



REVISIÓN

Características diferenciales de eficacia y tolerabilidad de los antipsicóticos de segunda generación en el tratamiento de trastornos psicóticos en niños y adolescentes

David Fraguas^{a,c,*}, Jessica Merchán-Naranjo^{b,c} y Celso Arango^{b,c}

^aServicio de Salud Mental, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

^bUnidad de Adolescentes, Departamento de Psiquiatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, España

Recibido el 17 de marzo de 2010; aceptado el 27 de agosto de 2010

Disponible en Internet el 20 de noviembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Eficacia;
Tolerabilidad;
Antipsicótico;
Psicosis;
Población pediátrica

KEYWORDS

Efficacy;
Tolerability;
Antipsychotic;
Psychosis;
Pediatric population

Resumen

En los últimos años se ha producido un aumento exponencial en la prescripción de antipsicóticos de segunda generación (ASG) en niños y adolescentes para el tratamiento de trastornos psicóticos y otros trastornos mentales. Sin embargo, hay muy pocos estudios que comparen la tolerabilidad y la eficacia entre los distintos ASG en esta población. Este artículo revisa los datos actuales sobre las características diferenciales de eficacia y tolerabilidad de los ASG en población infanto-juvenil. Los datos muestran que los ASG no forman un grupo homogéneo, sino que cada fármaco de este grupo tiene un perfil característico, sobre todo con respecto a los efectos secundarios, especialmente las complicaciones metabólicas. En concreto, en las comparativas entre ASG, el tratamiento con olanzapina se relacionó con mayor aumento de peso y de colesterol, y el tratamiento con risperidona se asoció con mayor aumento de prolactina. Por ello, antes de prescribir un ASG resulta imprescindible tener en cuenta el perfil diferencial de estos fármacos.

© 2010 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Differential characteristics of the efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in the treatment of psychotic disorders in children and adolescents

Abstract

Over the last few years, there has been a marked increase in the prescription of second-generation antipsychotics (SGA) for the treatment of psychotic disorders and other psychiatric conditions in children and adolescents. However, few reports compare the tolerability and efficacy of the different SGAs in this population. We review the literature on the differential characteristics of efficacy and tolerability of SGA in the pediatric

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: david.fraguas@cibersam.es (D. Fraguas).

population. Our results show that SGAs are not a homogeneous group, but that each drug has a distinct profile, particularly with respect to side effects, especially metabolic complications. Comparisons between SGAs have shown that treatment with olanzapine was associated with greater weight gain and increased cholesterol levels, and that treatment with risperidone was associated with a greater increase in prolactin levels. Therefore, the specific profile of an SGA should be taken into consideration when prescribing these drugs. © 2010 SEP and SEPB. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La prescripción de fármacos antipsicóticos de segunda generación (ASG) para el tratamiento de trastornos psicóticos y de otros trastornos mentales en niños y adolescentes se ha convertido en una práctica habitual en la clínica psiquiátrica¹⁻³. Los estudios sobre la prevalencia del uso de estos fármacos en población infanto-juvenil muestran que, en los últimos años y en diferentes países de todo el mundo, se ha producido un aumento muy significativo de las prescripciones de ASG⁴, que se ha acompañado, en casi todo el mundo, de un descenso progresivo del uso de antipsicóticos clásicos o de primera generación (APG)⁵. En Estados Unidos, entre 1990 y 2000, las prescripciones de ASG aumentaron un 160%⁶, y en Reino Unido, entre los años 1994 y 2005, el uso de ASG aumentó en este grupo de edad casi 60 veces (0,01 usuarios por 1.000 pacientes-año en 1994, frente a 0,61 usuarios por 1.000 pacientes-año en 2005)⁵. Este aumento en el uso de ASG se ha debido a un aumento de las prescripciones, pero también a que estos fármacos se emplean ahora durante más tiempo. En Holanda, la duración de los tratamientos con ASG en niños y adolescentes se dobló (de 0,8 años en 1998-1999 a 1,6 años en 2001-2001)⁷ (fig. 1).

El espectacular incremento del uso de ASG en los últimos 15-20 años ha puesto al descubierto una importante realidad de fondo: hay muy pocos estudios que comparen la tolerabilidad y la eficacia entre los distintos ASG y entre los ASG y los APG en el tratamiento de niños y adolescentes con trastornos del espectro psicótico (esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico no especificado,

trastorno bipolar y episodio depresivo con síntomas psicóticos).

Los estudios de tolerabilidad de ASG en población infanto-juvenil han demostrado que, aunque los ASG tienen menos efectos secundarios neurológicos motores que los APG⁸, el consumo de ASG se asocia con un aumento del riesgo de aparición de complicaciones metabólicas, como obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia y, en general, de alteraciones del espectro de la morbilidad cardiovascular⁸⁻¹¹.

Por otro lado, las agencias internacionales reguladoras del uso de medicamentos (FDA en Estados Unidos y EMA en Europa) han seguido con cautela el importante incremento en las prescripciones de ASG en niños y adolescentes. De hecho, las aprobaciones de la FDA y la EMA para el empleo de ASG en población infanto-juvenil han ido, en líneas generales, por detrás del uso clínico y de los hallazgos de eficacia y tolerabilidad en los estudios clínicos de fase 4. Las recientes leyes de la FDA (Pediatric Research Equity Act, 2003) y la EMA (EU Paediatric Regulation, enero de 2007) que exigen la exclusividad y obligatoriedad de estudios específicos con población infanto-juvenil para la aprobación de fármacos en este grupo de edad han favorecido el desarrollo de estudios de eficacia y tolerabilidad de ASG en niños y adolescentes, pero también han ralentizado los procesos de aprobación de estos fármacos en población infanto-juvenil.

Este artículo ofrece una revisión general y sistemática del estado actual de la cuestión, prestando especial atención a los estudios clínicos que han comparado la eficacia y la tolerabilidad de distintos ASG entre sí y con respecto a APG en población infanto-juvenil con trastornos del espectro psicótico (tabla 1).

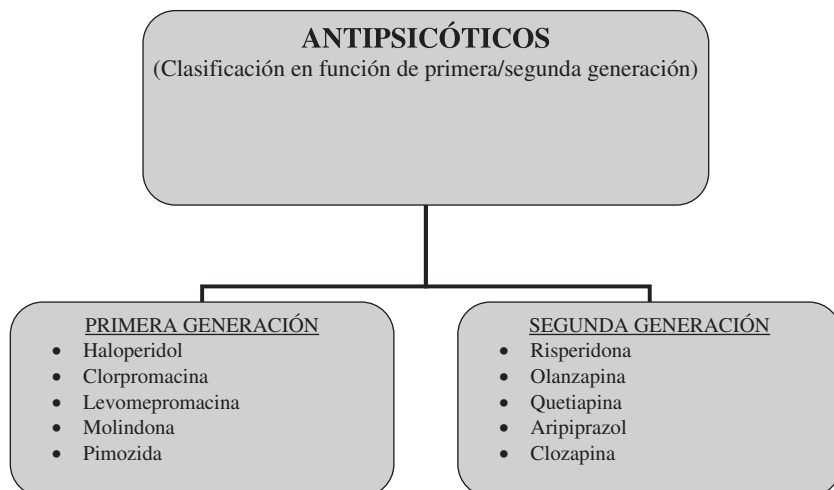


Figura 1 Clasificación de los antipsicóticos estudiados en esta revisión según sean de primera o de segunda generación.

Tabla 1 Antipsicóticos de segunda generación aprobados para el uso clínico en el tratamiento de trastornos psicóticos en niños y adolescentes

FDA	EMA
<p>Risperidona:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esquizofrenia, edad 13–17 años • Episodios mixtos o de manía aguda en trastorno bipolar I, edad 10–17 años <p>Aripiprazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esquizofrenia, edad 13–17 años. • Episodios de mixtos o de manía aguda en trastorno bipolar I, edad 10–17 años <p>Olanzapina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esquizofrenia, edad 13–17 años (fármaco de segunda línea; no como primera opción) • Episodios mixtos o de manía aguda en trastorno bipolar I, edad 13–17 años (fármaco de segunda línea; no como primera opción) <p>Quetiapina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esquizofrenia, edad 13–17 años. • Episodios mixtos o de manía aguda en trastorno bipolar I, edad 10–17 años, en monoterapia o en combinación con litio o valproico 	<p>Aripiprazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esquizofrenia, edad 15–17 años • Prevista próxima aprobación en trastorno bipolar, edad 13–17 años
<p>EMA: agencia europea del medicamento; FDA: agencia estadounidense del medicamento.</p>	

Métodos

Los autores han realizado una búsqueda bibliográfica de los estudios publicados en revistas internacionales desde 1990 hasta enero de 2010, disponibles en *Medline/PubMed/Google Scholar* que comparaban la eficacia y/o la tolerabilidad entre distintos ASG, o entre algún ASG y algún APG, en niños y adolescentes con un trastorno psicótico. Para esta búsqueda se emplearon los siguientes palabras clave: antipsicótico, olanzapina, risperidona, aripiprazol, clozapina, quetiapina, ziprasidona, psicosis, psicosis de inicio precoz, esquizofrenia, trastorno bipolar, adolescente, niño, infantil, juvenil, efectos adversos, aumentos de peso, colesterol, prolactina, síndrome metabólico, parkinsonismo, discinesia, acatisia, eficacia. Los términos se introdujeron en inglés de la siguiente manera: «antipsychotic» or «olanzapine» or «risperidone» or «aripiprazole» or «clozapine» or «quetiapine» or «ziprasidone»; «psychosis» or «early onset psychosis» or «schizophrenia» or «bipolar disorder»; «adolescent» or «child» or «children» or «youth»; «adverse events» or «weight gain» or «cholesterol» or «prolactine» or «metabolic syndrome» or «parkinsonism» or «dyskinesia» or «akathisia»; «efficacy». La búsqueda

informática se complementó con una búsqueda manual de artículos relacionados con este tema.

