

¿Es eficaz el uso de Aripiprazol para el manejo de la irritabilidad y los síntomas conductuales en adolescentes con Síndrome de Prader Willi?: a propósito de un caso

Eficacia del Aripiprazol en un caso con SPW

Is the use of Aripiprazole effective for the management of irritability and behavioral symptoms in adolescents with Prader Willi Syndrome?: a case report

Efficacy of Aripiprazole in a case with PWS

Jorgelina Stegmann*
María Agustina D'Acunti**
Anabela Galiana***
Yohanna González Ruiz****

RESUMEN

El Síndrome Prader Willi (SPW) es una Enfermedad Poco Frecuente (EPF), del neurodesarrollo, que se caracteriza por alteraciones en el centro de la saciedad generando obesidad mórbida si no se controla, tiene un fenotipo físico y psicológico característico, presentando un alto índice de comorbilidad psiquiátrica. El Aripiprazol es un antipsicótico atípico de tercera

generación que cuenta con propiedades farmacológicas únicas que lo diferencian de otros medicamentos de esta familia. Resulta alarmante el uso frecuente de Aripiprazol en personas con SPW cuando existe escasa evidencia clínica que demuestre la eficacia del fármaco en esta población. El objetivo de este trabajo fue estudiar la eficacia del Aripiprazol en un caso de un adolescente con SPW. Método: La metodología consistió en un estudio de caso único, longitudinal,

* Médica. Magister en Psicoimmunoneuroendocrinología. Especialista en Medicina Interna. Especialista en Gestión y Dirección de Instituciones de Salud. Fundación SPINE. Correo electrónico: jstegmann@spine.org.ar Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

** Lic. en Psicología. Diplomatura en Neurorehabilitación. Fundación SPINE ; Universidad del Salvador ; Universidad de Ciencias Empresariales y Sociales. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

*** Médica. Especialista en Psiquiatría Infanto-Juvenil. Fundación SPINE. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

**** Lic. en Psicología, Especialización en Psicodiagnóstico. Diplomada en Técnicas Cognitivas- Conductuales. Fundación SPINE. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

porque se realizó un seguimiento durante dos años. Participante: Un varón de 18 años con diagnóstico de SPW. Resultados: El presente trabajo demostró en un adolescente con SPW que el Aripiprazol no evidencia respuesta clínica de mejora conductual sostenida en el tiempo. La originalidad de este trabajo radica en reportar el primer caso de probable efecto de activación farmacológica en un varón con SPW, medicado con Aripiprazol.

Palabras clave: SPW; Aripiprazol; trastornos psiquiátricos; antipsicóticos.

ABSTRACT

Prader Willi Syndrome (PWS) is a rare neurodevelopment disease, characterized by alterations in the center of satiety generating morbid obesity if unchecked, and has a characteristic physical and psychological phenotype, presenting a high index of psychiatric comorbidity. Aripiprazole is an atypical third generation antipsychotic that has unique pharmacological properties that differentiate it from other medications in this family. It is alarming the frequent use of Aripiprazole in people with PWS when there is little clinical evidence demonstrating the efficacy of the drug in this population. The aim of this work was to study the efficacy of Aripiprazole in a case of a teenager with PWS. Method: The methodology consisted in a single longitudinal case study, because it was followed up for two years. Participant: An 18-year-old male diagnosed with PWS. Results: The present work showed in an adolescent with PWS that Aripiprazole does not show clinical response of sustained behavioral improvement over time. The originality of this work lies in reporting

the first case of probable pharmacological activation effect in a male with PWS, medicated with Aripiprazole.

Key Words: PWS; Aripiprazole; psychiatric disorders; antipsychotics.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Prader Willi (SPW) es una Enfermedad Poco Frecuente (1-10.000), conocida por su complejidad genética y fenotípica. Su etiología se debe, en la mayoría de los casos (70%) a la pérdida de expresión de la copia paterna del cromosoma 15, delección 15q11-q13; en un 25-30% de los casos a una disomía uniparental materna del cromosoma 15; y en un menor porcentaje (3-5% de los casos) a una alteración en la zona de imprinting (Dykens, Leckman, & Cassidy, 1996; Driscoll, Miller, Schwartz, & Cassidy, 2017; Pérez, Muñoz-Ruata & García, 2010; Yturriaga, 2010).

