupos recibieron dosis fraccionadas de 0,3 y 0,5/0,6 mg/kg diariamente durante un mínimo de una semana cada dosis.

Los resultados obtenidos, de la valoración de los efectos según la dosis de metilfenidato en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad, en el protocolo de investigación controlado rigurosamente fueron muy similares a la prueba realizada siguiendo el tratamiento con la rutina clínica (p.e. con unos hallazgos virtualmente idénticos para 8 de las 9 comparaciones de las escalas de evaluación).

Conclusión que, lejos de respaldar los estudios de pacotilla o valorar los estudios no controlados, permite considerar la utilización de procedimientos alternativos de valoración de fármacos. Señalando los autores tres situaciones en las que podría considerarse su utilización:

1. Para acelerar la recogida de datos para usar en la determinación del diseño de estudios controlados de fármacos recientemente aprobados.
2. Para establecer procedimientos estandarizados para los informes de casos clínicos.
3. Para obtener información de la respuesta farmacológica en el marco clínico ("mundo real").

Todo lo que, con la necesaria imparcialidad y objetividad de la valoración científica de los efectos farmacológicos en condiciones de placebo-control y doble ciego, nos trae a la mente el antaño recordado ojo clínico que, quizás así, podría ser rescatado para la medicina actual.

LA VENLAFAXINA PUEDE SER UNA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA EN LA TDAH

El tratamiento de elección del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es el metilfenidato. Ahora bien, alrededor del 25% de los pacientes no responde o presenta una intolerancia por los efectos secundarios que padecen. De aquí la utilización y búsqueda de otras alternativas terapéuticas como los antidepresivos tricíclicos. Los tricíclicos constituyen un tratamiento efectivo del TDAH. Ahora bien, la presentación de casos de muerte súbita en niños en tratamiento con desipramina, ha cuestionado su utilización, retomándose la utilización de la imipramina,

tricíclico que tiene el inconveniente de producir a menudo: sedación, boca seca, aumento de peso e hipotensión ortostática por su actuación sobre numerosos sistemas neurotransmisores, situación que mantiene la búsqueda de tratamientos alternativos.

La venlafaxina es un eficaz nuevo antidepresivo que se cree actúa inhibiendo la recaptación presináptica de la serotonina y de la noradrenalina. Más estudiada en el caso de los adultos, ya se han publicado casos y estudios en niños y adolescentes. En 1995⁽⁷⁾ ya fue publicado el caso de un niño de 11 años con TDAH con una positiva respuesta a la venlafaxina a dosis de 225 mg/d. En el mismo año, también fue presentada una comunicación⁽⁸⁾ en que encontraron que a igual dosis, 2 mg/kg/d, los niveles plasmáticos de venlafaxina en niños y adolescentes eran menores que en los adultos. Siendo bien tolerada en niños y adolescentes deprimidos⁽⁹⁾.

De aquí la consideración de la venlafaxina como posible tratamiento del TDAH, objetivo del trabajo que reseñamos⁽¹⁰⁾.

Dieciséis niños y adolescentes (edad media de 11,6 años) afectados de TDAH fueron incluidos en un estudio abierto de 5 semanas para valorar la dosis apropiada y los efectos secundarios presentados al tratarlos con venlafaxina. Dos casos no cumplieron el seguimiento.

La dosis media de venlafaxina fue de 60 mg (1,4 mg/kg/d), administrada en dos o tres tomas.

Siete pacientes (44% de la muestra inicial o 50% de la muestra que completó el estudio) mostraron una reducción de por lo menos una desviación estándar en los valores de las subescalas de la Escala de valoración parental de Conners (Conners Parent Rating Scale: CPRS) y presentaban informes de los padres de mejoría conductual.

Ninguno presentó efectos en la presión arterial ni en la frecuencia cardíaca. Tres casos presentaron un empeoramiento de su hiperactividad, obligando a la suspensión del tratamiento y otro presentó unas náuseas que obligaron a interrumpirlo (25%).

Pudiéndose concluir, a pesar de la reducida muestra y la falta de grupos control, que la venlafaxina, incluso a dosis bajas, puede ser un tratamiento eficaz en algunos niños con TDAH.

X. Gastaminza

BIBLIOGRAFÍA

1. Karl HW, Milgrom P, Domoto P, Kharasch ED, Coldwell SE, Weinstein P, Leroux B, Awamura K, Mautz D. Pharmacokinetics of Oral Triazolam in Children. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:169-72.
2. Meyer ML, Mourino AP, Farrington FH. Comparison of triazolam to a chloral hydrate/hydroxyzine combination in the sedation of pediatric dental patients. *Pediatr Dent* 1990; 12:283-7.
3. Quarnstrom FC, Milgrom P, Moore PA. Experience with triazolam in preschool children. *Anesth Pain Control Dent* 1992;1:157-9.
4. Depner K, Coldwell S, Awamura K, Preston K, Milgrom P. Visual effects of triazolam in children (abstract 2081). Paper presented at the International Association for Dental Research. San Francisco; 1996.
5. Awamura K, Coldwell S, Depner K, Milgrom P, Domoto P. Memory effects of triazolam in children (abstract 1998). Paper presented at the International Association for Dental Research. San Francisco; 1996.
6. Sprafkin J, Gadow KD. Double-blind versus open evaluations of drug response in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996; 4:215-28.
7. Pleak RR, Gormly J. Effects of venlafaxine treatment for ADHD in a child (letter). *Am J Psychiatry* 1995;152:1099.
8. Derivan A, Aguiar L, Upton GV, Martin P, D'Amico D, Troy S, Ferguson J, Preskom SA. Study of venlafaxine in children and adolescent with conduct disorder (abstract). New Orleans (LA): Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 1995. p. 128.
9. Mandoki M. Effects of venlafaxine in major depression in children and adolescent (letter). New Orleans (LA): Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 1995. p. 127.
10. Olvera RL, Pliska SR, Luh J, Tatum R. An open Trial of Venlafaxine in the treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in children and adolescent. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996;4:241-50.