Una vez realizadas estas búsquedas se seleccionaron los artículos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: 1) estudios que comparan eficacia y/o tolerabilidad entre dos o más ASG; 2) estudios que comparan eficacia y/o tolerabilidad entre ASG y placebo; 3) estudios que comparan eficacia y/o tolerabilidad entre ASG y APG. Por otro lado, se excluyeron aquellos estudios que: a) no presentasen comparaciones entre fármacos o entre fármacos y placebo, y b) y cuya muestra mezclase datos de población infanto-juvenil con datos de población adulta, sin análisis diferencial.

Debido a la variabilidad de las medidas de tolerabilidad estudiadas en diferentes trabajos, este artículo se ha centrado en aquellas variables que han demostrado una mayor importancia en términos de morbilidad: índice de masa corporal (IMC, como evaluación del peso), prolactina, triglicéridos, colesterol, tensión arterial diastólica, perímetro abdominal, síndrome metabólico, parkinsonismo, discinesia y acatisia^{8,9,12–14}. Por otro lado, para contextualizar los datos comparativos de eficacia y tolerabilidad, se han incluido también datos comparativos de eficacia y tolerabilidad entre ASG y placebo en esta población.

Esta revisión se ha centrado en niños y adolescentes con diagnóstico de trastorno psicótico (esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico no especificado, trastorno bipolar y episodio depresivo con síntomas psicóticos). Se ha decidido emplear el constructo genérico de trastorno psicótico a tenor de los resultados de los estudios sobre estabilidad diagnóstica en los casos de primer episodio psicótico, que demuestran que, al menos hasta completar el primer año de evolución, la estabilidad diagnóstica es limitada¹⁵.

Resultados

Eficacia

La **tabla 2** presenta los resultados de los estudios en los que se compara la eficacia clínica entre distintos antipsicóticos (**tabla 2**).

De forma esquemática, los resultados de los estudios de eficacia han sido: 1) Las comparativas entre ASG y placebo (o entre ASG a dosis terapéutica y ASG a dosis infraterapéutica) han mostrado la superioridad de los ASG^{16–19}; 2) En el tratamiento de pacientes con esquizofrenia refractaria, la clozapina ha demostrado ser superior que los fármacos con los que se ha comparado^{20–22}, y 3) No se han encontrado otras diferencias significativas en eficacia entre distintos ASG, ni entre ASG y APG^{8,23–26}.

Tolerabilidad: efectos metabólicos

La **tabla 3** presenta los resultados de los estudios que comparan los efectos secundarios metabólicos (aumento de peso, de perímetro abdominal, de colesterol total, de triglicéridos, de tensión arterial diastólica y de prolactina) entre distintos antipsicóticos (**tabla 3**).

Los datos de aumento de peso señalan que, en términos generales, el tratamiento con ASG se asocia con un aumento significativo de peso. Sin embargo, la magnitud del aumento de

Tabla 2 Resultados de estudios que comparan eficacia

Artículos	Medida de eficacia	Resultados de eficacia
Arango, 2009²³ N=50, Edad: 16±1,3 años, Dur.: 6 meses. Diseño: ANC Diagnósticos: ESQ, OP	PANSS	OLZ=QTP
Bastiaens, 2009⁶⁰ N=46, Edad: 11,9±2,6, Dur.: 8 sems Diseño: estudio abierto no aleatorizado Diagnósticos: ESQ, BIP, OP	OAS	ARP=ZPD (1)
Castro-Fornieles, 2008²⁴ N=110, Edad: 9–17 años, Dur.: 6 meses Diseño: naturalístico Diagnósticos: ESQ, BIP, OP	PANSS	OLZ=QTP=RIS (1)
DelBello, 2002⁶¹ N=30, Edad: 12–18 años, Dur.: 6 sems Diseño: ADC (valproico + QTP versus valproico +PLAC) Diagnóstico: BIP	YMRS	QTP>PLAC
DelBello, 2009⁶² N=32, Edad: 12–18 años, Dur.: 8 sems Diseño: ADC Diagnóstico: BIP	CDRS-R	QTP=PLAC
Findling, 2008¹⁶ N=302, Edad: 13–17 años, Dur.: 6 sems Diseño: ADC Diagnósticos: ESQ	PANSS	ARP>PLAC
Findling, 2009⁶³ N=296, Edad: 10–17 años, Dur.: 4 sems Diseño: ADC Diagnósticos: BIP	YMRS	ARP>PLAC
Gothelf, 2003²⁵ N=43, Edad: 17±2 años, Dur.: 8 sems Diseño: naturalístico. Diagnósticos: ESQ	PANSS	HAL=RIS=OLZ (1)
Haas, 2009a¹⁷ N=257, Edad: 13–17 años, Dur.: 8 sems Diseño: ADC. Diagnósticos: ESQ	PANSS	RIS (1,5–6,0 mg/día) > RIS (0,15–0,6 mg/día)
Haas, 2009b⁶⁴ N=169, Edad: 10–17 años, Dur.: 3 sems Diseño: ADC. Diagnóstico: BIP	YMRS	RIS>PLAC
Hass, 2009c⁵² N=160, Edad: 13-17 años, Dur.: 6 sems Diseño: ADC. Diagnóstico: ESQ	PANSS	RIS(1–3 mg/d) > PLAC RIS(4–6 mg/d) > PLAC RIS(1–3 mg/d) = RIS(4–6 mg/d)
Jensen, 2008⁶⁵ N=21, Edad: 10–18 años, Dur.: 12 sems Diseño: ANC. Diagnósticos: ESQ, OP	PANSS	RIS=OLZ=QTP
Kryzhanovskaya, 2009¹⁸ N=107, Edad: 13–17 años, Dur.: 6 sems Diseño: ADC Diagnósticos: ESQ	PANSS	OLZ>PLAC
Kumra, 1996⁶⁶ N=21, Edad: 14,0±2,3, Dur.: 6 sems Diseño: ADC Diagnósticos: ESQ	SAPS/SANS	CLZ>HAL
Kumra, 2008²⁰ N=39, Edad: 10–18 años, Dur.: 12 sems Diseño: ADC Diagnósticos: ESQ	SANS	CLZ>OLZ

Tabla 2 (continuación)

Artículos	Medida de eficacia	Resultados de eficacia
Mozes, 2006 ⁶⁷ N=20 (completaron seguimiento), Edad: 11,1±1,6 años, Dur.: 12 sems Diseño: ANC. Diagnóstico: ESQ	PANSS	RIS=OLZ
Shaw, 2006 ²² N=25, Edad: 7–16 años, Dur.: 8 sems. Diseño: ADC Diagnósticos: ESQ	SAPS/SANS	CLZ > OLZ
Sikich, 2004 ²⁶ N=50, Edad: 8–19 años, Dur.: 8 sems Diseño: ADC Diagnósticos: ESQ, OP	BPRS-C	RIS=OLZ=HAL (1)
Sikich, 2008 ⁸ N=116, Edad: 8–19 años, Dur.: 8 sems Diseño: ADC Diagnósticos: ESQ, OP	PANSS	OLZ=RIS=MOL (1)
Swadi, 2010 ⁶⁸ N=26, Edad: <19 años, Dur.: 6 sems Diseño: ANC Diagnósticos: primer episodio psicótico o afectivo con síntomas psicóticos	PANSS	QTP=RIS
Tohen, 2007 ¹⁹ N=161, Edad: 13–17 años, Dur.: 3 sems Diseño: ADC Diagnósticos: BIP	YMRS	OLZ > PLAC
Tramontina, 2009 ⁶⁹ N=41, Edad: 8–17 años, Dur.: 6 sems Diseño: ADC Diagnósticos: BIP+TDAH	YMRS	ARP > PLAC

ADC: aleatorizado doble ciego; ANC: aleatorizado no ciego; ANS: Schedule for the Assessments of Negative Symptoms; ARP: aripiprazol; BIP: trastorno bipolar; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; BPRS-C: Brief Psychiatric Rating Scale for Children; CDRS-R: Children's Depression Rating Scale-Revised Version; CLZ: clozapina; CPRS: Children's Psychiatric Rating Scale; Dur.: duración del tratamiento de estudio; ESQ: esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo; HAL: haloperidol; MOL: molindona; N: número de sujetos incluido en el estudio; OAS: Overt Aggression Scale; OLZ: olanzapina; OP: Otros trastornos psicóticos, que incluye trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico no especificado, depresión con síntomas psicóticos; PANSS: Positive and Negative Síndrome Scale; PLAC: placebo; QTP: quetiapina; RIS: risperidona; SANS: Schedule for the Assessments of Negative Symptoms; SAPS: Schedule for the Assessments of Positive Symptoms; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; YMRS: Young Mania Rating Scale.