El fenotipo clínico se caracteriza por hipotonía neonatal severa y dificultades de alimentación en la infancia temprana, seguido por una etapa de alimentación excesiva (hiperfagia) y el desarrollo gradual de la obesidad mórbida, a menos que la alimentación esté controlada externamente. Los rasgos faciales característicos son ojos almendrados, presencia de estrabismo, labio inferior delgado, comisuras de la boca hacia abajo y frente estrecha. El hipogonadismo está presente tanto en hombres como en mujeres y se manifiesta como hipoplasia genital, desarrollo puberal incompleto y, en la mayoría de los casos, infertilidad. Se puede observar también hipopigmentación, manos y pies pequeños, presencia de escoliosis, y baja talla si no se trata con hormona del

crecimiento (Arberas, Guillamondegui, Fernández & Tello, 2005; Dykens, 2004; Dykens, Leckman & Cassidy, 1996; Dykens, & Rosner, 1999; Rosner, Hodapp, Fidler, Sagun & Dykens, 2004; Travieso Tellez, Menéndez García & Licourt Otero, 2014).

Mientras que el fenotipo conductual se caracteriza por berrinches, terquedad, oposicionismo, comportamiento manipulador, características obsesivo-compulsivas, labilidad emocional, agresión, baja tolerancia a la frustración, impaciencia, impulsividad, retraimiento, dificultades en las competencias sociales y relaciones interpersonales. En cuanto al cumplimiento de las pautas madurativas se observa un retraso en el desarrollo motor, del lenguaje y algún grado de deterioro cognitivo (Arberas, et al., 2005; Dykens, 2004; Dykens, et al., 1996; Dykens, & Rosner, 1999; Rosner, et al., 2004; Travieso Tellez, et al., 2014).

Se ha demostrado que es frecuente la presencia de trastornos psiquiátricos en personas adultas con SPW, especialmente psicosis (Sinnema, Boer, Collin, Maaskant, van Roozendaal, Schrandt-Stumpel & Curfs, 2011). Los fármacos antipsicóticos atípicos han revolucionado el tratamiento de la esquizofrenia y los trastornos relacionados; el Aripiprazol se encuentra dentro de este grupo. El Aripiprazol es un antipsicótico atípico de tercera generación que cuenta con propiedades farmacológicas únicas que lo diferencian de otros medicamentos de esta familia. Funciona como agonista parcial de los receptores de dopamina D2 y D3, y de serotonina 5-HT1A y antagonista sobre los receptores de serotonina 5-HT2A. Posee una afinidad alta por estos cuatro receptores, y una afinidad moderada por los receptores

serotoninérgicos 5-HT2C y 5-HT7, por el dopaminérgico D4 el al adrenérgico y el histamínico H1, así como por el sitio de recaptación de serotonina, sin tener afinidad significativa por los receptores muscarínicos (Shapiro, Renock, Arrington, Chiodo, Liu, Sibley, ... & Mailman, 2003; Benabarre, Campos, Russo, Cerveri, Prestia, González, ... & Gutiérrez-Rojas, 2018).

Si bien se plantea que el Aripiprazol podría ser un tratamiento prometedor en personas con SPW y psicosis (Briegel, 2018), la FDA advierte que aquellos pacientes con un riesgo mayor de presentar problemas de control de los impulsos pueden tener manifestación de deseos y comportamientos incontrolables y excesivos mientras estén tomando Aripiprazol. Como evidencia científica de su uso se han encontrado sólo dos reportes de caso en la bibliografía internacional. El primer reporte de caso fue en 2016, donde se demostró un uso efectivo de Aripiprazol 5mg/día para el manejo de síntomas obsesivo-compulsivo y comportamiento agresivo en una niña de 11 años con SPW (Akça & Yilmaz, 2016). El segundo caso, fue reportado en 2018, y también se trata de una niña de 16 años de edad con SPW, donde se demostró que el Aripiprazol en una dosis 5-7mg/día es eficaz para reducir los síntomas psicóticos (Briegel, 2018). Sin embargo, estos mismos estudios plantean la necesidad de nuevos trabajos con muestras más representativas para evaluar la eficacia, los beneficios y los efectos secundarios del Aripiprazol en SPW.

El presente artículo tiene como propósito hacer un reporte de un caso con SPW en un adolescente de población Argentina, con la finalidad de analizar la eficacia del uso del Aripiprazol por primera

vez en un caso masculino que asiste a Fundación SPINE (Socio Psico Neuro Inmuno Endocrinológico), con la finalidad de realizar un tratamiento transdisciplinario, donde se pudo evaluar e identificar la efectividad del Aripiprazol. A través del trabajo en equipo se intercambió y analizó la información sobre el estado del paciente, en cada una de las terapias a las que asistía y la visión integral del caso. Los datos personales de identificación se mantuvieron en forma confidencial según la Ley Nacional 25.326 de Protección de Datos (Habeas Data).