El signo «>» significa «existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) el parámetro medido con tratamiento A es mayor que con tratamiento B ($A > B$)». El signo «=» significa que no hubo diferencias en las medidas comparadas, o que si las hubo, estas no fueron estadísticamente significativas.

NOTAS:

1. Los fármacos del estudio demostraron eficacia clínica general.

peso difiere entre los distintos ASG. La olanzapina es el ASG que se relaciona con un mayor aumento de peso^{8,10,13,24,27,28}.

Los datos sobre aumento de colesterol y de prolactina ofrecen más controversias. En líneas generales, y tomando como referencia un reciente ensayo clínico (aleatorizado, doble ciego) realizado⁸, se puede señalar que el aumento de colesterol es mayor en los tratamientos con olanzapina, mientras que el aumento de prolactina es mayor en los sujetos tratados con risperidona.

Tolerabilidad: alteraciones del movimiento

La tabla 4 presenta los resultados de los estudios que comparan las alteraciones del movimiento (parkinsonismo,

discinesia o acatisia) secundarias al tratamiento con antipsicóticos (tabla 4).

Los estudios de alteraciones del movimiento relacionadas con el tratamiento con antipsicóticos en niños y adolescentes han mostrado que el consumo de ASG se asocia con menor incidencia de parkinsonismo o acatisia que el consumo de APG (utilizando el haloperidol y la molindona, como referentes de APG)^{8,26}.

Discusión

Los datos de esta revisión permiten extraer dos conclusiones generales: 1) Los estudios que han comparado la eficacia clínica de distintos ASG en el tratamiento de niños y

Tabla 3 Resultados de estudios que comparan tolerabilidad (complicaciones metabólicas)

Artículos	Aumento de peso – IMC	Aumento prolactina	Aumento de colesterol total	Aumento de triglicéridos	Aumento de TA	Aumento de perímetro abdominal
Arango, 2009 ²³ N=50, Edad: 16 ± 1,3 años, Dur.: 6 meses. Diseño: ANC Diagnósticos: ESQ, OP	OLZ > QTP (1)					
Bastiaens, 2009 ⁶⁰ N=46, Edad: 11,9 ± 2,6, Dur.: 8 sems. Diseño: Estudio abierto no aleatorizado Diagnósticos: ESQ, BIP, OP	ARP = ZPD					
Biederman, 2005 ⁷⁰ N=31, Edad: 4–6 años, Dur.: 8 sems. Diseño: Estudio abierto no aleatorizado Diagnósticos: BIP	OLZ = RIS	RIS > OLZ (2)	OLZ = RIS	OLZ = RIS	OLZ = RIS	
Castro-Fornieles, 2008 ²⁴ N=110, Edad: 9–17 años, Dur.: 6 meses. Diseño: naturalístico Diagnósticos: ESQ, BIP, OP	OLZ > RIS = QTP (1)					OLZ > QTP = RIS
Correll, 2009 ¹³ N=272, Edad: 4–19 años, Dur.: 12 sems. Diseño: naturalístico Diagnósticos: ESQ, BIP, OP, TC	OLZ > QTP = RIS = ARP (1)		OLZ = QTP = RIS = ARP (3)	OLZ = QTP = RIS = ARP (4)		OLZ = ARP ARP = QTP = RIS (5)
DelBello, 2002 ⁶¹ N=30, Edad: 12–18 años, Dur.: 6 sems. Diseño: ADC (valproico + QTP versus valproico + PLAC) Diagnóstico: BIP	QTP = PLAC	QTP = PLAC				
DelBello, 2009 ⁶² N=32, Edad: 12–18 años, Dur.: 8 sems. Diseño: ADC Diagnóstico: BI	QTP = PLAC	QTP = PLAC	QTP = PLAC	QTP = PLAC	QTP = PLAC	
Findling, 2008 ¹⁶ N=302, Edad: 13–17 años, Dur.: 6 sems. Diseño: ADC Diagnósticos: ESQ	ARP(10mg) = PLAC ARP(30mg) > PLAC	ARP < PLAC (9)	ARP = PLAC	ARP = PLAC	ARP = PLAC (TAD)	
Findling, 2009 ⁶³ N=296, Edad: 10–17 años, Dur.: 4 sems. Diseño: ADC Diagnósticos: BIP	ARP = PLAC					
Fleischhaker, 2006 ⁷¹ N=49, Edad: 9–21 años, Dur.: 3 sem. Diseño: naturalístico Diagnósticos: ESQ, OP, TC, otros diagnósticos (8)	OLZ > RIS = CLZ (1)					

Tabla 3 (continuación)

Artículos	Aumento de peso – IMC	Aumento prolactina	Aumento de colesterol total	Aumento de triglicéridos	Aumento de TA	Aumento de perímetro abdominal
Fleischhaker, 2007 ²⁷ N=45, Edad: 9–21 años, Dur.: 6 sem. Diseño: naturalístico Diagnósticos: ESQ, OP, TC, otros diagnósticos (8).	OLZ > RIS = CLZ (1)					
Fleischhaker, 2008 ²⁸ N=33, Edad: 9–21 años, Dur.: 45 sem. Diseño: naturalístico Diagnósticos: ESQ, OP, TC, otros diagnósticos (8)	OLZ > RIS = CLZ (1)					
Fraguas, 2008 ¹⁰ N=66, Edad: 15,2±2,9, Dur.: 6 meses. Diseño: naturalístico. Diagnósticos: ESQ, BIP, OP, TC, otros diagnósticos (8)	OLZ > RIS = QTP		OLZ = RIS = QTP (7)			
Haas, 2009a ¹⁷ N=257, Edad: 13–17 años, Dur.: 8 sems. Diseño: ADC Diagnóstico: ESQ	RIS (1,5–6,0 mg/d) > RIS (0,15–0,6 mg/d)	RIS (1,5–6,0 mg/d) > RIS (0,15–0,6 mg/d)	RIS (1,5–6,0 mg/d) = RIS (0,15–0,6 mg/d)	RIS (1,5–6,0 mg/d) = RIS (0,15–0,6 mg/d)	RIS (1,5–6,0 mg/d) = RIS (0,15–0,6 mg/d) (TAD)	
Haas, 2009b ⁶⁴ N=169, Edad: 10–17 años, Dur.: 3 sems. Diseño: ADC. Diagnóstico: BIP	RIS > PLAC	RIS > PLAC				
Hass, 2009c ⁵² N=160, Edad: 13–17 años, Dur.: 6 sems. Diseño: ADC. Diagnóstico: ESQ	RIS (1–3 mg/d) > PLAC RIS (4–6 mg/d) > PLAC RIS (4–6 mg/d) > RIS (1–3 mg/d)	RIS (1–3 mg/d) > PLAC RIS (4–6 mg/d) > PLAC RIS (4–6 mg/d) > RIS (1–3 mg/d)				
Hrdlicka, 2009 ⁷² N=79, Edad: 15,8±1,6 años, Dur.: 6 sems. Diseño: naturalístico. Diagnósticos: ESQ, OP	RIS = OLZ = CLZ					
Jensen, 2008 ⁶⁵ N=21, Edad: 10–18 años, Dur.: 12 sems. Diseño: ANC. Diagnósticos: ESQ, OP	OLZ = QTP = RIS					
Khan, 2009 ⁷³ N=49, Edad (media): 13 años, Dur. (media): 27 días Diseño: naturalístico. Diagnósticos: ESQ, BIP, OP	RIS = OLZ (1)				RIS = OLZ (TAD)	
Kryzhanovskaya, 2009 ¹⁸ N=107, Edad: 13–17 años, Dur.: 6 sems. Diseño: ADC	OLZ > PLAC	OLZ > PLAC	OLZ = PLAC	OLZ > PLAC		

Diagnósticos: ESQ					OLZ=PLAC (TAD)
Kumra, 1996 ⁶⁶ N=21, Edad: 14,0±2,3 años, Dur.: 6 sems. Diseño: ADC	CLZ=HAL				CLZ=HAL
Diagnósticos: ESQ					
Kumra, 2008 ²⁰ N=39, Edad: 10-18, Dur.: 12 sems. Diseño: ADC	CLZ=OLZ (1)		OLZ>CLZ		CLZ=OLZ
Diagnósticos: ESQ					
Migliardi, 2009 ⁷⁴ N=41, Edad: 12,8±2,3, Dur.: 12 m. Diseño: naturalístico			RIS>OLZ (2)		
Diagnósticos: BIP, OP, TC, otros diagnósticos (8)					
Mozes, 2006 ⁶⁷ N=25, Edad: 11,1±1,6 años, Dur.: 12 sems. Diseño: estudio abierto no aleatorizado	OLZ=RIS				OLZ=RIS
Diagnósticos: ESQ					
Ratzoni, 2002 ⁷⁵ N=50, Edad: 13-20 años, Dur.: 12 sems. Diseño: estudio abierto no aleatorizado	OLZ > HAL				
Diagnósticos: ESQ, TC	OLZ > RIS HAL=RIS				
Saito, 2004 ⁷⁶ N=40, Edad: 5-18, Dur.: 4-15 sems Diseño: naturalístico			RIS>OLZ=QTP		
Diagnósticos: BIP, OP, TC, otros diagnósticos (8)					
Shaw, 2006 ²² N=25, Edad: 7-16, Dur.: 8 sems. Diseño: ADC	CLZ=OLZ (1)		CLZ<OLZ		CLZ>OLZ (TAD)
Diagnósticos: ESQ					
Sikich, 2004 ²⁶ N=50, Edad: 8-19, Dur.: 8 sems Diseño: ADC	OLZ=RIS=HAL (1)		OLZ=RIS=HAL		OLZ=RIS=HAL
Diagnósticos: ESQ, OP					
Sikich, 2008 ⁸ N=116, Edad: 8-19, Dur.: 8 sems Diseño: ADC	OLZ>RIS>MOL		RIS>MOL=OLZ	OLZ>RIS=MOL	OLZ=RIS=MOL
Diagnósticos: ESQ, OP					
Stevens, 2005 ⁷⁷ N=70, Edad: 13,5±2,4, Dur.: 6 sems. Diseño: naturalístico. Diagnóstico: al menos un síntoma de los siguientes grupos: psicosis, agresividad, impulsividad y/o hipomanía			RIS>QTP (2)		

Tabla 3 (continuación)

Artículos	Aumento de peso – IMC	Aumento prolactina	Aumento de colesterol total	Aumento de triglicéridos	Aumento de TA	Aumento de perímetro abdominal
Swadi, 2010 ⁶⁸ N=26, Edad: <19 años, Dur.: 6 sems. Diseño: ANC Diagnósticos: primer episodio psicótico o afectivo con síntomas psicóticos	QTP=RIS	RIS>QTP	QTP=RIS			
Tohen, 2007 ¹⁹ N=161, Edad: 13–17 años, Dur.: 3 sems. Diseño: ADC Diagnósticos: BIP	OLZ>PLAC	OLZ>PLAC	OLZ>PLAC	OLZ>PLAC	OLZ>PLAC (TAS)	
Tramontina, 2009 ⁶⁹ N=41, Edad: 8–17 años, Dur.: 6 sems. Diseño: ADC Diagnósticos: BIP+TDAH	ARP=PLAC					
Wudarsky, 1999 ⁷⁸ N=35, Edad: 9–19 años, Dur.: 6 sems. Diseño: ANC Diagnósticos: ESQ, BIP, OP		HAL>OLZ=CLZ				

ADC: aleatorizado doble ciego; ANC: aleatorizado no ciego; ARP: aripiprazol; BIP: trastorno bipolar; CLZ: clozapina; Dur.: duración del tratamiento de estudio; ESQ: esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo; HAL: haloperidol; IMC: índice de masa corporal: peso(kg)/talla (m)²; MOL: molindona; N: número de sujetos incluido en el estudio; OLZ: olanzapina; OP: Otros trastornos psicóticos, que incluye trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico no especificado, depresión con síntomas psicóticos; PLAC: placebo; QTP: quetiapina; R: rango de edad; RIS: risperidona; TA: tensión arterial; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica; TC: trastorno de conducta, trastorno de conducta oposicionista desafiante o trastorno de conducta alimentaria.

El signo «>» o «<» significa «existen diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$)»: el parámetro medido con tratamiento A es mayor que con tratamiento B ($A>B$) o es menor ($A<B$). El signo «=» significa que no hubo diferencias en las medidas comparadas, o que si las hubo, estas no fueron estadísticamente significativas.

NOTAS:

1. Los datos mostraron un aumento significativo de peso en todos los grupos de fármacos de este estudio.
2. Los datos mostraron un aumento significativo de prolactina en todos los grupos de fármacos de este estudio.
3. En este estudio (Correll, 2009), las diferencias inter-grupos no fueron estadísticamente significativas. Las medidas intra-grupos (antes/después) mostraron que el tratamiento con OLZ y con QTP se asoció con aumento significativo de colesterol total. El tratamiento con ARP y RIS no se asoció con aumento significativo de colesterol.
4. En este estudio (Correll, 2009), las medidas intra-grupos (antes/después) mostraron que el tratamiento con OLZ, RIS y QTP se asoció con aumento significativo de triglicéridos. El tratamiento con ARP no se asoció con aumento de triglicéridos.
5. Los datos mostraron un aumento significativo de perímetro abdominal en todos los grupos de fármacos de este estudio.
6. El tratamiento con ARP no se asoció con un aumento significativo de peso. La diferencia con respecto al PLAC es debida a que en el grupo PLAC se produjo una pérdida de peso.
7. Las diferencias inter-grupos no fueron estadísticamente significativas. Las evaluaciones intra-grupos (antes/después) hallaron aumento significativo de colesterol en los sujetos que tomaron OLZ y QTP.
8. Otros diagnóstico incluye: trastorno obsesivo compulsivo, autismo, trastorno generalizado del desarrollo, trastorno por tics, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, retraso mental, trastorno de personalidad, trastorno de Gilles de la Tourette, trastorno de ansiedad, trastornos relacionados con el abuso de cannabis.
9. El tratamiento con ARP produjo una disminución leve de los niveles de prolactina; la disminución en el grupo en tratamiento con ARP fue mayor que en la rama PLAC.

Tabla 4 Resultados de estudios que comparan tolerabilidad (trastornos del movimiento)