MATERIALES Y MÉTODOS: (PRESENTACIÓN DE CASO)

Se trata de un adolescente masculino, de 18 años de edad, con diagnóstico de Síndrome de Prader Willi y Obesidad Mórbida (peso 96,800kg, talla 1.45m, IMC 46,04). A principios del año 2016 fue derivado a la Fundación SPINE (Socio Psico Inmuno Neuro Endocrinología) donde comenzó un tratamiento transdisciplinario con una frecuencia semanal y bajo profesionales de las siguientes especialidades: clínica médica, psiquiatría, psicología, nutrición, psicopedagogía, fonoaudiología, terapia ocupacional, kinesiología y fisioterapia. La derivación a SPINE fue realizada por el Servicio de Salud Mental del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG), por graves problemas conductuales, episodios disruptivos, crisis y berrinches. El paciente llegó derivado del HNRG con una dosis de Aripiprazol de 2,5mg/día (Febrero-2016).

En los meses siguientes, el paciente comienza a manifestar reiterados episodios conductuales de impulsividad, episodios heteroagresivos, inflexibilidad,

oposicionismo y labilidad afectiva. El equipo de SPINE decide realizar sucesivos aumentos de dosis de medicación, de 2,5mg/día hasta 10mg/día (Octubre-2016). Con la última modificación de la dosis el paciente logra alcanzar estabilidad conductual durante fines de 2016 y principios de 2017. El ambiente familiar se muestra también organizado y estructurado, el paciente tiene una buena adherencia al tratamiento, y logra un significativo descenso de peso (desciende 10kg).

Sin embargo, a mediados de 2017 vuelve a mostrarse oposicionista, desafiante y muy caprichoso, llegando a tener grandes problemas conductuales. Si bien el equipo de SPINE decide volver a aumentar la dosis a 15mg/día (Julio-2017), no se observan mejorías significativas, por el contrario, comienzan a aparecer episodios conductuales severos: se escapa de la casa, acumula basura y ocurren reiterados episodios violentos heteroagresivos con su madre y vecinos. El ambiente familiar en ese período no propicia un contexto de contención y orden para el paciente. El equipo de SPINE decide volver a aumentar la dosis de Aripiprazol a 20mg/día y se le agrega Levomepromazina a 12,5mg/día (Septiembre-2017). No observándose mejorías significativas, la madre y principal cuidadora del paciente se manifestaba con mucho miedo de salir a la calle con su hijo a raíz de los graves episodios conductuales acontecidos anteriormente en la vía pública, por lo que la familia comienza a mostrar una menor adherencia al tratamiento en la Fundación.

Finalmente, el equipo de SPINE decide suspender la toma de Aripiprazol dado que no se evidencia respuesta clínica de mejoría conductual sostenida,

notándose un empeoramiento de la misma. Se presume un probable efecto adverso de activación conductual farmacológica con el Aripiprazol y se suspende la toma, se le indica comenzar con Risperidona a 1mg/día (Diciembre-2017). Seguidamente se observa mejoría en su comportamiento con disminución de conductas impulsivas. La madre reporta que su hijo logra estar menos irritable y que cesaron los episodios disruptivos, refiere que está más flexible, receptivo y puede aceptar límites.

RESULTADOS y DISCUSIÓN

Se constató mediante la observación clínica descriptiva de la conducta del paciente, en distintos ámbitos terapéuticos y domiciliarios, un empeoramiento y descompensación conductual progresiva sin evidencia de respuesta terapéutica farmacológica, ni con estrategias y/o intervenciones psicoeducativas y psicológicas para modificación de la conducta disruptiva manifiesta.

El caso referido en el presente estudio muestra evidencia contraria a los trabajos anteriormente publicados (Briegel, 2018; Akça&Yilmaz, 2016). Los dos estudios previos habían sugerido, en mujeres con SPW, la eficacia del Aripiprazol en una dosis 5-7 mg/día. Sin embargo, en el presente caso de un varón con SPW esta dosis baja no demostró ser eficaz en el largo plazo, siendo necesario realizar sucesivos aumentos de dosis. Con dosis superiores entre 10-20mg/día, se observa además un probable efecto de empeoramiento de las conductas por posible activación farmacológica.

Este trabajo plantea una controversia sobre el uso de Aripiprazol

para el manejo de la irritabilidad y los síntomas conductuales en pacientes con SPW. Así mismo se sugiere investigar si en esta población existiría una mayor susceptibilidad biológica de efectos adversos conductuales con activación de síntomas de irritabilidad con el uso prolongado de esta molécula. Cabe mencionar que Solá-Aznar y Giménez-Pérez (2006) advierten posibles reacciones adversas a dosis habituales de fármacos psicotrópicos.