Artículos	Aumento de Parkinsonismo	Aumento de discinesia	Aumento de acatisia
Arango, 2009²³ N=50, Edad: 16 ± 1,3 años, Dur.: 6 meses Diseño: ANC. Diagnósticos: ESQ, OP	OLZ > QTP (evaluado con SAS)	OLZ = QTP (evaluado con UKU)	OLZ = QTP (evaluado con BARS)
Castro-Fornieles, 2008²⁴ N=110, Edad: 9–17 años, Dur.: 6 meses Diseño: naturalístico Diagnósticos: ESQ, BIP, OP	RIS = OLZ = QTP (evaluado con UKU)	RIS > OLZ = QTP (evaluado con UKU)	RIS = OLZ = QTP (evaluado con UKU)
DelBello, 2002⁶¹ N=30, Edad: 12–18 años, Dur.: 6 sems Diseño: ADC (valproico + QTP versus valproico + PLAC). Diagnóstico: BIP	QTP = PLAC (evaluado con SAS)	QTP = PLAC (evaluado con AIMS)	QTP = PLAC (evaluado con BARS)
DelBello, 2009⁶² N=32, Edad: 12–18 años, Dur.: 8 sems Diseño: ADC. Diagnóstico: BIP	QTP = PLAC (evaluado con SAS)	QTP = PLAC (evaluado con AIMS)	
Findling, 2008¹⁶ N=302, Edad: 13–17 años, Dur.: 6 sems Diseño: ADC. Diagnósticos: ESQ	ARP > PLAC (evaluado con SAS)	ARP = PLAC (evaluado con AIMS)	ARP = PLAC (evaluado con BARS)
Gothelf, 2003²⁵ N=43, Edad: 17 ± 2 años, Dur.: 8 sems Diseño: naturalístico Diagnósticos: ESQ	HAL > RIS = OLZ (evaluado con UKU)		
Haas, 2009a¹⁷ N=257, Edad: 13–17 años, Dur.: 8 sems Diseño: ADC. Diagnósticos: ESQ	RIS (1,5–6,0 mg/d) > RIS (0,15–0,6 mg/d) (evaluado con SAS)	RIS (1,5–6,0 mg/d) > RIS (0,15–0,6 mg/d) (evaluado con AIMS)	RIS (1,5–6,0 mg/d) > RIS (0,15–0,6 mg/d) (evaluado con BARS)
Hass, 2009c⁵² N=160, Edad: 13–17 años, Dur.: 6 sems Diseño: ADC. Diagnóstico: ESQ	RIS (1–3 mg/d) = RIS (4–6 mg/d) = PLAC (evaluado con SAS)	RIS (1–3 mg/d) = RIS (4–6 mg/d) = PLAC (evaluado con AIMS)	RIS (1–3 mg/d) = RIS (4–6 mg/d) = PLAC (evaluado con BARS)
Jensen, 2008⁶⁵ N=21, Edad: 10–18 años, Dur.: 12 sems Diseño: ANC. Diagnósticos: ESQ, OP	OLZ = QTP = RIS (evaluado con SAS)	OLZ = QTP = RIS (evaluado con AIMS)	
Kryzhanovskaya, 2009¹⁸ N=107, Edad: 13–17 años, Dur.: 6 sems Diseño: ADC. Diagnósticos: ESQ	OLZ = PLAC (evaluado con SAS)	OLZ = PLAC (evaluado con AIMS)	OLZ = PLAC (evaluado con BARS)
Mozes, 2006⁶⁷ N=20 (completaron seguimiento), Edad: 11,1 ± 1,6 años, Dur.: 12 sems Diseño: ANC. Diagnóstico: ESQ	RIS = OLZ (evaluado con SAS)		RIS = OLZ (evaluado con BARS)
Shaw, 2006²² N=25, Edad: 7–16 años, Dur.: 8 sems Diseño: ADC. Diagnósticos: ESQ	CLZ = OLZ (evaluado con SAS)	CLZ = OLZ (evaluado con AIMS)	
Sikich, 2004²⁶ N=50, Edad: 8–19 años, Dur.: 8 sems Diseño: ADC. Diagnósticos: ESQ, OP	HAL > OLZ = RIS (evaluado con SAS)		HAL = OLZ = RIS (evaluado con AIMS)
Sikich, 2008⁸ N=116, Edad: 8–19 años, Dur.: 8 sems Diseño: ADC. Diagnósticos: ESQ, OP	OLZ = RIS = MOL (evaluado con SAS)	OLZ = RIS = MOL (evaluado con AIMS)	OLZ = RIS = MOL (1) (evaluado con BARS)
Swadi, 2010⁶⁸ N=26, Edad: < 19 años, Dur.: 6 sems Diseño: ANC. Diagnósticos: primer episodio psicótico o afectivo con síntomas psicóticos	QTP = RIS (evaluado con SAS)	QTP = RIS (evaluado con AIMS)	QTP = RIS (evaluado con BARS)

Tabla 4 (continuación)

Artículos	Aumento de Parkinsonismo	Aumento de discinesia	Aumento de acatisia
Tohen, 2007¹⁹ N=161, Edad: 13–17 años, Dur.: 3 sems Diseño: ADC. Diagnósticos: BIP	OLZ=PLAC (evaluado con SAS)	OLZ=PLAC (evaluado con AIMS)	OLZ=PLAC (evaluado con BARS)
Tramontina, 2009⁶⁹ N=41, Edad: 8–17 años, Dur.: 6 sems Diseño: ADC. Diagnósticos: BIP+TDAH	ARP=PLAC (evaluado con una checklist de efectos adversos elaborada por los autores)		ARP=PLAC (evaluado con una checklist de efectos adversos elaborada por los autores)
<p>ADC: aleatorizado doble ciego; AIMS: abnormal involuntary movement scale, escala de evaluación de movimiento involuntarios anormales⁷⁹; ANC: aleatorizado no ciego; ARP: aripiprazol; BARS: Barnes Akathisia rating Scale, escala de evaluación de acatisia de Barnes⁸⁰; BIP: trastorno bipolar; CLZ: clozapina; Dur.: duración del tratamiento de estudio; ESQ: esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo; HAL: haloperidol; MOL: molindona; N: número de sujetos incluido en el estudio; OLZ: olanzapina; OP: otros trastornos psicóticos, que incluye trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico no especificado, depresión con síntomas psicóticos; PLAC: placebo; QTP: quetiapina; R: rango de edad; RIS: risperidona; SAS: escala Simpson Angus⁸¹; UKU: Udvalg for Kliniske Undersøgelser, escala de efectos adversos de fármacos⁸².</p> <p>El signo «>» significa «existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$); el parámetro medido con tratamiento A es mayor que con tratamiento B ($A > B$)». El signo «=» significa que no hubo diferencias en las medidas comparadas, o que si las hubo, éstas no fueron estadísticamente significativas.</p> <p>NOTAS:</p> <p>1. El análisis de llas medidas intra-grupos (antes/después) mostró que el tratamiento con MOL se asoció con aumento estadísticamente significativo de acatisia; no así el tratamiento con OLZ o RIS.</p>			

adolescentes con trastornos psicóticos no han encontrado diferencias significativas en las medidas de eficacia, con la excepción de la superioridad de la clozapina en pacientes con esquizofrenia refractaria a tratamiento^{20–22}, y 2) La incidencia y la intensidad de los efectos adversos de los ASG dependen, en gran medida, del fármaco empleado, sin que se pueda establecer un patrón global de tolerabilidad de los ASG en niños y adolescentes. Es decir, los ASG no conforman un grupo homogéneo de fármacos, sino que bajo la denominación de ASG se encuentran medicamentos de diferentes perfiles. Estos resultados ponen sobre la mesa la importancia del perfil diferencial de los antipsicóticos en función de los efectos secundarios, especialmente de las complicaciones metabólicas.

Estudios de revisión sobre efectos secundarios de los antipsicóticos de segunda generación

La última década del siglo xx contempló un aumento espectacular en el uso de ASG en niños y adolescentes, auspiciado, entre otras cosas, por las grandes expectativas puestas en los ASG, entre las que destaca su presunta seguridad. En una publicación reciente, Vitiello et al³ revisan los principales factores que han contribuido al aumento de la prescripción de ASG en población infanto-juvenil. Destacan tres grandes aspectos: el auge en las dos últimas décadas del siglo xx del empleo de un modelo médico de enfermedad para explicar las alteraciones emocionales y comportamentales de niños y adolescentes, la aparente seguridad de los ASG frente a los antiguos APG, y la tendencia general a reducir los días de estancia en las unidades de hospitalización de psiquiatría, con la consiguiente presión a los clínicos por conseguir una más pronta estabilización³. Sin embargo, pese a la incuestionable utilidad de los ASG en el tratamiento de diferentes

trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes, el hallazgo de sus efectos adversos ha puesto en entredicho su supuesta seguridad. Por ello, en esta primera década del siglo XXI han aparecido distintos trabajos de revisión sobre los efectos secundarios de los ASG en niños y adolescentes^{1,3,12,29–43}. Las primeras revisiones enfatizaron la importancia de estudiar los efectos secundarios de los ASG en población infanto-juvenil, ya que la inferencia de que los efectos de estos fármacos en niños y adolescentes eran equivalentes a los hallados en adultos suponía una gran limitación. Como después demostraron los datos, la respuesta de los ASG en niños y adolescentes no es directamente trasladable a la de los adultos: los estudios en población infanto-juvenil han encontrado que los efectos secundarios de los ASG son más acusados en niños y adolescentes que en adultos^{12,42,44}. Los aumentos de peso y de prolactina secundarios al tratamiento con ASG son, de forma consistente en distintos estudios, mayores en niños y adolescentes que en adultos²⁹. Además, en relación con el aumento de peso en niños y adolescentes pueden aparecer otros problemas como diabetes mellitus e hiperlipidemia, que condicionan notablemente la morbilidad futura.

Desde un principio, las revisiones en este campo han destacado que, con respecto a los efectos secundarios, los ASG no conforman un grupo homogéneo^{45,46}. El efecto sobre el peso es un ejemplo paradigmático de esta heterogeneidad: los fármacos asociados con mayor aumento de peso han sido la clozapina y la olanzapina, mientras que la risperidona y la quetiapina se han asociado con un aumento moderado y la ziprasidona y aripiprazol con un bajo riesgo de aumento de peso^{30,31}. Por otro lado, una reciente revisión sistemática (de artículos publicados entre 1965 y 2008) sobre el efecto de los antipsicóticos (APG y ASG) en los niveles de prolactina de niños y adolescentes ha mostrado que, entre los fármacos estudiados (haloperidol, pimozida, risperidona, olanzapina, clozapina, ziprasidona y

quetiapina), todos los antipsicóticos, excepto la clozapina, ziprasidona y la quetiapina, incrementaban los niveles de prolactina, sin que el aumento de prolactina pueda servir para discriminar entre APG y ASG³².

Nuestra revisión ha evaluado un conjunto de trabajos muy heterogéneos, tanto en metodología, como en tiempo de seguimiento y tamaño muestral. Por ello, hay tener en cuenta estas limitaciones a la hora de realizar comparaciones entre los resultados de distintos estudios. La selección de los estudios incluidos en esta revisión impide realizar análisis estadísticos complejos como meta-análisis o estudios de cálculo NNT (número necesario para tratar) o *number needed to harm* (NNH, 'número necesario para dañar'). Pese a ello, hemos decidido incluir todos estos artículos para ofrecer una revisión de todos los datos publicados hasta la fecha sobre resultados de comparativas de eficacia y tolerabilidad entre distintos ASG en población infanto-juvenil.

Los niños y adolescentes son más vulnerables que los adultos a los efectos secundarios de los antipsicóticos

Los estudios de los ASG en población pediátrica han demostrado ser fundamentales, dado que los niños y adolescentes no solo son más vulnerables a los efectos secundarios de los fármacos antipsicóticos que los adultos, sino que además son más sensibles al impacto negativo que dichos efectos ejercen sobre la imagen corporal o la autoestima¹.

En este sentido, el perfil diferencial de los antipsicóticos cobra un valor señalado en la población infanto-juvenil. Los niños y adolescentes son mucho más vulnerables que los adultos, desde la mirada del desarrollo de la personalidad, a cambios físicos como el que conlleva el aumento de peso^{1,3,29,42}. Por otro lado, se ha comprobado que existe una fuerte relación entre la obesidad infantil y el riesgo cardiovascular infantil y adulto, esto es, los niños con obesidad tendrán, cuando sean adultos, un mayor riesgo cardiovascular que la población general⁴⁷. Los sujetos tratados con antipsicóticos tienen, como hemos visto, mayor riesgo metabólico que aquellos que no toman antipsicóticos. Pero este mayor riesgo en las personas con trastornos psicóticos no solo es debido al tratamiento farmacológico. La presencia de un trastorno psicótico supone, en población adulta y probablemente también en niños y adolescentes (aún faltan estudios específicos en este grupo de edad), un mayor riesgo *per se* de aparición de complicaciones metabólicas. Es decir, las personas con psicosis tienen mayor riesgo metabólico que la población general, independientemente del tratamiento⁴⁸. Esto implica que la vigilancia del riesgo cardiovascular en esta población infanto-juvenil es «triple» importante: por ser niños o adolescentes, por padecer psicosis y por tomar antipsicóticos.

Por supuesto, de igual manera que los sujetos con psicosis tienen más riesgo cardiovascular que la población general, cabe esperar que entre las distintas patologías que componen el heterogéneo grupo de los trastornos psicóticos, no todas asocien el mismo grado de riesgo metabólico. En línea con este planteamiento, un estudio reciente ha

encontrado que entre los niños y adolescentes en tratamiento con ASG, la incidencia de síndrome metabólico asociada al tratamiento con ASG en adolescentes *naïve* para antipsicóticos es significativamente mayor en los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar que en sujetos con otros diagnósticos⁴⁹. Estos datos nos emplazan a estudiar los, por ahora desconocidos, mecanismos fisiopatológicos que subyacen a esta asociación.

Relación entre los efectos adversos y la dosis de los fármacos

La experiencia clínica sugiere la existencia de una relación entre la dosis de ASG y la aparición de efectos secundarios. Sin embargo, son pocos los estudios que hayan investigado esta asociación. Una reciente revisión sobre este tema ha destacado que existe una correlación positiva entre el aumento de peso y las concentraciones plasmáticas de olanzapina y clozapina, aunque la relación entre el aumento de peso y las dosis es más controvertida. Los datos con respecto a risperidona son aún menos concluyentes⁵⁰. Esta revisión llama la atención sobre la ausencia de información entre aumento de peso y dosis de otros ASG.

Con respecto al incremento de prolactina secundario al tratamiento con ASG en población infanto-juvenil, un estudio con sujetos procedentes de diferentes muestras ha encontrado una relación significativa entre las concentraciones plasmáticas de olanzapina y los niveles de prolactina, mientras que no encontró esta relación entre los tratados con haloperidol y clozapina⁵¹. Por otro lado, un estudio reciente ha hallado una relación positiva entre la dosis de risperidona y el aumento de prolactina en un seguimiento de 6 meses⁵².

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento constituye una variable clave en el estudio de los efectos secundarios de los ASG. Sin embargo, la corta duración del seguimiento de los estudios de eficacia y tolerabilidad destaca, de manera casi sistemática, como limitación habitual de los estudios publicados³⁷. Los estudios sobre complicaciones metabólicas analizados en esta revisión tienen unas cifras medias de duración del seguimiento (y, por tanto, de tratamiento) de 14,6 semanas, sin que llegue, en ningún caso, a superar un año. Esta corta duración del seguimiento podría limitar el valor de los hallazgos, sobre todo a la luz de recientes resultados que han cuestionado la estabilidad temporal de las diferencias de los efectos secundarios metabólicos entre distintos fármacos. Un estudio controlado y aleatorizado, con sujetos españoles, tanto adolescentes como adultos (N=144; Edad: 15-60 años), tratados con antipsicóticos (olanzapina, risperidona, y haloperidol), ha mostrado que a los 3 meses de tratamiento el aumento de peso era mayor en los pacientes tratados con olanzapina que en el resto (olanzapina > risperidona = haloperidol), mientras que a los 12 meses esta diferencia no era significativa (olanzapina = risperidona = haloperidol)⁵³. Por otro lado, un estudio reciente, realizado también en población española, compara los efectos secundarios de antipsicóticos (APG y ASG) entre niños y adolescentes tratados durante menos de 30

días y sujetos tratados durante más de 12 meses. El grupo de sujetos con más de 12 meses de exposición a antipsicóticos presentó incrementos significativamente mayores de peso, colesterol, parkinsonismo y discinesia que los sujetos tratados durante menos de 30 días. No se encontraron diferencias entre ambos grupos en niveles de triglicéridos, tensión arterial o acatisia⁵⁴.

¿Es válida la distinción entre antipsicóticos de primera y segunda generación?

Los datos sobre eficacia y tolerabilidad de los antipsicóticos ponen en cuestión la validez conceptual de la distinción entre APG y ASG. Un reciente meta-análisis, que ha comparado la eficacia y la tolerabilidad de APG y ASG en el tratamiento de adultos con esquizofrenia, ha destacado que los fármacos que componen el grupo de los ASG difieren en muchas propiedades y no forman un grupo homogéneo⁴⁶. Repetidas voces han llamado la atención en los últimos años sobre la falta de homogeneidad de los ASG como grupo, tanto en su uso en adultos como en niños y adolescentes^{45,46,55,56}. A la luz de estos datos, y considerando que las principales diferencias entre los ASG se refieren a los efectos adversos metabólicos, se ha propuesto sustituir la clasificación APG versus ASG por otra que distinga a los antipsicóticos en función de su riesgo metabólico. En este sentido se han pronunciado recientemente Carmel y Gorman, quienes han planteado introducir una clasificación de antipsicóticos basada en el riesgo metabólico⁵⁷. En esta clasificación propuesta, los antipsicóticos con bajo riesgo metabólico serían: molindona, ziprasidona, flufenazina, haloperidol, aripiprazol, mientras que los antipsicóticos con alto riesgo metabólico serían: clozapina, olanzapina, tioridazina, mesoridazina, sertindol, risperidona, quetiapina⁵⁷ (fig. 2).

Recomendaciones de monitorización clínica de las complicaciones metabólicas en niños y adolescentes tratados con antipsicóticos

La importancia de estos hallazgos subraya la necesidad de una monitorización cuidadosa de los efectos adversos de los ASG tanto en pacientes adultos como en niños y adolescentes⁵⁸. Sin embargo, como hemos señalado a lo largo de esta revisión, los niños y adolescentes son especialmente vulnerables a los efectos adversos de los antipsicóticos. Por ello, es muy importante anticipar los riesgos implicados en el tratamiento con ASG en población infanto-juvenil para prevenir, en la medida de lo posible, las complicaciones derivadas del uso de estos fármacos (tabla 5). A tenor de todo esto, consideramos que la realización de un control rutinario de los efectos adversos de los ASG prescritos, incorporando tanto a los pacientes como a sus familiares en la evaluación de los riesgos-beneficios del uso de los medicamentos resulta de un valor fundamental. Desde la aparición de las primeras señales de alarma sobre los efectos metabólicos de los ASG en adultos, diferentes autores e instituciones han publicado guías de recomendación de control de los efectos adversos. Aunque estas guías han tenido, por lo general, poco impacto en el quehacer cotidiano de los médicos clínicos⁵⁹, nosotros queremos enfatizar su importancia. Por ello, presentamos en la tabla 5 una guía de recomendación de la monitorización de los efectos adversos de los ASG en niños y adolescentes, basada en el trabajo de Correll (2008)⁹. En el caso de que aparecieran efectos secundarios graves sería necesario considerar un cambio a un medicamento de menor riesgo⁹.