Se hace evidente la necesidad de continuar trabajando en esta línea con una mayor cantidad de casos, considerando los beneficios y los efectos secundarios que el Aripiprazol puede tener tanto en mujeres como en varones con SPW.

La Fundación SPINE cuenta con una amplia trayectoria brindando tratamiento transdisciplinario a personas con SPW en Argentina, desde el año 2004. Por esta razón se han llegado a registrar al menos a 11 casos, de varones y mujeres con SPW, tratados con Aripiprazol. Se está elaborando un reporte y análisis detallado de estos casos con el fin último de brindar mayor evidencia sobre la eficacia del Aripiprazol para pacientes con SPW.

El presente trabajo es de gran relevancia para el campo de la salud y la psicología porque muestra los beneficios de un abordaje transdisciplinario para pacientes con enfermedades poco frecuentes con trastornos psicopatológicos y/o psiquiátricos comórbidos. El abordaje transdisciplinario implica el gran desafío de lograr una visión holística del paciente y su entorno. El equipo de profesionales debe anteponer el bienestar del paciente por sobre los objetivos terapéuticos individuales de cada disciplina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arberas, C., Guillamondegui, M. J., Fernández, M. D. C., & Tello, A. M. (2005). Síndrome de Prader Willi. *Rev. Hosp. Niños B. Aires*, 47(215), 311-320.
- Akça, Ö. F., & Yilmaz, S. (2016). Aripiprazole in the treatment of obsessive compulsive disorder and aggressive behaviors in a child with Prader Willi syndrome: a case report. *Journal of clinical psychopharmacology*, 36(5), 526-528.
- Benabarre, A., Campos, J. A., Russo, F., Cerveri, G., Prestia, D., González, S., ...& Gutiérrez-Rojas, L. (2018). Tratamiento con aripiprazol en la práctica clínica: consenso de un panel de expertos. *Psiquiatría Biológica*.
- Briegel, W. (2018). Clinical usefulness of aripiprazole treatment in a girl with Prader-Willi syndrome and psychosis. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 16(4), 497.
- Driscoll, D. J., Miller, J. L., Schwartz, S., & Cassidy, S. B. (2017). Prader-Willi Syndrome. In *GeneReviews®*[Internet]. University of Washington, Seattle.
- Dykens, E. M. (2004). Maladaptive and compulsive behavior in Prader-Willi syndrome: new insights from older adults. *American Journal on Mental Retardation*, 109(2), 142-153.
- Dykens, E. M., Leckman, J. F., & Cassidy, S. B. (1996). Obsessions and compulsions in Prader-Willi syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37(8), 995-1002.
- Dykens, E. M., & Rosner, B. A. (1999). Refining behavioral phenotypes: Personality—motivation in Williams and Prader-Willi syndromes. *American Journal on Mental Retardation*, 104(2), 158-169.
- Pérez, L. M., Muñoz-Ruata, J., & García, E. G. (2010). El Síndrome de Prader-Willi: Características Cognitivas e Implicaciones Educativas. *Psicología educativa*, 16(1).
- Rosner, B. A., Hodapp, R. M., Fidler, D. J., Sagun, J. N., & Dykens, E. M. (2004). Social competence in persons with Prader-Willi, Williams and Down's Syndromes. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 17(3), 209-217.
- Solá-Aznar, J., & Giménez-Pérez, G. (2006). Abordaje integral del síndrome de Prader-Willi en la edad adulta. *Endocrinología y nutrición*, 53(3), 181-189.
- Travieso Tellez, A., Menéndez García, R., & Licourt Otero, D. (2014). Caracterización clínico genética del síndrome Prader-Willi. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 18(6), 974-982.
- Yturriaga, R. (2010). Síndrome de Prader-Willi. *RevEspEndocrinolPedi-atr*, 1(1), 71-73.

- Shapiro, D. A., Renock, S., Arrington, E., Chiodo, L. A., Liu, L. X., Sibley, D. R., ...& Mailman, R. (2003). Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology*, 28(8), 1400.
- Sinnema, M., Boer, H., Collin, P., Maaskant, M. A., van Roozendaal, K. E., Schrandt-Stumpel, C. T., & Curfs, L. M. (2011). Psychiatric illness in a cohort of adults with Prader-Willi syndrome. *Research in developmental disabilities*, 32(5), 1729-1735.