Financiación

Este trabajo ha recibido apoyo editorial de Adelphi Targis, S.L y ha recibido financiación de BMS. Los autores asumen toda la responsabilidad por la información contenida en el manuscrito.

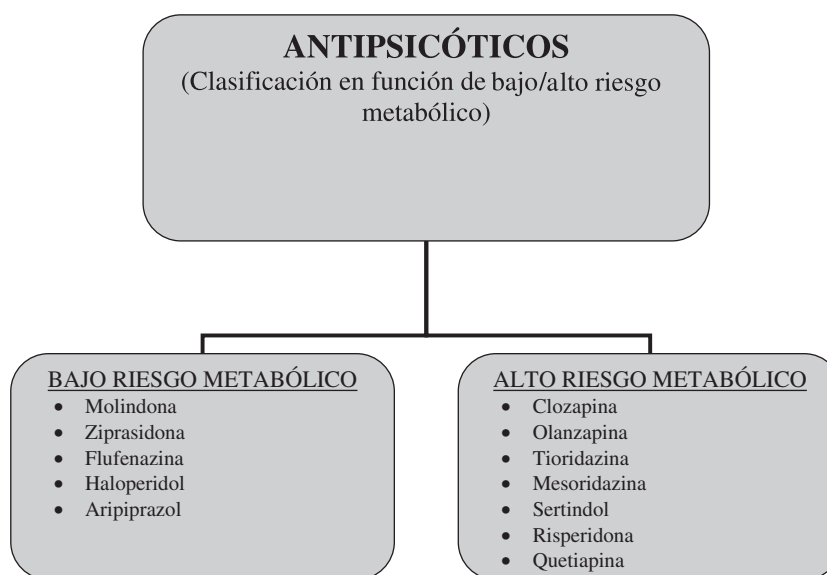


Figura 2 Clasificación de los antipsicóticos en función de su riesgo metabólico (bajo/alto riesgo metabólico) (basado en Carmel y Gorman, 2009⁵⁷).

Tabla 5 Monitorización de efectos adversos de ASG en niños y adolescentes (Adaptado de Correll, 2008⁹)

Evaluación	Frecuencia
Historia personal y familiar	<ul style="list-style-type: none"> ● Inicial ● Cada 12 meses
Estilos de vida saludables	<ul style="list-style-type: none"> ● Cada visita médica (mínimo cada 3 meses)
Peso, talla, índice de masa corporal	<ul style="list-style-type: none"> ● Cada visita médica (mínimo cada 3 meses)
Somnolencia /sedación	<ul style="list-style-type: none"> ● Cada visita médica (mínimo cada 3 meses)
Función sexual	<ul style="list-style-type: none"> ● Inicial ● Durante ajuste de dosis ● Cada 3 meses
Tensión arterial, frecuencia cardiaca	<ul style="list-style-type: none"> ● Inicial ● A los 3 meses ● Cada 12 meses
Glucemia, perfil lipídico	<ul style="list-style-type: none"> ● Inicial ● A los 3 meses ● Cada 6 meses
iones, hemograma, función renal, función hepática	<ul style="list-style-type: none"> ● Inicial ● Cada 12 meses ● En caso de clozapina, hay que seguir el protocolo de extracción de hemograma semanal durante las primeras 18 semanas, y luego mensual
Prolactina	<ul style="list-style-type: none"> ● Si síntomas que lo justifiquen
Síntomas extrapiramidales, acatisia	<ul style="list-style-type: none"> ● Inicial ● Durante ajuste dosis ● A los 3 meses ● Cada 12 meses
Discinesia tardía	<ul style="list-style-type: none"> ● A los 3 meses ● Cada 12 meses
Electrocardiograma	<ul style="list-style-type: none"> ● Inicial (especialmente en caso de ziprasidona y clozapina) ● En caso de ziprasidona: durante ajuste dosis

Bibliografía

- Arango C, Parellada M, Moreno DM. Clinical effectiveness of new generation antipsychotics in adolescent patients. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004;14(Suppl 4):S471-9.
- Findling RL, Steiner H, Weller EB. Use of antipsychotics in children and adolescents. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(Suppl 7):29-40.
- Vitiello B, Correll C, Van Zwieten-Boot B, Zuddas A, Parellada M, Arango C. Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009;19:629-35.
- Olfson M, Blanco C, Liu L, Moreno C, Laje G. National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:679-85.
- Rani F, Murray ML, Byrne PJ, Wong IC. Epidemiologic features of antipsychotic prescribing to children and adolescents in primary care in the United Kingdom. *Pediatrics.* 2008;121:1002-9.
- Patel NC, Crismon ML, Hoagwood K, Johnsrud MT, Rascati KL, Wilson JP, et al. Trends in the use of typical and atypical antipsychotics in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005;44:548-56.
- Kalverdijk LJ, Tobi H, Van den Berg PB, Buischool J, Wagenaar L, Minderaa RB, et al. Use of antipsychotic drugs among Dutch youths between 1997 and 2005. *Psychiatr Serv.* 2008;59:554-60.
- Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, et al. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry.* 2008;165:1420-31.
- Correll CU. Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008;47:9-20.
- Fraguas D, Merchán-Naranjo J, Laita P, Parellada M, Moreno D, Ruiz-Sancho A, et al. Metabolic and hormonal side effects in children and adolescents treated with second-generation antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:1166-75.
- Tyrer P, Kendall T. The spurious advance of antipsychotic drug therapy. *Lancet.* 2009;373:4-5.
- Correll CU, Carlson HE. Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45:771-91.
- Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA.* 2009;302:1765-73.
- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350:2362-74.
- Fraguas D, de Castro MJ, Medina O, Parellada M, Moreno D, Graell M, et al. Does diagnostic classification of early-onset psychosis change over follow-up? *Child Psychiatry Hum Dev.* 2008;39:137-45.
- Findling RL, Robb A, Nyilas M, Forbes RA, Jin N, Ivanova S, et al. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2008;165:1432-41.
- Haas M, Eerdeken M, Kushner S, Singer J, Augustyns I, Quiroz J, et al. Efficacy, safety and tolerability of two dosing regimens in adolescent schizophrenia: double-blind study. *Br J Psychiatry.* 2009;194:158-64.
- Kryzhanovskaya L, Schulz SC, McDougle C, Frazier J, Dittmann R, Robertson-Plouch C, et al. Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009;48:60-70.
- Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, Delbello M, Wozniak J, Kowatch R, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am J Psychiatry.* 2007;164:1547-56.
- Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, De Thomas C, Kafantaris V, et al. Clozapine and "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. *Biol Psychiatry.* 2008;63:524-9.
- Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, Findling RL, McClellan JM, Vinogradov S, et al. Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008;34:60-71.
- Shaw P, Sporn A, Gogtay N, Overman GP, Greenstein D, Gochman P, et al. Childhood-onset schizophrenia: A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:721-30.

23. Arango C, Robles O, Parellada M, Fraguas D, Ruiz-Sancho A, Medina O, et al. Olanzapine compared to quetiapine in adolescents with a first psychotic episode. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009;18:418–28.
24. Castro-Fornieles J, Parellada M, Soutullo CA, Baeza I, González-Pinto A, Graell M, et al. Antipsychotic treatment in child and adolescent first-episode psychosis: a longitudinal naturalistic approach. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008;18:327–36.
25. Gothelf D, Apter A, Reidman J, Brand-Gothelf A, Bloch Y, Gal G, et al. Olanzapine, risperidone and haloperidol in the treatment of adolescent patients with schizophrenia. *J Neural Transm*. 2003;110:545–60.
26. Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, Sheitman BB, Lieberman JA. A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:133–45.
27. Fleischhaker C, Heiser P, Hennighausen K, Herpertz-Dahlmann B, Holtkamp K, Mehler-Wex C, et al. Weight gain associated with clozapine, olanzapine and risperidone in children and adolescents. *J Neural Transm*. 2007;114:273–80.
28. Fleischhaker C, Heiser P, Hennighausen K, Herpertz-Dahlmann B, Holtkamp K, Mehler-Wex C, et al. Weight gain in children and adolescents during 45 weeks treatment with clozapine, olanzapine and risperidone. *J Neural Transm*. 2008;115:1599–608.
29. Fedorowicz VJ, Fombonne E. Metabolic side effects of atypical antipsychotics in children: a literature review. *J Psychopharmacol*. 2005;19:533–50.
30. Stigler KA, Potenza MN, McDougale CJ. Tolerability profile of atypical antipsychotics in children and adolescents. *Paediatr Drugs*. 2001;3:927–42.
31. Vieweg WV, Sood AB, Pandurangi A, Silverman JJ. Newer antipsychotic drugs and obesity in children and adolescents. How should we assess drug-associated weight gain? *Acta Psychiatr Scand*. 2005;111:177–84.
32. Roke Y, Van Harten PN, Boot AM, Buitelaar JK. Antipsychotic medication in children and adolescents: a descriptive review of the effects on prolactin level and associated side effects. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19:403–14.
33. Pappagallo M, Silva R. The effect of atypical antipsychotic agents on prolactin levels in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004 Fall;14:359–71.
34. Richardson MA, Haugland G, Craig TJ. Neuroleptic use, parkinsonian symptoms, tardive dyskinesia, and associated factors in child and adolescent psychiatric patients. *Am J Psychiatry*. 1991;148:1322–8.
35. Cheng-Shannon J, McGough JJ, Pataki C, McCracken JT. Second-generation antipsychotic medications in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Fall. 2004;14:372–94.
36. Glick ID, Murray SR, Vasudevan P, Marder SR, Hu RJ. Treatment with atypical antipsychotics: new indications and new populations. *J Psychiatr Res*. 2001;35:187–91.
37. Jensen PS, Buitelaar J, Pandina GJ, Binder C, Haas M. Management of psychiatric disorders in children and adolescents with atypical antipsychotics: a systematic review of published clinical trials. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2007;16:104–20.
38. Correll CU, Kane JM. One-year incidence rates of tardive dyskinesia in children and adolescents treated with second-generation antipsychotics: a systematic review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17:647–56.
39. Toren P, Ratner S, Laor N, Weizman A. Benefit-risk assessment of atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia and comorbid disorders in children and adolescents. *Drug Saf*. 2004;27:1135–56.
40. McIntyre RS, Jerrell JM. Metabolic and cardiovascular adverse events associated with antipsychotic treatment in children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162:929–35.
41. Harrison-Woolrych M, Garcia-Quiroga J, Ashton J, Herbison P. Safety and usage of atypical antipsychotic medicines in children: a nationwide prospective cohort study. *Drug Saf*. 2007;30:569–79.
42. Correll CU, Sheridan EM, DelBello MP. Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord*. 2010;12:116–41.
43. Singh MK, Ketter TA, Chang KD. Atypical antipsychotics for acute manic and mixed episodes in children and adolescents with bipolar disorder: efficacy and tolerability. *Drugs*. 2010;70:433–42.
44. DelBello MP, Correll CU. Primum non nocere: balancing the risks and benefits of prescribing psychotropic medications for youth with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2010;12:113–5.
45. Findling RL, McNamara NK. Atypical antipsychotics in the treatment of children and adolescents: clinical applications. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(Suppl 6):30–44.
46. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:31–41.
47. Burke V. Obesity in childhood and cardiovascular risk. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006;33:831–7.
48. Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand*. 2009;119:171–9.
49. Moreno CM-NJ, Álvarez M, Baeza I, Alda JA, Martínez-Cantarero C, Parellada M, Sánchez B, De la Serna E, Giráldez M, Arango C. Metabolic effects of second-generation antipsychotics in bipolar youth: comparison with other psychotic and non-psychotic diagnoses. *Bipolar Disord*. En prensa.
50. Simon V, Van Winkel R, De Hert M. Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review *J Clin Psychiatry*. 2009;70:1041–50.
51. Alfaro CL, Wudarsky M, Nicolson R, Gochman P, Sporn A, Lenane M, et al. Correlation of antipsychotic and prolactin concentrations in children and adolescents acutely treated with haloperidol, clozapine, or olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2002 Summer;12:83–91.
52. Haas M, Unis AS, Armenteros J, Copenhaver MD, Quiroz JA, Kushner SF. A 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of risperidone in adolescents with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19:611–21.
53. Pérez-Iglesias R, Crespo-Facorro B, Martínez-García O, Ramírez-Bonilla ML, Álvarez-Jiménez M, Pelayo-Terán JM, et al. Weight gain induced by haloperidol, risperidone and olanzapine after 1 year: findings of a randomized clinical trial in a drug-naive population. *Schizophr Res*. 2008;99:13–22.
54. Laita P, Cifuentes A, Doll A, Llorente C, Cortes I, Parellada M, et al. Antipsychotic-related abnormal involuntary movements and metabolic and endocrine side effects in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17:487–502.
55. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:553–64.
56. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2009;166:152–63.
57. Carmel H, Gorman JM. Classifying antipsychotics by likelihood of metabolic side-effects. *Psychiatr Serv*. 2009;60:1143.
58. Cohn TA, Sernyak MJ. Metabolic monitoring for patients treated with antipsychotic medications. *Can J Psychiatry*. 2006;51:492–501.
59. Morrato EH, Druss B, Hartung DM, Valuck RJ, Allen R, Campagna E, et al. Metabolic testing rates in 3 state Medicaid programs after FDA warnings and ADA/APA recommendations for second-generation antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:17–24.

60. Bastiaens L. A non-randomized, open study with aripiprazole and ziprasidone for the treatment of aggressive behavior in youth in a community clinic. *Community Ment Health J.* 2009;45:73–7.
61. Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002;41:1216–23.
62. DelBello MP, Chang K, Welge JA, Adler CM, Rana M, Howe M, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of quetiapine for depressed adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2009;11:483–93.
63. Findling RL, Nyilas M, Forbes RA, McQuade RD, Jin N, Iwamoto T, et al. Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:1441–51.
64. Haas M, Delbello MP, Pandina G, Kushner S, Van Hove I, Augustyns I, et al. Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord.* 2009;11:687–700.
65. Jensen JB, Kumra S, Leitten W, Oberstar J, Anjum A, White T, et al. A comparative pilot study of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2008;18:317–26.
66. Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK, McKenna K, Gordon CT, Lenane MC, et al. Childhood-onset schizophrenia. A double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry.* 1996;53:1090–7.
67. Mozes T, Ebert T, Michal SE, Spivak B, Weizman A. An open-label randomized comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of childhood-onset schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006;16:393–403.
68. Swadi HS, Craig BJ, Pirwani NZ, Black VC, Buchan JC, Bobier CM. A trial of quetiapine compared with risperidone in the treatment of first onset psychosis among 15- to 18-year-old adolescents. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010;25:1–6.
69. Tramontina S, Zeni CP, Ketzner CR, Pheula GF, Narvaez J, Rohde LA. Aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:756–64.
70. Biederman J, Mick E, Hammerness P, Harpold T, Alvardi M, Dougherty M, et al. Open-label, 8-week trial of olanzapine and risperidone for the treatment of bipolar disorder in preschool-age children. *Biol Psychiatry.* 2005;58:589–94.
71. Fleischhaker C, Heiser P, Hennighausen K, Herpertz-Dahlmann B, Holtkamp K, Mehler-Wex C, et al. Clinical drug monitoring in child and adolescent psychiatry: side effects of atypical neuroleptics. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006;16:308–16.
72. Hrdlicka M, Zedkova I, Blatny M, Urbanek T. Weight gain associated with atypical and typical antipsychotics during treatment of adolescent schizophrenic psychoses: A retrospective study. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009;30:256–61.
73. Khan RA, Mican LM, Suehs BT. Effects of olanzapine and risperidone on metabolic factors in children and adolescents: a retrospective evaluation. *J Psychiatr Pract.* 2009;15:320–8.
74. Migliardi G, Spina E, D'Arrigo C, Gagliano A, Germano E, Siracusano R, et al. Short- and long-term effects on prolactin of risperidone and olanzapine treatments in children and adolescents. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33:1496–501.
75. Ratzoni G, Gothelf D, Brand-Gothelf A, Reidman J, Kikinon L, Gal G, et al. Weight gain associated with olanzapine and risperidone in adolescent patients: a comparative prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002;41:337–43.
76. Saito E, Correll CU, Gallelli K, McMenimun M, Parikh UH, Malhotra AK, et al. A prospective study of hyperprolactinemia in children and adolescents treated with atypical antipsychotic agents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004 Fall;14:350–8.
77. Stevens JR, Kymissis PI, Baker AJ. Elevated prolactin levels in male youths treated with risperidone and quetiapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005;15:893–900.
78. Wudarsky M, Nicolson R, Hamburger SD, Spechler L, Gochman P, Bedwell J, et al. Elevated prolactin in pediatric patients on typical and atypical antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1999;9:239–45.
79. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, edición revisada. Washington, DC, US Department of Health, Education, and Welfare, 1976.
80. Barnes TR. The Barnes Akathisia Rating Scale-revisited. *J Psychopharmacol.* 2003;17:365–70.
81. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1970;212:11–9.
82. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1987;334:1–100.